

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'éthinylestradiol est un œstrogène synthétique, tandis que le diénogest est un dérivé de la nortestostérone qui contient uniquement un groupe cyanométhyle à la position 17a. Le diénogest possède des propriétés anti-androgènes et une affinité avec le récepteur de la progestérone *in vitro* 10 à 30 fois plus faible que les autres progestatifs de synthèse. Le diénogest n'a pas d'effet important sur les androgènes, les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes *in vivo*. L'effet contraceptif de cette combinaison repose sur l'interaction de plusieurs effets, dont les plus importants sont considérés comme l'inhibition de l'ovulation et la modification de la sécrétion de la glaire cervicale. Les contraceptifs oraux combinés (COC) sont supposés améliorer l'acné par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes.

Au moment du lancement de la procédure de saisine, le Royaume-Uni estimait que l'analyse risque/bénéfice de l'indication relative à l'acné n'était pas favorable en raison d'un manque de données sur l'efficacité de la combinaison dans le traitement de l'acné, d'un profil de sécurité inacceptable, en particulier concernant le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV), et du fait que la population cible couverte par l'indication susmentionnée est large et exposerait inutilement des femmes à un traitement dont l'efficacité est limitée et à un risque potentiel d'ETV plus élevé alors que des options alternatives plus sûres existent pour le traitement de l'acné.

Au vu des éléments mentionnés ci-dessus et de la nécessité de prendre des mesures au niveau de l'UE, le Royaume-Uni a estimé qu'il était dans l'intérêt de l'Union de soumettre la question au CHMP. Le 18 février 2016, il a donc invité celui-ci à rendre son avis en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et à indiquer si, pour l'indication susmentionnée, les autorisations de mise sur le marché des produits doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou révoquées pour l'indication suivante :

«Traitement de l'acné modérée chez les femmes pour lesquelles la prise de contraceptifs oraux n'est pas contre-indiquée et n'ayant pas répondu à un traitement topique».

Résumé général de l'évaluation scientifique

Lors de l'examen des données existantes visant à démontrer l'efficacité du diénogest/éthinylestradiol, le CHMP a conclu que dans l'ensemble, il existe suffisamment de preuves à l'appui de l'utilisation de cette combinaison pour le traitement de l'acné. Les études cliniques de phase III ont montré que la forme la plus répandue d'acné dans les études était l'acné vulgaire modérée. Cela est conforme aux directives de traitement actuelles, qui indiquent que les contraceptifs oraux combinés (COC) ne sont pas indiqués dans le traitement de l'acné légère, mais peuvent être envisagés comme traitement alternatif chez des femmes présentant une acné modérée à sévère.

Les données de sécurité disponibles confirment que le profil d'effets indésirables du diénogest/éthinylestradiol est très similaire à celui des produits de comparaison utilisés dans les essais de phase III, aucun des paramètres de sécurité ne soulevant de préoccupations. Le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) et d'événements thromboemboliques artériels (ETA) est particulièrement important étant donné que jusqu'à présent, il n'existe pas suffisamment de données pour déterminer précisément le risque relatif lié à ces événements thromboemboliques par rapport à d'autres contraceptifs hormonaux combinés contenant d'autres progestatifs. Toutefois, le CHMP a relevé qu'il n'existe aucun cas d'ETV dans les études de phase III et que les données de sécurité fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché n'ont donné lieu à aucune nouvelle préoccupation en matière de sécurité. Les contraceptifs oraux peuvent également affecter le métabolisme osseux chez les adolescents, bien qu'il soit probable que cet effet soit réversible après l'arrêt du traitement.

Compte tenu de la nature du trouble, des avantages observés, des risques relatifs par rapport à d'autres traitements disponibles et des recommandations des directives, il convient d'essayer en premier lieu des traitements locaux ou un traitement antibiotique oral avant de recourir à un COC. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque du diénogest/éthinyloestradiol est considéré comme favorable pour un traitement de deuxième intention chez les femmes présentant une acné modérée. Le CHMP a également noté qu'afin d'éviter d'exposer inutilement des femmes à un traitement présentant un risque potentiel d'ETV plus élevé alors que des options alternatives plus sûres existent pour le traitement de l'acné, l'indication devrait être limitée aux femmes qui choisissent la contraception, et le recours à ce COC doit être une décision éclairée prise en toute connaissance de cause.

Au vu du principal effet sur l'acné observé après six mois de traitement et du risque d'ETV, qui doit encore être quantifié, il convient de réaliser une évaluation du traitement trois à six mois après son initiation et de manière périodique par la suite afin de déterminer s'il est nécessaire de le poursuivre.

Au vu des éléments mentionnés ci-dessus, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de diénogest/éthinyloestradiol indiqués dans le traitement de l'acné est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- Le CHMP a pris en compte la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant 2 mg de diénogest (DNG) et 0,03 mg d'éthinylestradiol (EE) utilisés pour le traitement de l'acné modérée chez les femmes n'ayant pas répondu à un traitement topique.
- Le CHMP a examiné la totalité des études cliniques disponibles, de la littérature publiée et de l'expérience après mise sur le marché, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) quant à l'efficacité du diénogest/éthinyloestradiol dans le traitement de l'acné et la sécurité de ces médicaments, en particulier sur le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) et d'événements thromboemboliques artériels (ETA).
- Le CHMP a estimé que l'efficacité des médicaments contenant 2 mg de diénogest et 0,03 mg d'éthinylestradiol dans le traitement de l'acné modérée chez les femmes n'ayant pas répondu à un traitement topique ou à un traitement par antibiotique oral est démontrée par les données issues des essais cliniques de phase III. Elle est également étayée par un examen Cochrane de l'utilisation de pilules contraceptives orales combinées pour le traitement de l'acné.
- Le CHMP a noté que le risque d'ETV lié à la prise d'un contraceptif hormonal combiné contenant du diénogest n'est pas encore entièrement caractérisé. On ne sait pas si le risque d'ETV lié à la prise de diénogest/éthinyloestradiol est plus élevé ou plus faible que celui lié à la prise de contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel (5 à 7 femmes sur 10 000), de l'étonogestrel (6 à 12 femmes sur 10 000) ou du drospirénone (9 à 12 femmes sur 10 000, contre 2 femmes sur 10 000 pour les femmes n'utilisant pas de contraceptif hormonal combiné). Toutefois, le CHMP a relevé qu'il n'existe aucun cas d'ETV dans les études de phase III et que les données de sécurité fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché n'ont donné lieu à aucune nouvelle préoccupation en matière de sécurité.
- Le CHMP a également noté que l'indication initiale relative à l'acné était trop générale et exposerait inutilement des femmes à un traitement présentant un risque potentiel d'ETV plus élevé alors que des options alternatives plus sûres existent pour le traitement de l'acné. Le CHMP est donc convenu que l'indication doit être limitée aux femmes qui choisissent d'utiliser

un contraceptif oral et que le recours à ce COC doit être une décision éclairée prise en toute connaissance de cause.

- Le CHMP est d'avis qu'il convient d'évaluer les patients acnéiques trois à six mois après le début du traitement et de manière périodique par la suite. Cette conclusion a été formulée en tenant compte du fait que le traitement doit être administré pendant au moins trois mois pour qu'un effet puisse être observé, le principal effet sur l'acné étant observé après six mois de traitement (comme cela est démontré par les résultats des deux études de phase III) et qu'au vu du risque d'ETV, qui doit encore être quantifié, l'évolution doit être examinée de manière périodique afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.
- Le CHMP estime que les avantages des médicaments à base de diénogest/éthinyloestradiol sont toujours supérieurs aux risques identifiés d'un traitement de deuxième intention chez les femmes présentant une acné modérée qui choisissent d'utiliser un contraceptif oral, pour autant que ces médicaments soient uniquement utilisés en cas d'échec de traitements topiques ou de traitements antibiotiques oraux.

Avis du CHMP

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de diénogest/éthinyloestradiol indiqués dans le traitement de l'acné reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des conditions régissant les autorisations de mise sur le marché des médicaments à base de diénogest/éthinyloestradiol indiqués dans le traitement de l'acné.