

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Etinilestradiol je sintetski estrogen, a dienogest je derivat nortestosterona koji na jedinstven način sadržava skupinu cijanometil na položaju 17a. Dienogest pokazuje antiandrogenička svojstva, 10–30 puta manji afinitet prema receptoru progesterona *in vitro* u usporedbi s drugim sintetskim progestogenima. Dienogest nema znatne androgene, mineralokortikoidne ili glukokortikoidne učinke *in vivo*. Kontracepcijski učinak te kombinacije temelji se na interakciji raznih učinaka, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sluzi. Smatra se da kombinirana oralna kontracepcijska sredstva (COC-ovi) poboljšavaju akne putem nekoliko mehanizama.

U vrijeme pokretanja postupka upućivanja, Ujedinjena Kraljevina smatrala je da analiza koristi i rizika za indikaciju za akne nije povoljna na temelju nedostatnih podataka o djelotvornosti kombinacije u indikaciji za akne, neprihvatljivog sigurnosnog profila, osobito s obzirom na rizik od venske tromboembolije (VTE), i činjenice da je ciljana populacija obuhvaćena prethodno navedenom indikacijom široka te da bi žene nepotrebno bile izložene liječenju s ograničenom djelotvornošću i potencijalno većem riziku od venske tromboembolije kada su dostupna alternativna i sigurnija rješenja za liječenje akni.

S obzirom na prethodno navedeno i nužnost poduzimanja mjera na razini EU-a, Ujedinjena Kraljevina smatrala je da je u interesu Unije uputiti predmet CHMP-u te je 18. veljače 2016. od njega zatražila da iznese svoje mišljenje, u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ, o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova u prethodno navedenoj indikaciji zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati s obzirom na indikaciju u nastavku:

„Liječenje akni umjerenog stupnja u žena bez kontraindikacija za oralnu kontracepciju u kojih se topikalna terapija pokazala neučinkovitom.“

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Razmatrajući postojeće podatke u korist djelotvornosti dienogesta/etinilestradiola, CHMP je zaključio da, općenito gledajući, postoje dostatni dokazi u korist primjene te kombinacije u indikaciji za akne. Klinička ispitivanja III. faze pokazala su da u ispitivanjima pretežno dominiraju obične akne (*acne vulgaris*) umjerenog stupnja. To je u skladu s aktualnim smjernicama za liječenje u kojima se navodi da kombinirana oralna kontracepcijska sredstva nisu indicirana za akne blagog stupnja, nego da se ona smatraju terapijskim alternativama za žene s aknama umjerenog do teškog stupnja.

Dostupni podatci o sigurnosti potvrđuju da je profil DNG-a/EE-a i usporednih proizvoda s obzirom na štetne događaje (AE) vrlo sličan u ispitivanjima III. faze, pri čemu ni jedan od parametara sigurnosti ne izaziva zabrinutost. Rizik od venske tromboembolije (VTE) i arterijske tromboembolije (ATE) osobito je značajan jer zasad ne postoje dostatni podatci na temelju kojih bi se jasno utvrdio relativan rizik od tromboembolije u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontracepcijskim sredstvima koji sadržavaju druge progestogene. Međutim, CHMP je napomenuo da u ispitivanjima III. faze nisu zabilježeni slučajevi venske tromboembolije te da podatci koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne ukazuju na postojanje novih sigurnosnih rizika. Oralna kontracepcijska sredstva mogu također utjecati na metabolizam kostiju u adolescenata, iako je vjerojatno da je taj učinak reverzibilan nakon prekida terapije.

S obzirom na prirodu poremećaja, uočene koristi i relativne rizike u usporedbi s dostupnim terapijskim alternativama i vodećim preporukama, prije pribjegavanja kombiniranoj oralnoj kontracepciji prvo je potrebno isprobati lokalne terapije ili terapiju oralnim antibioticima. Stoga se odnos koristi i rizika DNG-a/EE-a smatra povoljnim u drugoj liniji liječenja žena s aknama umjerenog stupnja. CHMP je također napomenuo da bi, kako bi se izbjeglo nepotrebno izlaganje žena terapiji s potencijalno većim rizikom od venske tromboembolije kada su dostupna alternativna i sigurnija rješenja za liječenje akni,

indikaciju trebalo ograničiti na žene koje odaberu primjenjivati kontracepciju te da bi se odabir te kombinirane oralne kontracepcije trebao temeljiti na svjesnoj i dobro razmotреноj odluci.

S obzirom na to da su najznačajniji učinci na akne vidljivi nakon šest mjeseci liječenja, i na to da se kvantifikacija rizika od venske tromboembolije još očekuje, žene bi trebale podlijetati procjeni 3-6 mjeseci nakon početka liječenja i potom periodički kako bi se ocijenilo je li terapiju potrebno nastaviti.

S obzirom na prethodno navedeno, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova indiciranih za akne koji sadržavaju dienogest/etinilestradiol ostaje povoljan, pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku kako je prethodno opisano.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak koji se provodi u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadržavaju dienogest (DNG) (2 mg) i etinilestradiol (EE) (0,03 mg) za akne umjereno teškog stupnja u žena u kojih je topikalna terapija bila neučinkovita.
- CHMP je razmotrio sve dostupne kliničke studije, objavljenu literaturu i iskustvo nakon stavljanja lijekova u promet, uključujući odgovore nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o djelotvornosti DNG-a/EE-a u liječenju akni i sigurnosti tih lijekova, osobito s obzirom na rizik od venske tromboembolije i arterijske tromboembolije.
- CHMP je smatrao da je djelotvornost lijekova koji sadržavaju dienogest (2 mg) i etinilestradiol (0,03 mg) u liječenju akni umjereno teškog stupnja u žena u kojih su se topikalna terapija ili oralni antibiotici pokazali neučinkovitima dostatno potkrijepljena podacima iz kliničkih ispitivanja III. faze i dodatno potkrijepljena Cochraneovom ocjenom kombiniranih oralnih kontracepcijskih tableta za liječenje akni.
- CHMP je napomenuo da rizik od venske tromboembolije pri primjeni kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstava koja sadržavaju dienogest još nije potpuno okarakteriziran. Nije poznato je li rizik od venske tromboembolije pri primjeni DNG-a/EE-a manji ili veći od rizika pri primjeni kombiniranih oralnih kontracepcijskih sredstava koja sadržavaju levonorgestrel (5-7 na 10 000 žena), etonorgestrel (6-12 na 10 000 žena) ili drospirenon (9-12 na 10 000 žena u usporedbi s 2 na 10 000 žena koje ne primjenjuju kombiniranu hormonsku kontracepciju). Međutim, CHMP je napomenuo da u ispitivanjima III. faze nisu zabilježeni slučajevi venske tromboembolije te da podatci o sigurnosti lijeka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne ukazuju na postojanje novih sigurnosnih rizika.
- CHMP je također napomenuo da je prvotna indikacija za akne bila preširoka te da bi nepotrebno izlagala žene terapiji s potencijalno većim rizikom od venske tromboembolije kada su dostupna alternativna i sigurnija rješenja za liječenje akni. CHMP je stoga utvrdio da bi indikaciju trebalo ograničiti na žene koje odaberu primjenjivati oralnu kontracepciju te da bi se odabir te kombinirane oralne kontracepcije trebao temeljiti na svjesnoj i dobro razmotреноj odluci.
- CHMP je utvrdio da bi bolesnici koji se liječe zbog akni trebali podlijetati procjeni 3-6 mjeseci nakon početka liječenja i potom periodički. Ovaj je zaključak donesen uzimajući u obzir da se terapija mora provoditi najmanje tri mjeseca kako bi učinci bili vidljivi, pri čemu su najistaknutiji učinci na akne vidljivi nakon šest mjeseci liječenja (kako je potkrijepljeno rezultatima obaju ispitivanja III. faze) i da, s obzirom na to da se kvantifikacija rizika od venske tromboembolije još očekuje, žene treba podvrgnuti periodičkoj procjeni kako bi se ocijenilo je li terapiju potrebno nastaviti.

- Mišljenje CHMP je da koristi od lijekova koji sadržavaju dienogest/etinilestradiol i dalje nadmašuju rizike u drugoj liniji liječenja akni umjerenog stupnja u žena koje odaberu primjenjivati oralnu kontracepciju, pod uvjetom da se ti lijekovi primjenjuju samo nakon što se odgovarajuće topikalne terapije ili terapije oralnim antibioticima pokažu neuspješnima.

Mišljenje CHMP-a

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova indiciranih za akne koji sadržavaju dienogest/etinilestradiol ostaje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku uključe prethodno opisane izmjene.

Stoga CHMP preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove indicirane za akne koji sadržavaju dienogest/etinilestradiol.