

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Etinilestradjol huwa estrogenu sintetiku waqt li dienogest huwa derivattiv tan-nortestosteron li unikament fih grupp ta' cyanomethyl f'pożizzjoni 17a. Dienogest juri karatteristiċi antiandroġeniċi, affinità ta' 10-30 darba aktar baxxa għar-riċettur ta' progesteron *in vitro* meta mqabbel ma' progesteroni sintetici oħra. Dienogest m'għandux effetti sinifikanti ta' androġenu, mineralokortikoidje jew glukokortikoidje *in vivo*. L-effett kontraċettiv ta' din it-taħlita huwa bbażat fuq l-interazzjoni ta' diversi effetti, li dawk l-aktar importanti jidhru bħala l-inibizzjoni tal-ovulazzjoni u l-bidliet fis-sekrezzjoni ċervikali. Il-kontraċettivi orali kkombinati (COCs, combined oral contraceptives) huma maħsuba li jtejbju l-akne b'diversi mekkaniżmi.

Fiż-żmien tal-bidu tar-riferiment, ir-Renju Unit ikkunsidra li l-analiżi benefiċċju/riskju għall-indikazzjoni tal-akne ma kinitx favorevoli abbażi ta' data insuffiċjenti dwar l-effikaċja tat-taħlita fl-indikazzjoni tal-akne, profil tas-sigurtà inaċċettabbli, b'mod partikolari rigward ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE, venous thromboembolic events) u l-fatt li l-popolazzjoni fil-mira koperta mill-indikazzjoni msemija hawn fuq hija wiesgħa u tkun qed tesponi bla bżonn lin-nisa għal kura b'effikaċja limitata u għal riskju oġġettiv ta' VTE meta hemm disponibbli opzjonijiet alternattivi u aktar siguri għall-kura tal-akne.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq u l-bżonn li tittiehed azzjoni fil-livell tal-UE, ir-Renju Unit ikkunsidra li kien fl-interess tal-Unjoni li l-kwistjoni tiġi rreferuta lis-CHMP, u fit-18 ta' Frar 2016, talab li dan jagħti l-opinjoni tagħha skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti fl-indikazzjoni msemija hawn fuq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospizi jew jiġu rrevokati fir-rigward tal-indikazzjoni ta' hawn taħt:

“Kura tal-akne b'severità moderata f'nisa mingħajr kontraindikazzjonijiet għal kontraċettivi orali u li fihom il-kura topika ma kinitx effettiva”.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Filwaqt li kkunsidra data eżistenti b'appoġġ għall-effikaċja ta' dienogest/etinilestradjol, is-CHMP ikkonkluda li b'mod ġenerali hemm biżżejjed evidenza b'appoġġ għall-użu ta' din it-taħlita fl-indikazzjoni tal-akne. L-istudji kliniċi ta' fażi III wrew li akne vulgaris moderata b'mod predominanti ddominat fl-istudji. Dan hu f'konformità mal-linji gwida ta' kura attwali li jiddikjaraw li kontraċettivi orali kkombinati (COCs) mhumix indikati f'akne ħafifa, iżda huma kkunsidrati bħala alternattivi tal-kura f'nisa b'akne moderata sa severa.

Id-data tas-sigurtà disponibbli kkonfermat li l-profil tal-avvenimenti avversi (AE, adverse event) ta' DNG/EE u l-prodotti komparaturi fil-provi tal-fażi III kienu simili ħafna, u ebda parametru tas-sigurtà ma qajjem xi tħassib. Ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE) u ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATE, arterial thromboembolic events) huwa ta' importanza partikolari peress li s'issa m'hemmx biżżejjed data biex jiġi ddeterminat b'mod ċar ir-riskju relattiv għal avvenimenti tromboemboliċi meta mqabbla ma' kontraċettivi ormonali kkombinati oħra li fihom progesteroni oħra. Madankollu, is-CHMP innota li ma kienx hemm każijiet ta' VTE fl-istudji tal-fażi III u d-data tas-sigurtà pprovduta mill-MAHs ma qajmitx tħassib ġdid dwar is-sigurtà. Il-kontraċettivi orali jistgħu wkoll jaffettwaw il-metaboliżmu tal-għadam fl-adolexxenti, għalkemm dan l-effett x'aktarx li huwa reversibbli wara t-twaqqif tal-kura.

Meta tiġi kkunsidrata n-natura tad-disturb, il-benefiċċji osservati u r-riskji relattivi meta mqabbla mal-alternattivi tal-kura disponibbli u r-rakkomandazzjonijiet tal-linji gwida, qabel wiehed jirrikorri għal COC, l-ewwel għandhom jiġu ppruvati terapiji lokali jew kura antibijotika orali. Għalhekk, ir-relazzjoni bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' DNG/EE hija kkunsidrata favorevoli għal kura tat-tieni linja f'nisa b'akne moderata. Is-CHMP innota wkoll li sabiex jevita li jesponi bla bżonn lin-nisa għal kura b'riskju potenzjali oġġettiv ta' VTE meta jkun hemm disponibbli opzjonijiet alternattivi u aktar siguri għall-kura tal-akne li l-

indikazzjoni għandha tkun ristretta għal nisa li jagħżlu l-kontraċezzjoni, u li jeħtieġ li tittieħed deċiżjoni konxja u li tkun giet ikkunsidrata tajjeb meta jintagħżel dan is-COC.

Fid-dawl tal-effett l-aktar prominenti tal-akne li deher wara 6 xhur ta' kura, flimkien mar-riskju ta' VTE li għad irid jiġi kkwantifikat, in-nisa għandhom jiġu vvalutati 3-6 xhur wara l-bidu tal-kura u perijodikament wara sabiex jiġi rieżaminat il-bżonn biex titkompla l-kura.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom dienogest/etinilestradijoli indikati għall-akne huwa favorevoli soġġett għal bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott kif deskritt hawn fuq.

Raġunijiet għal opinjoni tas-CHMP

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal mediċini li fihom 2 mg dienogest (DNG) u 0.03 mg etinilestradijoli (EE) għal akne severa b'mod moderat fin-nisa li fihom il-kura topika ma kinitx effettiva.
- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tal-istudji kliniċi disponibbli, il-letteratura ppubblikata u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż risponsi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) dwar l-effikaċja ta' DNG/EE fil-kura tal-akne, u dwar is-sigurtà ta' dawn il-mediċini, b'mod partikolari dwar ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE) u ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATE).
- Is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja ta' mediċini li fihom 2 mg dienogest u 0.03 mg etinilestradijoli fil-kura tal-akne severa b'mod moderat f'nisa li fihom, il-kura topika jew l-antibijotiku orali ma kinix effettivi hi appoġġjata tajjeb mid-data tal-prova klinika tal-fażi III u appoġġjata aktar minn rieżami ta' Cochrane ta' pilloli kontraċettivi orali kkombinati għall-kura tal-akne.
- Is-CHMP innota li r-riskju ta' VTE ma' kontraċettivi ormonali kkombinati li jkun fih dienogest għadu mhuwiex ikkaratterizzat b'mod sħiħ. Mhux magħruf jekk ir-riskju ta' VTE b'DNG/EE huwiex aħjar jew aghar minn dak tal-kontraċettivi orali kkombinati li jkun fihom levonorgestrel (5-7 għal kull 10,000 mara), etonorgestrel (6-12 għal kull 10,000 mara) jew drospirenone (9-12 għal kull 10,000 mara meta mqabbel ma' 2 minn 10,000 mara li ma jużawx kontraċettivi ormonali kkombinati). Madankollu, is-CHMP innota li ma kienx hemm każijiet ta' VTE fl-istudji tal-fażi III u d-data tas-sigurtà pprovduta mill-MAHs ma qajmitx tħassib għal dan idur is-sigurtà.
- Is-CHMP innota wkoll li l-indikazzjoni tal-bidu tal-akne kienet wisq wiesgħa u kienet se tesponi bla bżonn lin-nisa għal kura b'riskju potenzjali oġġett għal VTE meta jkun hemm disponibbli opzjonijiet alternattivi u aktar siguri għall-kura tal-akne. Għalhekk, is-CHMP qabel li l-indikazzjoni għandha tkun ristretta għal nisa li jagħżlu li jużaw kontraċettivi orali, u li meta jintagħżel COC jeħtieġ li tittieħed deċiżjoni konxja u li tkun giet ikkunsidrata tajjeb.
- Is-CHMP qabel li l-pazjenti kkurati għall-akne għandhom jiġu vvalutati 3-6 xhur wara l-bidu tal-kura u perijodikament wara dan il-bidu. Din il-konkluzjoni ntlaħqet wara li tqies il-fatt li l-kura tkun neċessarja għal tal-inqas 3 xhur sabiex jidher effett, bl-effett l-aktar prominenti fuq l-akne jidher wara 6 xhur ta' kura (kif appoġġjat mir-riżultati taż-żewġ studji tal-fażi III), u li fid-dawl tar-riskju ta' VTE li għad irid jiġi kkwantifikat, in-nisa għandhom jiġu vvalutati perijodikament sabiex jiġi rieżaminat il-bżonn biex titkompla l-kura.
- Is-CHMP huwa tal-fehma li l-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom dienogest/etinilestradijoli jibqgħu jkunu akbar mir-riskji fil-kura tat-tieni linja ta' akne moderata f'nisa li jagħżlu li jużaw kontraċettivi orali, diment li l-prodotti mediċinali jintużaw biss wara li terapji topiċi jew kuri antibijotiċi orali adatti ma jkunux f'haq.

Opinjoni tas-CHMP

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom dienogest/etinilestradijoli indikati għall-akne jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom dienogest/etinilestradijoli indikati għall-akne.