

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Ethinylestradiol is een synthetisch oestrogeen, terwijl dienogest een nortestosteronderivaat is dat een uniek makende cyanomethylgroep op positie 17a bevat. Dienogest vertoont anti-androgene eigenschappen, *in vitro* 10-30 keer lagere affiniteit voor de progesteronreceptor in vergelijking met andere synthetische progestagenen. Dienogest heeft *in vivo* geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde effecten. Het anticonceptieve effect van deze combinatie berust op de interactie van verschillende effecten, waarvan de remming van de ovulatie en de veranderingen in de cervicale afscheiding als de belangrijkste worden gezien. Van gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) wordt aangenomen dat ze acne verminderen via verschillende mechanismen.

Op het moment dat de verwijzing in gang werd gezet, was het Verenigd Koninkrijk van oordeel dat de baten-risicoanalyse voor de indicatie acne niet gunstig was op basis van onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van de combinatie bij de indicatie acne, een onaanvaardbaar veiligheidsprofiel, met name met betrekking tot het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's), en het feit dat de doelpopulatie die de hierboven vermelde indicatie bestrijkt breed is en vrouwen onnodig zou blootstellen aan een behandeling met beperkte werkzaamheid en een potentieel hoger risico op VTE's terwijl alternatieve en veiligere opties voor de behandeling van acne beschikbaar zijn.

Gezien het bovenstaande en de noodzaak om op EU-niveau actie te ondernemen, was het Verenigd Koninkrijk van oordeel dat het in het belang van de Unie was om de zaak naar het CHMP te verwijzen, en verzocht het Verenigd Koninkrijk op 18 februari 2016 het CHMP om krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG advies uit te brengen over de vraag of vergunningen voor het in de handel brengen van deze producten bij de bovengenoemde indicatie moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken met betrekking tot de onderstaande indicatie:

“Behandeling van matig ernstige acne bij vrouwen zonder contra-indicaties voor orale anticonceptiva en bij wie topische behandeling niet werkte”.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Na bestudering van bestaande gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van dienogest/ethinylestradiol concludeerde het CHMP dat er over het geheel genomen voldoende bewijs ter ondersteuning van het gebruik van deze combinatie is bij de indicatie acne. De klinische fase III-studies lieten zien dat voornamelijk matige acne vulgaris in de studies domineerde. Dit is in lijn met de huidige behandelingsrichtsnoeren, die vermelden dat gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) niet geïndiceerd zijn bij lichte acne maar als behandelingsalternatieven worden overwogen bij vrouwen met matige tot ernstige acne.

De beschikbare veiligheidsgegevens bevestigden dat de bijwerkingenprofielen van DNG/EE en de vergelijkingsproducten in de fase III-onderzoeken sterk vergelijkbaar zijn, waarbij geen van de veiligheidsparameters voor bedenkingen zorgde. Het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's) en arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) is van bijzonder belang aangezien er tot op heden onvoldoende gegevens zijn om het relatieve risico op trombo-embolische voorvallen duidelijk vast te stellen in vergelijking met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten. Het CHMP merkte echter op dat er in de fase III-studies geen gevallen van VTE waren en dat de door de houders van de handelsvergunningen verstrekte veiligheidsgegevens geen nieuwe veiligheidsbedenkingen opleverden. Orale anticonceptiva kunnen bij adolescenten ook van invloed zijn op het botmetabolisme, hoewel dit effect waarschijnlijk reversibel is na stopzetting van de behandeling.

Gezien de aard van de aandoening, de waargenomen voordelen en de relatieve risico's in vergelijking met beschikbare behandelingsalternatieven en aanbevelingen uit richtsnoeren, dienen eerst lokale therapieën of orale antibiotische behandeling te worden geprobeerd voordat toevlucht wordt genomen

tot een COC. Derhalve wordt de baten-risicoverhouding van DNG/EE gunstig geacht voor een tweedelijsbehandeling van vrouwen met matige acne. Het CHMP merkte ook op dat, om onnodige blootstelling van vrouwen aan een behandeling met een potentieel hoger risico op VTE's te vermijden wanneer alternatieve en veiligere opties voor de behandeling van acne beschikbaar zijn, de indicatie dient te worden beperkt tot vrouwen die voor anticonceptie kiezen, en dat een bewuste en weloverwogen beslissing moet worden genomen wanneer voor deze COC wordt gekozen.

Aangezien het belangrijkste effect op acne na 6 maanden behandeling wordt waargenomen en het risico op VTE's nog moet worden gekwantificeerd, dienen vrouwen 3-6 maanden na aanvang van de behandeling en daarna periodiek te worden beoordeeld om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te bespreken.

Gezien het bovenstaande heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van dienogest/ethinylestradiol-bevattende, bij acne geïndiceerde producten gunstig is, behoudens doorvoering van de wijzigingen in de productinformatie zoals hierboven beschreven.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CMHP bestudeerde de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die dienogest (DNG) 2 mg en ethinylestradiol (EE) 0,03 mg bevatten voor matig ernstige acne bij vrouwen bij wie topische behandeling niet werkte.
- Het CHMP bestudeerde het geheel aan beschikbare klinische studies, gepubliceerde literatuur en ervaringen na het in de handel brengen, inclusief antwoorden van houders van handelsvergunningen over de werkzaamheid van DNG/EE bij de behandeling van acne en over de veiligheid van deze geneesmiddelen, met name met betrekking tot het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's) en arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's).
- Het CHMP oordeelde dat de werkzaamheid van geneesmiddelen die dienogest 2 mg en ethinylestradiol 0,03 mg bevatten bij de behandeling van matig ernstige acne bij vrouwen bij wie topische behandeling of orale antibiotica niet werkte, goed werd ondersteund door gegevens uit klinisch fase III-onderzoek en verder werd ondersteund door een Cochrane-review van gecombineerde orale anticonceptiepillen voor de behandeling van acne.
- Het CHMP merkte op dat het risico op VTE's bij dienogest-bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva nog niet volledig is gekarakteriseerd. Het is niet bekend of het risico op VTE's bij DNG/EE beter of slechter is dan dat van de gecombineerde orale anticonceptiva die levonorgestrel (5-7 per 10 000 vrouwen), etonorgestrel (6-12 per 10 000 vrouwen) of drospirenon (9-12 per 10 000 vrouwen) bevatten, vergeleken met 2 op de 10 000 vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken. Het CHMP merkte echter op dat er in de fase III-studies geen gevallen van VTE waren en dat de door de houders van de handelsvergunningen verstrekte veiligheidsgegevens geen nieuwe veiligheidsbedenkingen opleverden.
- Het CHMP merkte ook op dat de initiële acne-indicatie te breed was en vrouwen onnodig zou blootstellen aan een behandeling met een potentieel hoger risico op VTE's wanneer alternatieve en veiligere opties voor de behandeling van acne beschikbaar zijn. Het CHMP stemde er derhalve mee in dat de indicatie dient te worden beperkt tot vrouwen die ervoor kiezen om gebruik te maken van een oraal anticonceptivum, en dat een bewuste en weloverwogen beslissing moet worden genomen wanneer voor dit COC wordt gekozen.
- Het CHMP stemde ermee in dat voor acne behandelde patiënten 3-6 maanden na het begin van de behandeling en daarna periodiek dienen te worden beoordeeld. Bij het bereiken van deze

conclusie werd er rekening mee gehouden dat behandeling gedurende ten minste 3 maanden nodig zou zijn om een effect waar te nemen, waarbij het belangrijkste effect op acne na 6 maanden behandeling wordt waargenomen (zoals ondersteund door de resultaten van beide fase III-studies), en dat gezien het nog te kwantificeren risico op VTE's vrouwen periodiek dienen te worden beoordeeld om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te bespreken.

- Het CHMP is van mening dat de voordelen van dienogest/ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen blijven opwegen tegen de risico's bij de tweedelijsbehandeling van matige acne bij vrouwen die ervoor kiezen om gebruik te maken van een oraal anticonceptivum, mits de geneesmiddelen alleen worden gebruikt nadat geschikte topische therapieën of orale antibiotische behandelingen hebben gefaald.

Het advies van het CHMP

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van dienogest/ethinylestradiol-bevattende, bij acne geïndiceerde geneesmiddelen gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor dienogest/ethinylestradiol-bevattende, bij acne geïndiceerde producten.