

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O etinilestradiol é um estrogénio sintético, enquanto o dienogest é um derivado da nortestosterona que contém unicamente um grupo cianometilo na posição 17α. O dienogest possui propriedades antiandrogénicas e afinidade *in vitro* para o recetor da progesterona 10-30 vezes inferior a outros progestagénios sintéticos. O dienogest não possui efeitos androgénicos, mineralocorticoides ou glucocorticoides *in vivo* significativos. O efeito contraceutivo desta associação baseia-se na interação de vários efeitos, os mais importantes dos quais são considerados a inibição da ovulação e as alterações a nível da secreção cervical. Pensa-se que os contraceptivos orais combinados (COC) melhoram a acne através de vários mecanismos.

Na altura em que desencadeou a consulta, o Reino Unido considerava que a análise benefício-risco para a indicação na acne não era favorável devido à insuficiência de dados sobre a eficácia da associação nessa indicação, ao perfil de segurança inaceitável, em particular relativamente ao risco de eventos tromboembólicos venosos (TEV), e ao facto de a população-alvo abrangida pela indicação supramencionada ser ampla e iria expor desnecessariamente as mulheres a um tratamento com eficácia limitada e a um risco potencial mais elevado de TEV quando estão disponíveis opções alternativas e mais seguras para o tratamento da acne.

Considerando o acima exposto e a necessidade de tomar medidas a nível da UE, o Reino Unido considerou que era do interesse da União remeter o assunto para o CHMP e solicitou, em 18 de fevereiro de 2016, que este desse o seu parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente a se as autorizações de introdução no mercado desses medicamentos na indicação supramencionada devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas no que concerne à indicação seguinte:

«Tratamento da acne com gravidade moderada em mulheres sem contraindicações para contraceptivos orais e nas quais o tratamento tópico foi ineficaz».

Resumo da avaliação científica

Ao considerar os dados existentes em apoio da eficácia de dienogest/etinilestradiol, o CHMP concluiu que, globalmente, existem provas suficientes que suportam o uso desta associação na indicação de acne. Os estudos clínicos de fase III mostraram que a forma mais comum de acne nos estudos foi a acne vulgar moderada. Isto está de acordo com as diretrizes de tratamento atuais que indicam que os contraceptivos orais combinados (COC) não são indicados na acne ligeira, mas são considerados como alternativas de tratamento em mulheres com acne moderada a grave.

Os dados de segurança disponíveis confirmaram que os perfis de acontecimentos adversos (AA) do dienogest/etinilestradiol e dos medicamentos comparadores nos ensaios de fase III eram muito semelhantes, sem que nenhum dos parâmetros de segurança suscitasse preocupações. O risco de eventos tromboembólicos venosos (TEV) e de eventos tromboembólicos arteriais (TEA) é de especial importância pois, até à data, não existem dados suficientes para determinar claramente o risco relativo de eventos tromboembólicos em comparação com outros contraceptivos hormonais combinados que contêm outros progestagénios. Contudo, o CHMP observou que não existiram casos de TEV nos estudos de fase III e os dados de segurança fornecidos pelos titulares das AIM não levantam nenhuma nova preocupação de segurança. Os contraceptivos orais também podem afetar o metabolismo ósseo em adolescentes, embora este efeito seja provavelmente reversível após descontinuação do tratamento.

Tendo em conta a natureza da doença, os benefícios observados e os riscos relativos em comparação com as alternativas de tratamento disponíveis, bem como as recomendações das diretrizes, deve-se tentar primeiro tratamentos locais ou tratamento antibiótico oral antes de recorrer a um COC. Por conseguinte, a relação benefício-risco de dienogest/etinilestradiol é considerada favorável para um

tratamento de segunda linha de mulheres com acne moderado. O CHMP observou igualmente que, para evitar expor desnecessariamente as mulheres a um tratamento com um maior risco potencial de TEV quando estão disponíveis opções alternativas e mais seguras para o tratamento da acne, a indicação deve ser restringida a mulheres que escolhem a contraceção e que o recurso a este COC deve ser uma decisão consciente e bem ponderada.

Tendo em consideração o principal efeito na acne observado após 6 meses de tratamento, em conjugação com o ainda não quantificado risco de TEV, as mulheres devem ser avaliadas 3-6 meses após o início do tratamento e periodicamente daí em diante para analisar a necessidade de continuação do tratamento.

Face ao acima exposto, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm dienogest/etinilestradiol indicados na acne é favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm 2 mg de dienogest (DNG) e 0,03 mg de etinilestradiol (EE) para a acne moderadamente grave em mulheres nas quais o tratamento tópico foi ineficaz.
- O CHMP considerou a totalidade dos estudos clínicos disponíveis, a literatura publicada e a experiência pós-comercialização, incluindo as respostas dos titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) sobre a eficácia de DNG/EE no tratamento da acne e sobre a segurança destes medicamentos, em particular relativa ao risco de eventos tromboembólicos venosos (TEV) e eventos tromboembólicos arteriais (TEA).
- O CHMP considerou que a eficácia dos medicamentos que contêm 2 mg de dienogest e 0,03 mg de etinilestradiol no tratamento da acne moderadamente grave em mulheres nas quais o tratamento tópico ou antibiótico oral foi ineficaz é bem sustentada por dados de ensaios clínicos de fase III e também corroborada por uma revisão Cochrane das pílulas contraceptivas orais combinadas para o tratamento da acne.
- O CHMP observou que o risco de TEV com contraceptivos hormonais combinados que contêm dienogest não está ainda completamente caracterizado. Não se sabe se o risco de TEV com DNG/EE é melhor ou pior do que o dos contraceptivos orais combinados que contêm levonorgestrel (5-7 por cada 10 000 mulheres), etonorgestrel (6-12 por cada 10 000 mulheres) ou drospirenona (9-12 por cada 10 000 mulheres em comparação com 2 em 10 000 mulheres que não utilizam um contraceptivo hormonal combinado). Contudo, o CHMP observou que não existiram casos de TEV nos estudos de fase III e os dados de segurança fornecidos pelos titulares das AIM não levantam nenhuma nova preocupação de segurança.
- O CHMP também observou que a indicação inicial na acne era demasiado ampla e iria expor desnecessariamente as mulheres a um tratamento com um maior risco potencial de TEV quando estão disponíveis opções alternativas e mais seguras para o tratamento da acne. Por conseguinte, o CHMP concordou que a indicação deve ser restringida a mulheres que escolhem utilizar um contraceptivo oral e que o recurso a este COC deve ser uma decisão consciente e bem ponderada.
- O CHMP concordou que os doentes tratados para a acne devem ser avaliados 3-6 meses após o início do tratamento e periodicamente daí em diante. Esta conclusão foi alcançada considerando que o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 3 meses para que

se observe um efeito, com o principal efeito na acne a ser observado após 6 meses de tratamento (tal como sustentado pelos resultados de ambos os estudos de fase III) e que, face ao ainda não quantificado risco de TEV, as mulheres devem ser avaliadas periodicamente para analisar a necessidade de continuação do tratamento.

- O CHMP é da opinião que os benefícios dos medicamentos que contêm dienogest/etinilestradiol continuam a ser superiores aos riscos no tratamento de segunda linha da acne moderada em mulheres que escolhem utilizar um contraceptivo oral, desde que os medicamentos só sejam utilizados após tratamentos tópicos ou tratamentos antibióticos orais adequados terem falhado.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm dienogest/etinilestradiol indicados na acne permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm dienogest/etinilestradiol indicados na acne.