

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Etinilestradiol este un estrogen sintetic, iar dienogest este un derivat al nortestosteronului care conține în mod singular un grup de ciano-metil la poziția 17a. Dienogest are proprietăți antiandrogenice, o afinitate de 10-30 de ori mai mică pentru receptorul progesteronic *in vitro* comparativ cu alți progestogeni sintetici. Dienogest nu are efecte semnificative androgenice, mineralocorticoide sau glucocorticoide *in vivo*. Efectul contraceptiv al acestei combinații se bazează pe interacțiunea mai multor efecte, dintre care cele mai importante sunt inhibarea ovulației și modificările secreției cervicale. Contraceptivele orale combinate (COC) se presupune că ameliorează acnea prin mai multe mecanisme.

La momentul declanșării sesizării, Regatul Unit a considerat că analiza beneficiu-risc pentru indicația de acnee nu era favorabilă datorită insuficienței datelor privind eficacitatea combinației în indicația de acnee, unui profil de siguranță inacceptabil, în special privind riscul evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) și faptului că populația-țintă vizată de indicația de mai sus este mare și ar expune în mod inutil femeile la un tratament cu eficacitate limitată și la un risc potențial mult mai mare de ETV când sunt disponibile opțiuni alternative și mai sigure de tratament al acneei.

Având în vedere cele de mai sus și necesitatea de a întreprinde o acțiune la nivelul UE, Regatul Unit a considerat că este în interesul Uniunii să înainteze problema la CHMP și a solicitat la 18 februarie 2016 ca acesta să formuleze o opinie în baza articolului 31 al Directivei 2001/83/CE dacă autorizațiile comunitare de punere pe piață pentru aceste produse cu indicația mai sus menționată să fie păstrate, modificate, suspendate sau revocate în ceea ce privește indicația de mai jos:

„Tratamentul acneei cu severitate moderată la femei fără contraindicații pentru contraceptive orale și la care tratamentul topic a fost inefficient”

Rezumat general al evaluării științifice

Analizând informațiile existente în sprijinul eficacității dienogest/etinilestradiol, CHMP a concluzionat că în general există dovezi suficiente în sprijinul utilizării acestei combinații în indicația de acnee. Studiile clinice de fază III au arătat că acnea vulgaris predominant moderată a dominat în aceste studii. Acest lucru este în conformitate cu indicațiile actuale de tratament care prevăd că contraceptivele orale combinate (COC) nu sunt indicate în acnea moderată, dar sunt considerate alternative la tratament în cazul femeilor cu acnee moderată spre severă.

Datele de siguranță disponibile au confirmat că profilul de efect advers (AE) al DNG/EE și produsele comparative din studiile de fază III sunt foarte asemănătoare, niciunul dintre parametrii de siguranță nu ridică nicio problemă. Riscul de evenimente tromboembolice venoase (ETV) și evenimente arteriale tromboembolice (EAT) este de o importanță deosebită, deoarece până în prezent nu există date suficiente pentru a stabili în mod clar riscul relativ de evenimente tromboembolice față de alte contraceptive hormonale combinate care conțin alți progestogeni. Cu toate acestea, CHMP a observat că nu au existat cazuri de ETV în studiile de fază III, iar datele de siguranță oferite de titularul autorizației de punere pe piață nu ridică nicio problemă nouă de siguranță. Contraceptivele orale pot afecta, de asemenea, metabolismul osos la adolescenți, deși acest efect este probabil reversibil după întreruperea tratamentului.

Având în vedere natura bolii, beneficiile și riscurile relative observate față de alternativele de tratament disponibile și de recomandările orientative, prima dată ar trebui încercate terapiile locale sau tratamentul antibiotic oral înainte de a se recurge la un COC. Prin urmare, relația beneficiu-risc a DNG/EE este considerată favorabilă în tratamentul de linia a doua la femeile cu acnee moderată. CHMP a remarcat, de asemenea, că pentru a evita expunerea inutilă a femeilor la un tratament cu un risc potențial ridicat de ETV când există opțiuni alternative și mai sigure de tratament al acneei, indicația ar

trebui să se limiteze la femeile care aleg contracepția și că, la alegerea acestui COC, trebuie să se ia o decizie conștientă și chibzuită.

Având în vedere cel mai important efect asupra acneei văzut după 6 luni de tratament, asociat cu riscul de ETV care trebuie încă cuantificat, femeile ar trebui evaluate la 3-6 luni de la inițierea tratamentului și periodic după aceea pentru a revizui nevoia de continuare a tratamentului.

Având în vedere cele menționate mai sus, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin dienogest/etinilestradiol indicate în acnee este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament, conform descrierii de mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a luat în considerare că procedura conform articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin dienogest (DNG) 2 mg și etinilestradiol (EE) 0,03 mg pentru acnee moderat severă la femeile la care tratamentul topic nu a fost eficient.
- CHMP a luat în considerare totalitatea studiilor clinice disponibile, literatura de specialitate și experiența ulterioară punerii pe piață, inclusiv răspunsurile titularilor autorizației de punere pe piață (MAH) privind eficacitatea DNG/EE în tratamentul acneei și privind siguranța acestor medicamente, în special în ceea ce privește riscul evenimentelor de tromboembolie venoasă (ETV) și de tromboembolie arterială (ETA).
- CHMP a considerat că eficacitatea medicamentelor care conțin dienogest 2 mg și etinilestradiol 0,03 mg în tratamentul acneei moderat severe la femeile la care tratamentul topic sau antibiotic oral a fost ineficient este bine susținută de datele studiului clinic de fază III și susținută mai departe de o revizuire Cochrane a pilulelor contraceptive orale combinate pentru tratamentul acneei.
- CHMP a observat că riscul de ETV al contraceptivelor hormonale combinate care conțin dienogest nu este încă complet caracterizat. Nu se știe dacă riscul de ETV cu DNG/EE este mai bun sau mai rău decât cel al contraceptivelor orale combinate care conțin levonorgestrel (5-7 din 10 000 de femei), etonorgestrel (6-12 din 10 000 de femei) sau drospirenona (9-12 din 10 000 de femei față de 2 din 10 000 de femei care nu folosesc contraceptive hormonale combinate). Cu toate acestea, CHMP a observat că nu au existat cazuri de ETV în studiile de fază III, iar datele de siguranță oferite de titularul autorizației de punere pe piață nu ridică nicio problemă nouă de siguranță.
- CHMP a observat, de asemenea, că indicația inițială de acnee a fost prea largă și ar expune inutil femeile unui tratament cu un risc potențial ridicat de VTE în timp ce există disponibile opțiuni alternative și mai sigure de tratament al acneei. Prin urmare, CHMP a fost de acord că indicația ar trebui limitată la femeile care aleg să folosească un contraceptiv oral și că trebuie să se ia o decizie conștientă și chibzuită la alegerea acestui COC.
- CHMP a fost de acord că pacienții tratați de acnee trebuie evaluați la 3-6 luni după începerea tratamentului și periodic după aceea. S-a ajuns la această concluzie avându-se în vedere că tratamentul ar fi necesar cel puțin 3 luni pentru a se vedea un efect, cu efectul cel mai important asupra acneei vizibil după 6 luni de tratament (așa cum reiese din rezultatele ambelor studii de fază III) și că, având în vedere riscul de ETV care trebuie încă cuantificat, femeile ar trebui evaluate periodic pentru a se revizui nevoia de continuare a tratamentului.
- CHMP este de părere că beneficiile medicamentelor care conțin dienogest/etinilestradiol sunt mai mari decât riscurile tratamentului de linie a doua al acneei moderate la femeile care au

ales să folosească un contraceptiv oral, cu condiția ca medicamentele să se folosească numai după ce terapiile topice adecvate sau antibioticele orale au eșuat.

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin dienogest/etinilestradiol indicate în acnee rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dienogest/etinilestradiol indicate în acnee.