

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Etinilestradiolo è un estrogeno sintetico mentre dienogest è un derivato del nortestosterone che contiene unicamente un gruppo cianometilico in posizione 17 α . Dienogest mostra proprietà antiandrogene, affinità 10-30 volte inferiore al recettore del progesterone *in vitro* rispetto ad altri progestinici sintetici. Dienogest non presenta significativi effetti androgeni, mineralcorticoidi o glucocorticoidi *in vivo*. L'effetto contraccettivo di questa combinazione si basa sull'interazione di vari effetti, tra cui i più importanti osservati sono l'inibizione dell'ovulazione e le variazioni nella secrezione cervicale. Si ritiene che i contraccettivi orali combinati (COC) migliorino l'acne attraverso diversi meccanismi.

Al momento di attivare il deferimento, il Regno Unito ha ritenuto che l'analisi dei rischi e dei benefici per l'indicazione relativa all'acne non era favorevole sulla base di dati insufficienti riguardanti l'efficacia della combinazione nell'indicazione per l'acne, di un profilo di sicurezza inaccettabile, in particolare per quanto riguarda il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV) e del fatto che la popolazione bersaglio presa in considerazione dalla succitata indicazione è ampia ed esporrebbe inutilmente le donne a un trattamento con efficacia limitata e a un rischio potenziale più elevato di TEV quando sono disponibili opzioni alternative e più sicure per il trattamento dell'acne.

In considerazione di quanto esposto e della necessità di intraprendere un'azione a livello di UE, il Regno Unito ha ritenuto che fosse nell'interesse dell'Unione sottoporre la questione al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e in data 18 febbraio 2016 ne ha richiesto il parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in merito al fatto che le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi prodotti nella succitata indicazione debbano essere mantenute, modificate, sospese o revocate in relazione all'indicazione seguente:

"Trattamento dell'acne con gravità moderata in donne che non presentano controindicazioni per i contraccettivi orali e nelle quali il trattamento topico era inefficace".

Riassunto generale della valutazione scientifica

Nel considerare i dati esistenti a sostegno dell'efficacia di dienogest/etinilestradiolo, il CHMP è giunto alla conclusione che, nel complesso, vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso di questa combinazione nell'indicazione per l'acne. Gli studi clinici di fase III hanno dimostrato che l'acne vulgaris prevalentemente moderata prevaleva negli studi. Ciò è coerente con le attuali linee guida terapeutiche che stabiliscono che i contraccettivi orali combinati (COC) non sono indicati in caso di acne lieve, ma sono considerati come alternative di trattamento nelle donne con acne da moderata a grave.

I dati di sicurezza disponibili hanno confermato che il profilo dell'evento avverso (ADE) di DNG/EE e dei prodotti di confronto nelle prove di fase III è molto simile, senza dubbi sollevati da alcun parametro di sicurezza. Il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV) e di eventi tromboembolici arteriosi (TEA) è di particolare importanza in quanto ad oggi non esistono dati sufficienti per determinare chiaramente il rischio relativo di eventi tromboembolici rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati contenenti altri progestinici. Tuttavia, il CHMP ha rilevato che non c'erano casi di TEV negli studi di fase III e che i dati di sicurezza forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sollevano alcun nuovo dubbio riguardante la sicurezza. I contraccettivi orali possono inoltre influire sul metabolismo osseo negli adolescenti, anche se è probabile che questo effetto sia reversibile dopo la sospensione del trattamento.

Considerati la natura del disturbo, i benefici osservati e i rischi relativi rispetto alle alternative terapeutiche disponibili e alle raccomandazioni delle linee guida, le terapie locali o il trattamento antibiotico orale devono essere provati prima di ricorrere a un COC. Pertanto, il rapporto rischio/beneficio di DNG/EE è considerato favorevole per un trattamento di seconda linea di donne con acne moderata. Il CHMP ha inoltre osservato che, al fine di evitare di esporre inutilmente le donne a un

trattamento con un rischio potenziale più elevato di TEV, quando sono disponibili opzioni alternative e più sicure per il trattamento dell'acne, l'indicazione deve essere limitata a donne che scelgono la contraccezione, e che una decisione consapevole e ben ponderata deve essere presa quando si sceglie questo COC.

In considerazione dell'effetto più importante sull'acne, osservato dopo 6 mesi di trattamento, accoppiato con il rischio di TEV ancora da quantificare, le donne devono essere valutate 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e poi periodicamente, al fine di riesaminare la necessità di continuare il trattamento.

Alla luce di quanto sopra, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici resta favorevole per i prodotti contenenti dienogest/etinilestradiolo indicati per l'acne, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, come sopra descritto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- Il CHMP ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti 2 mg di dienogest (DNG) e 0,03 mg di etinilestradiolo (EE) per acne moderatamente grave nelle donne in cui il trattamento topico era inefficace.
- Il CHMP ha preso in considerazione la totalità degli studi clinici disponibili, la letteratura pubblicata e l'esperienza post-immissione in commercio, tra cui le risposte da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) sull'efficacia di DNG/EE nel trattamento dell'acne e sulla sicurezza di questi medicinali, in particolare per quanto riguarda il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV) e di eventi tromboembolici arteriosi (TEA).
- Il CHMP ha ritenuto che l'efficacia dei medicinali contenenti 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo nel trattamento di acne moderatamente grave nelle donne in cui il trattamento topico o antibiotico orale era inefficace è ben supportata da dati provenienti dalla sperimentazione clinica di fase III e ulteriormente supportata da una revisione Cochrane di pillole di contraccettivi orali combinati per il trattamento dell'acne.
- Il CHMP ha rilevato che il rischio di TEV con dienogest contenente contraccettivo ormonale combinato non è ancora completamente caratterizzato. Non è noto se il rischio di TEV con DNG/EE sia migliore o peggiore di quello dei contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel (5-7 per 10.000 donne), etonorgestrel (6-12 per 10.000 donne) o drospirenone (9-12 per 10.000 donne rispetto a 2 su 10.000 donne che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato). Tuttavia, il CHMP ha rilevato che non c'erano casi di TEV negli studi di fase III e che i dati di sicurezza forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sollevano alcun nuovo dubbio riguardante la sicurezza.
- Il CHMP ha anche osservato che l'indicazione iniziale relativa all'acne era troppo ampia e avrebbe inutilmente esposto le donne a un trattamento con un rischio potenziale di TEV più elevato, quando sono disponibili opzioni alternative e più sicure per il trattamento dell'acne. Il CHMP ha pertanto concordato che l'indicazione deve essere limitata alle donne che scelgono di utilizzare un contraccettivo orale e che una decisione consapevole e ben ponderata deve essere presa quando si sceglie questo COC.
- Il CHMP ha convenuto che i pazienti trattati per l'acne debbano essere valutati 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e in seguito periodicamente. Questa conclusione è stata raggiunta considerando che il trattamento sarebbe necessario per almeno 3 mesi per un effetto visibile, dato che l'effetto più importante sull'acne si osserva dopo 6 mesi di trattamento (come supportato dai risultati di entrambi gli studi di fase III) e che, in considerazione del rischio di

TEV ancora da quantificare, le donne debbano essere valutate periodicamente per riesaminare la necessità di continuare il trattamento.

- Il CHMP è del parere che i benefici dei medicinali contenenti dienogest/etinilestradiolo continuano a superare i rischi nel trattamento di seconda linea dell'acne moderata nelle donne che decidono di utilizzare un contraccettivo orale, a condizione che i medicinali vengano utilizzati solo dopo che adeguate terapie topiche o trattamenti con antibiotici per via orale abbiano fallito.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per i prodotti medicinali contenenti dienogest/etinilestradiolo indicati per l'acne, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti medicinali contenenti dienogest/etinilestradiolo indicati per l'acne.