

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Etinylestradiol je syntetický estrogén, zatiaľ čo dienogest je derivát nortestosterónu, ktorý jedinečne obsahuje kyanometylovú skupinu na pozícii 17a. Dienogest má *in vitro* antiandrogénne vlastnosti, 10- až 30-násobne nižšiu afinitu k progesterónovému receptoru v porovnaní s inými syntetickými progestogénmi. Dienogest nemá *in vivo* výrazný androgénny, mineralokortikoidný ani glukokortikoidný účinok. Antikoncepčný účinok tejto kombinácie je založený na interakcii rôznych účinkov, pričom najdôležitejší z nich je inhibícia ovulácie a zmeny v cervikálnej sekrécii. Predpokladá sa, že kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) zlepšuje akné pomocou niekoľkých mechanizmov.

Spojené kráľovstvo v čase postúpenia veci usúdilo, že analýza pomeru rizika a prínosu v indikácii akné nebola priaznivá na základe nedostatočných údajov o účinnosti kombinácie v indikácii akné, neprijateľného bezpečnostného profilu, najmä v súvislosti s rizikom venózných tromboembolických udalostí (VTE) a na základe skutočnosti, že cieľová populácia zahrnutá v uvedenej indikácii je široká a ženy by boli zbytočne vystavené liečbe s obmedzenou účinnosťou a potenciálne vyššiemu riziku VTE, keď sú na liečbu akné k dispozícii iné, bezpečnejšie možnosti.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a vzhľadom na nevyhnutnosť uskutočniť na úrovni EÚ príslušné kroky Spojené kráľovstvo usúdilo, že v záujme Únie je postúpiť túto vec výboru CHMP a 18. februára 2016 požiadalo výbor o vydanie stanoviska podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky v uvedenej indikácii zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť vo vzťahu k nasledujúcej indikácii:

„Liečba akné strednej závažnosti u žien bez kontraindikácií pre perorálnu antikoncepciu a u ktorých topická liečba nebola účinná“.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Vzhľadom na existujúce údaje na podporu účinnosti dienogestu/etinylestradiolu výbor CHMP dospel k záveru, že celkovo sú k dispozícii dostatočné dôkazy na podporu použitia tejto kombinácie v indikácii akné. V klinických štúdiách v 3. fáze sa preukázalo, že v štúdiách sa vyskytovalo prevažne stredne závažné akné (*acne vulgaris*). To je v súlade so súčasnými usmerneniami pre liečbu, v ktorých sa uvádza, že kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) nie je indikovaná pri miernom akné, ale považuje sa za alternatívu liečby užíen so stredne závažným až závažným akné.

Dostupné údaje o bezpečnosti potvrdili, že profil nežiaducich udalostí v prípade DNG/EE a porovnávacích liekov v skúšaní v 3. fáze je veľmi podobný, pričom žiaden bezpečnostný parameter nevyvolal nijaké výhrady. Riziko venózných tromboembolických udalostí (VTE) a arteriálnych tromboembolických udalostí (ATE) je mimoriadne dôležité, keďže v súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na jasné stanovenie relatívneho rizika tromboembolických udalostí v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestogény. Výbor CHMP však poznamenal, že v štúdiách v 3. fáze sa nevyskytli žiadne prípady VTE a údaje o bezpečnosti, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nevyvolávajú žiadnu novú výhradu týkajúcu sa bezpečnosti. Okrem toho, perorálna antikoncepcia môže u dospievajúcich ovplyvniť metabolizmus kostí, ale tento účinok je pravdepodobne reverzibilný po ukončení liečby.

Vzhľadom na povahu tejto poruchy, pozorované prínosy a relatívne riziká v porovnaní s dostupnými alternatívami liečby a odporúčania v usmerneniach, pred použitím COC sa majú najprv vyskúšať lokálne terapie alebo perorálna antibiotická liečba. Pomer prínosu a rizika DNG/EE sa preto považuje za priaznivý pre liečbu druhej línie u žien so stredne závažným akné. Výbor CHMP tiež poznamenal, že vzhľadom na to, že sú k dispozícii iné, bezpečnejšie možnosti liečby akné, indikácia sa má obmedziť na ženy, ktoré si zvolia antikoncepciu s cieľom predísť zbytočnému vystaveniu žien liečbe s potenciálne vyšším rizikom VTE a pri voľbe tejto COC treba urobiť informované a premyslené rozhodnutie.

Vzhľadom na to, že najvýraznejší účinok na akné sa pozoroval po 6 mesiacoch liečby a tiež vzhľadom na potrebu kvantifikovať riziko VTE majú byť ženy posúdené 3 – 6 mesiacov po začatí liečby a potom v pravidelných intervaloch s cieľom zistiť, či treba v liečbe pokračovať.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich dienogest/etinylestradiol indikovaných na akné je priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce dienogest (DNG) 2 mg a etinylestradiol (EE) 0,03 mg na stredne závažné akné u žien, v prípade ktorých topická liečba nebola účinná,
- výbor CHMP vzal na vedomie všetky dostupné klinické štúdie, uverejnenú literatúru a skúsenosti po uvedení lieku na trh vrátane odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúcich sa účinnosti DNG/EE pri liečbe akné a bezpečnosti týchto liekov, najmä vzhľadom na riziko venózných tromboembolických udalostí (VTE) a arteriálnych tromboembolických udalostí (ATE),
- výbor CHMP usúdil, že účinnosť liekov obsahujúcich dienogest 2 mg a etinylestradiol 0,03 mg pri liečbe stredne závažného akné u žien, v prípade ktorých topická liečba alebo perorálne antibiotikum neboli účinné, je náležite podporená údajmi z klinických skúšaní v 3. fáze, ako aj Cochranovým prehľadom kombinovaných perorálnych antikoncepčných piluliek na liečbu akné,
- výbor CHMP poznamenal, že riziko VTE spojené s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou dienogest ešte nie je úplne charakterizované. Nie je známe, či je riziko VTE pri použití DNG/EE lepšie alebo horšie než v prípade kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej levonorgestrel (5 – 7 na 10 000 žien), etonorgestrel (6 – 12 na 10 000 žien) alebo drospirenón (9 – 12 na 10 000 žien v porovnaní s 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu). Výbor CHMP však poznamenal, že v štúdiách v 3. fáze sa nevyskytli žiadne prípady VTE a údaje o bezpečnosti, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nevyvolávajú žiadnu novú výhradu týkajúcu sa bezpečnosti.
- výbor CHMP tiež poznamenal, že pôvodná indikácia akné je príliš široká a zbytočne by ženy vystavila liečbe s potenciálne vyšším rizikom VTE, keď sú k dispozícii iné, bezpečnejšie možnosti liečby akné. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že indikácia sa má obmedziť na ženy, ktoré si zvolili používanie perorálnej antikoncepcie a že pri voľbe tejto COC sa musí urobiť informované a premyslené rozhodnutie,
- výbor CHMP súhlasil s tým, že pacientky liečené na akné sa majú posúdiť 3 – 6 mesiacov po začatí liečby a potom v pravidelných intervaloch. Tento záver sa dosiahol vzhľadom na to, že by bola potrebná liečba trvajúca aspoň 3 mesiace, aby sa pozoroval účinok, pričom najvýraznejší účinok na akné sa pozoroval po 6 mesiacoch liečby (čo podporujú výsledky obidvoch štúdií v 3. fáze) a vzhľadom na to, že sa musí kvantifikovať riziko VTE, ženy sa majú pravidelne posudzovať s cieľom zistiť, či treba v liečbe pokračovať,
- výbor CHMP dospel k stanovisku, že prínosy liekov obsahujúcich dienogest/etinylestradiol naďalej prevyšujú riziká liečby stredne závažného akné druhej línie u žien, ktoré si zvolili používanie perorálnej antikoncepcie, ak sa lieky použijú len v prípade, že vhodné topické terapie alebo perorálna antibiotická liečba neboli úspešné.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich dienogest/etinylestradiol indikovaných na akné ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dienogest/etinylestradiol indikované na akné.