

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Etinylestradiol är ett syntetiskt östrogen medan dienogest är ett nortestosteron-derivat med ett unikt innehåll av en cyanometyl-grupp på position 17a. Dienogest uppvisar antiandrogena egenskaper, med 10-30 gånger lägre affinitet för progesteronreceptorn *in vitro* än andra syntetiska progestogener. Dienogest har inga signifikanta androgena, mineralokortikoida eller glukokortikoida effekter *in vivo*. Kombinationens preventiva effekt bygger på samverkan mellan flera effekter, varav de viktigaste anses vara ovulationshämning och förändring av livmoderhalssekretet. Kombinerade orala preventivmedel (kombinerade p-piller) tros förbättra akne genom flera mekanismer.

När hänskjutandet inleddes fann Storbritannien att nytta-riskanalysen för indikationen akne inte var gynnsam baserat på otillräckliga data om kombinationens effekt vid indikationen akne, en oacceptabel säkerhetsprofil, särskilt vad gäller risken för venösa tromboemboliska händelser (VTE) och på grund av den breda målpopulation som täcks av den tidigare nämnda indikationen och det faktum att kvinnor skulle i onödan utsättas för en behandling med begränsad effekt och för en potentiellt högre risk för VTE när det finns andra och säkrare alternativ för behandling av akne.

Med tanke på detta och att åtgärder måste vidtas på EU-nivå fann Storbritannien att det var i EU:s intresse att hänskjuta ärendet till CHMP och begärde den 18 februari 2016 att den avger sitt yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida godkännandena för försäljning för dessa produkter vid ovanstående indikation bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas i förhållande till följande indikation:

”Behandling av akne av måttlig svårighetsgrad hos kvinnor utan kontraindikationer för p-piller och hos vilka topisk (utvärtes) behandling varit utan effekt”.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

CHMP övervägde de befintliga uppgifterna till stöd för effekten av dienogest/etinylestradiol och fann att det totalt sett finns tillräckliga belegg till stöd för användningen av denna kombination vid indikationen akne. De kliniska fas III-studierna visade att främst måttlig acne vulgaris dominerade i studierna. Detta är i linje med de aktuella behandlingsriktlinjernas information om att kombinerade p-piller inte är indicerade vid lätt akne, utan ses som behandlingsalternativ till kvinnor med måttlig till svår akne.

I de tillgängliga säkerhetsuppgifterna bekräftades det att biverkningsprofilen för DNG/EE och komparatorprodukterna i fas III-prövningarna är mycket likartade, utan att någon av säkerhetsparametrar väcker några farhågor. Risken för venösa tromboemboliska händelser (VTE) och arteriella tromboemboliska händelser (ATE) är av särskild betydelse eftersom det hittills saknas tillräckliga data för att klart avgöra den relativa risken för tromboemboliska händelser jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller andra progestogener. CHMP noterade dock att det inte fanns några fall av VTE i fas III-studierna och säkerhetsuppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning väcker inga nya farhågor över säkerheten. P-piller kan även påverka benmetabolismen hos ungdomar, även om denna effekt troligen är reversibel efter avbruten behandling.

Med tanke på sjukdomens typ, de iakttagna fördelarna och relativa riskerna jämfört med tillgängliga behandlingsalternativ och vägledande rekommendationer, bör lokalbehandling eller oral antibiotikabehandling först prövas innan kombinerade p-piller övervägs. Nyttariskförhållandet för DNG/EE anses därför gynnsamt för en andra linjens behandling av kvinnor med måttlig akne. För att undvika att i onödan utsätta kvinnor för en behandling med en potentiellt högre risk för VTE när det finns andra och säkrare alternativ för behandling av akne, konstaterade CHMP även att indikationen bör begränsas till kvinnor som väljer preventivmedel, och att ett medvetet och välövervägt beslut måste fattas vid valet av detta kombinerade p-piller.

Med tanke på att den största effekten på akne ses efter 6 månaders behandling, kombinerat med den ännu inte kvantifierade risken för VTE, bör kvinnor bedömas 3-6 månader efter inledd behandling och regelbundet därefter för att pröva behovet av fortsatt behandling.

Med tanke på ovanstående drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller dienogest/etinylestradiol som är indicerade vid akne är gynnsamt under förutsättning att de beskrivna ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- CHMP har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktivet 2001/83/EG för läkemedel som innehåller dienogest (DNG) 2 mg och etinylestradiol (EE) 0,03 mg för kvinnor med måttligt svår akne hos vilka topisk behandling varit utan effekt.
- CHMP har beaktat de samlade tillgängliga kliniska studierna, den publicerade litteraturen och erfarenhet efter godkännande för försäljning, inräknat svar från innehavare av godkännanden för försäljning angående effekten av DNG/EE vid behandlingen av akne, och avseende dessa läkemedels säkerhet, särskilt vad gäller risken för venösa tromboemboliska händelser (VTE) och arteriella tromboemboliska händelser (ATE).
- CHMP fann att effekten av läkemedel som innehåller dienogest 2 mg och etinylestradiol 0,03 mg vid behandling av kvinnor med måttligt svår akne hos vilka topisk behandling varit utan effekt väl understöds av kliniska fas III-prövningsdata och understöds ytterligare av en Cochrane-granskning av kombinerade p-piller för behandling av akne.
- CHMP noterade att risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller dienogest har ännu inte helt karaktiserats. Det är inte känt om risken för VTE med DNG/EE är bättre eller sämre än den av kombinerade p-piller som innehåller levonorgestrel (5-7 per 10 000 kvinnor), etonorgestrel (6-12 per 10 000 kvinnor) eller drospirenon (9-12 per 10 000 kvinnor jämfört med 2 av 10 000 kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel). CHMP noterade dock att det inte fanns några fall av VTE i fas III-studierna och säkerhetsuppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning väcker inga nya farhågor över säkerheten.
- CHMP noterade även att den initiala akneindikationen var alltför bred och skulle i onödan utsätta kvinnor för en behandling med en potentiellt högre risk för VTE när det finns andra och säkrare alternativ för behandling av akne. CHMP enades därför om att indikationen ska begränsas till kvinnor som väljer att använda ett oralt preventivmedel, och att ett medvetet och välöversvägt beslut måste fattas vid valet av detta kombinerade p-piller.
- CHMP enades om att patienter som behandlas för akne bör bedömas 3-6 månader efter inledd behandling och regelbundet därefter. Denna slutsats drogs mot bakgrund av att det skulle behövas minst 3 månaders behandling för att se en effekt, där den största effekten på akne ses efter 6 månaders behandling (vilket understöds av båda fas III-studiernas resultat). Med tanke på den ännu inte kvantifierade risken för VTE bör kvinnor dessutom regelbundet bedömas för att pröva behovet av fortsatt behandling.
- CHMP finner att nyttan med dienogest/etinylestradiol-innehållande läkemedel fortsätter att vara större än risken vid andra linjens behandling av måttlig akne hos kvinnor som väljer att använda ett oralt preventivmedel, förutsatt att läkemedlen endast används efter att lämpliga topiska behandlingar eller orala antibiotikabehandlingar misslyckats.

CHMP:s yttrande

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller dienogest/etinylestradiol indicerat vid akne är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller dienogest/etinylestradiol som är indicerade vid akne.