



COC e Acne: una nuova opzione terapeutica

*Dott.ssa Daniela Licori Ginecologa già Responsabile di branca dei
ginecologi consultoriali ASL 3 Mirano-Dolo (Venezia)*

**OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2023
Congresso Nazionale A.GI.Co**

5,6 maggio 2023

Acne: fattori patogenetici

- L' Acne è una patologia infiammatoria complessa e multifattoriale che coinvolge i seguenti fattori :¹
 - 1) Eccessiva e alterata produzione di sebo
 - 2) Disbiosi cutanea con selezione di sottotipi virulenti di *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e/o altri batteri
 - 3) Alterazioni della differenziazione e proliferazione dei cheratinociti dell'unità pilosebacea
 - 4) Infiammazione e attivazione della risposta immunitaria innata
- Tali processi sono strettamente correlati fra loro e possono essere influenzati da fattori ormonali e genetici¹

1. Carmina E, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. J Endocr Soc. 2022 Feb 6;6(3):bvac003.
2. Sutaria AH, et al. Acne Vulgaris. 2023 Feb 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083670.

Lesioni acneiche²

Lesioni non-infiammatorie²

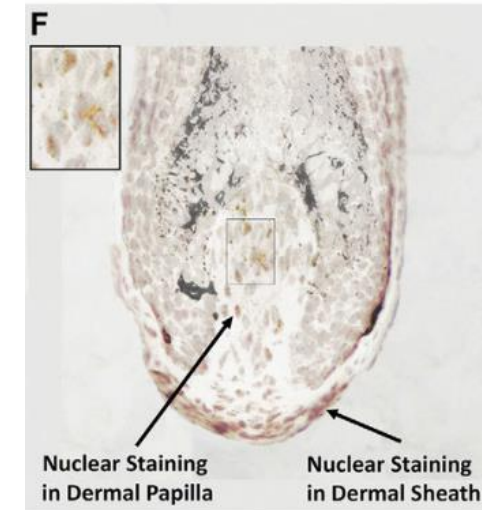
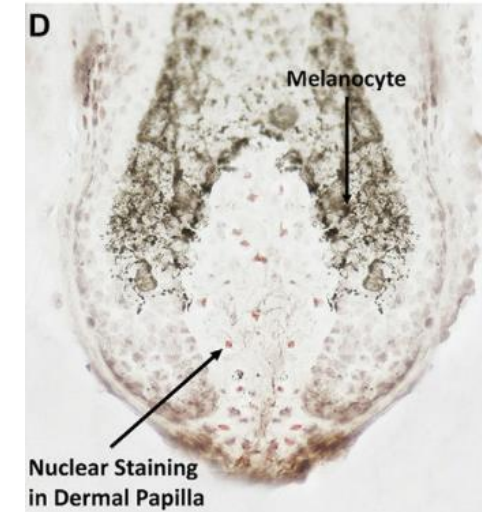
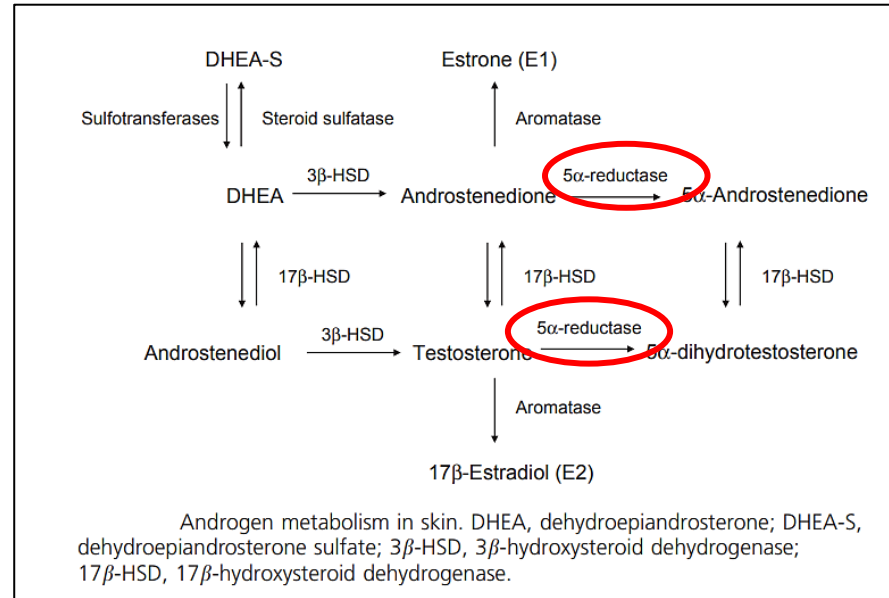


Lesioni infiammatorie²



Androgeni & Ormonogenesi periferica cutanea: un'overview

- Gli androgeni circolanti/periferici favoriscono lo sviluppo dell'acne aumentando la produzione di sebo ed alterando il suo profilo lipidico¹.
- L'acne persistente, la forma più comune di acne dell'adulto responsabile del 73,2%-82% dei casi è più spesso associata ad alti livelli di androgeni rispetto all'acne tardiva^{1;2}
- La PCOS è la più comune causa di iperandrogenismo³
- I sebociti possiedono un sistema enzimatico che è in grado di produrre testosterone e DHT.³
- In particolare l'elevata concentrazione di DHT è molto importante nella patogenesi dell'acne e di altre manifestazioni di iperandrogenismo come irsutismo e alopecia androgenica⁴
- La riduzione del testosterone a DHT è catalizzata dall'enzima **5 α -reduttasi**.⁴



Immunohistochemistry of human preauricular hair follicle cryosections cut longitudinally through the approximate follicle midpoint located androgen receptors in the nuclei of dermal papilla cells and dermal sheath cells in both terminal (D) and intermediate (F) hair follicles.

Immagine da Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol*. 2013 Mar;22(3):168-71

Fotografie modificate da Miranda BH, et al. Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J*. 2018 Feb;32(2):795-806.

1. Carmina E, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022 Feb 6;6(3):bvac003.

2. Kutlu Ö, et al. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023 Jan-Feb;98(1):75-83.

3. Kutlu Ö, et al. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023 Jan-Feb;98(1):75-83.

4. Grandi G, et al. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Feb;14(2):211-224.

L'importanza dell'insulino-resistenza nell'acne

Tre principali componenti della dislipidemia da insulinoresistenza ³
Aumentati livelli di trigliceridi
Riduzione delle HDL
Cambio nella composizione e aumento LDL

- L'insulinoresistenza (IR) è una condizione primariamente acquisita e correlata a un eccesso di grasso corporeo, nonostante siano state identificate anche cause genetiche.¹ Tale condizione avviene quando vi è una riduzione della risposta da parte del tessuto adiposo, muscolare ed epatico all'azione dell'insulina.²

L'iperinsulinemia promuove:⁴

“Low-density lipoprotein (LDL), HDL, and cholesterol can regulate the function and survival of β -cells. HDL even improves insulin sensitivity of muscle and liver.”⁵

- Aumento concentrazione IGF-1
- Riduzione insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3).

IGF-1 promuove:⁴

- Secrezione di sebo a livello dei follicoli piliferi
- Aumento dei livelli di DHT e DHEAS
- Aumento della proliferazione dei sebociti

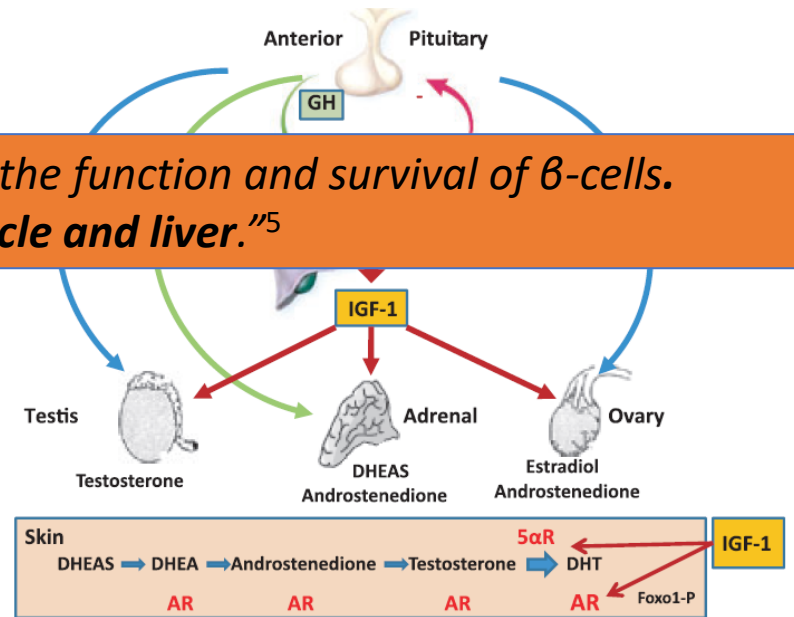


Figure 2. Regulatory network of ACTH, LH, GH and IGF-1 in adrenal and gonadal androgen synthesis and cutaneous intracrine androgen metabolism.

1. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2022 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan--.
 2. Cordero A and Alegria-Ezquerria E. (2009) TG/HDL ratio as surrogate marker for insulin resistance. Disponibile a <https://www.escardio.org/journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-8/TG-HDL-ratio-as-surrogate-marker-for-insulin-resistance>. (Accesso 17/04/2023)
 3. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. Am J Cardiol. 1999 Jul 8;84(1A):28J-32J.
 4. Andreadi A, et al. Insulin Resistance and Acne: The Role of Metformin as Alternative Therapy in Men. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Dec 26;16(1):27
 5. Yang Y, et al. Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is the Best Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nonobese Middle-Aged and Elderly Population: A Cross-Sectional Study. Int J Endocrinol. 2021 Apr 30;2021:6676569.

Razionale Clinico per la scelta corretta

Obiettivo Primario: Efficacia

Obiettivi secondari:

- Sicurezza a breve
- Sicurezza a lungo termine
- Adesione Terapeutica



La contraccezione ormonale combinata (COC) nella gestione dell'acne: il punto di vista di FDA

- I COC sono in grado di ridurre sia le lesioni acneiche infiammatorie che quelle non-infiammatorie.¹
 - Solo alcuni COC sono stati approvati per la terapia dell'acne in tutto il mondo. Attualmente la United States Food and Drugs Administration (FDA) ha approvato 4 COC per la gestione dell'acne:¹
- **Combinazione trifasica etinilestradiolo (EE)/norgestimato (NGM)**
 - EE/noretisterone acetato (NETA)/ fumarato ferroso
 - EE/drospirenone (DRSP)
 - EE/DRSP/levomefolato



1. Grandi G, et al. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023 Apr 12:1-8.

La contraccezione ormonale combinata (COC) nella gestione dell'acne: il punto di vista di EMA

L'EMA ha approvato solo 3 combinazioni:¹

- **Combinazione trifasica etinilestradiolo (EE)/norgestimato (NGM)**
 - EE/dienogest (DNG)
- } Indicazione per Contraccezione & gest. acne

➤ EE/cyproterone acetato (CPA) → Esclusivamente trattamento dell'acne



1. Grandi G, et al. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023 Apr 12:1-8.

La situazione in Italia



- In Italia solo due COC includono l'acne nella loro indicazione oltre alla contraccezione orale:

2,0 mg di Dienogest e 0,03 mg di Etinilestradiolo¹

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Contraccezione orale.
- Trattamento dell'acne moderata dopo fallimento di terapie topiche idonee o di trattamento antibiotico orale in donne che hanno scelto di usare un contraccettivo orale.

La donna deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della gravidanza e quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di gravidanza e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati

Indicato per il trattamento dell'acne moderata **solo dopo** che altri trattamenti specifici non sono stati efficaci ed in questo caso il soggetto decide di utilizzare la COC



ATTENZIONE

1. RCP di prodotto Novadien 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film. Disponibile a

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001392_044581_RCP.pdf&sys=m0b1I3. (Accesso 14/04/2023)

2. RCP di prodotto BRILADONA TRIFASE disponibile a https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004372_049473_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3. (Accesso 14/04/2023)

Norgestimato 0,180 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film
Norgestimato 0,215 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film
Norgestimato 0,250 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film²

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale per donne con acne da leggera a moderata. Questo trattamento contraccettivo non sostituisce un trattamento specifico per l'acne, se necessario.



ATTENZIONE

Indicato in donne **che desiderano una contraccezione orale affette da acne lieve e moderata con possibilità di mantenimento di un trattamento specifico per l'acne concomitante**

- **Per le donne affette da acne che hanno bisogno di un metodo contraccettivo efficace l'utilizzo di una combinazione trifasica contenente EE e NGM dovrebbe sempre essere considerato.**
- Tale formulazione contraccettiva è l'unica approvata dalle più importanti autorità regolatorie internazionali statunitensi e europee (FDA e EMA)) in donne affette da acne che desiderano una contraccezione efficace

REVIEW



The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review

Giovanni Grandi, Gloria Guariglia and Fabio Facchinetti

Department of Medical and Surgical Sciences for Mother, Child and Adult, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena, Italy

ABSTRACT

Introduction: Both Food and Drugs Administration and European Medicine Agency (EMA) approve the use of a triphasic combined oral contraceptive (COC) containing ethinyl-oestradiol (EE) and norgestimate (NGM) for acne vulgaris treatment in women requiring an effective contraception. COCs can target sebum production and may also play a role in decreasing follicular hyperkeratinisation.

Results: Specific advantages of the use of an anti-androgenic progestin such as NGM in this condition are presented in this review, including the lowest venous thrombosis risk in the COCs scenario, as established by the EMA, associated with a very satisfactory cycle control. The results of aggregate analysis of published data ($n=163$ vs. $n=161$ treated subjects) demonstrate a significant effect in comparison with the placebo of a greater than 50% reduction, in terms of inflammatory lesions (from 19.0 to 8.2), comedones (from 35.2 to 17.7) and total lesions (from 54.3 to 25.9) count.

Conclusions: The choice of a triphasic combination of EE/NGM seems a referenced, highly effective, easy-to-use and safe therapeutic approach for acne vulgaris, alone or in combination with different targeted drugs.

SHORT CONDENSATION

Triphasic ethinyl-oestradiol and norgestimate is on label for mild to moderate acne vulgaris treatment worldwide, in women requiring an effective contraception. This combination demonstrated a significant effect in comparison with the placebo of a greater than 50% reduction, in terms of inflammatory lesions, comedones and total lesions count.

ARTICLE HISTORY

Received 19 February 2023
 Revised 27 March 2023
 Accepted 27 March 2023

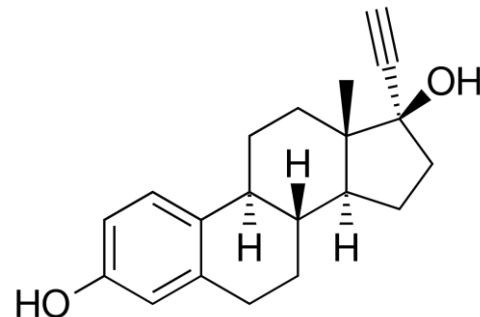
KEYWORDS

Combined hormonal contraceptives; acne vulgaris; norgestimate; ethinylestradiol; hyperandrogenism; pill

SHORT CONDENSATION
 Triphasic ethinyl-oestradiol and norgestimate is on label for mild to moderate acne vulgaris treatment worldwide, in women requiring an effective contraception. This combination demonstrated a significant effect in comparison with the placebo of a greater than 50% reduction, in terms of inflammatory lesions, comedones and total lesions count.

Etinilestradiolo 0,035 mg – il razionale

- il NGM ha la massima attività progestinica con una dose minima giornaliera (250 µg): per il controllo del ciclo è quindi necessario un estrogeno potente, stabile, a lunga emivita e non metabolizzato dalla 21 idrossilasi né a livello epatico né endometriale e non legato a SHBG come l'etinilestradiolo (come invece accade all'estradiolo) e con una dose giornaliera adeguata
- Non vi è differenza in termini di tollerabilità tra 35,30 e 20 µg di EE che sono considerati come "basso dosaggio", ma 30 e 35 µg hanno un migliore controllo del ciclo rispetto a 20 µg e all'estrogeno naturale



Gallo F et al Cochrane database Syst review 2013

Van Vliet H et al Cochrane database Syst Rev 2011

TABLE 1

Factors to be considered in the determination of the ethinyl estradiol dose in a combined oral contraceptive

Factors/symptoms	COC with ≤ 20 µg ethinyl estradiol	COC with ≥ 30 µg ethinyl estradiol
Cycle	regular	irregular
Skin lesions	no	acne
Ovarian cysts	no	yes
Other drugs (risk of interactions)	no	yes
Risk factors for thromboembolism	yes	no
Cigarette smoking	yes	no
Reliable intake of COC	yes	less reliable

COC, combined oral contraceptives

Dienogest/EE

2,0 mg di Dienogest e 0,03 mg di Etinilestradiolo

Norgestimato/EE

Norgestimato 0,180 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film
 Norgestimato 0,215 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film
 Norgestimato 0,250 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film

Norgestimato: un'overview

- Il norgestimato (NGM) è un pro-ormone che viene rapidamente metabolizzato dopo somministrazione orale.¹
- Esso infatti è trasformato, attraverso un metabolismo in due passaggi, nei suoi metaboliti attivi norelgestromina (NGMN) e levonorgestrel (LNG).^{1,2}
- Al dosaggio di 200 - 250 µg/die, sono prodotti 50 - 60 µg/die di levonorgestrel (dose sufficiente a inibire l'ovulazione)⁴

1. Grandi G, et al. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 Feb;14(2):211-224.
2. Hammond GL, et al. Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception.* 2003 Feb;67(2):93-9.
3. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.
4. Hugon-Rodin J et al.. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec;171(6):R221-30.

Caratteristiche del NGM: un Overview:¹⁻³

Marcata attività progestinica
Minima attività androgenica
Scarsa attività antagonista glucocorticoide
Moderata attività antagonista mineralcorticoide
Debole attività agonista sui recettori estrogenici

Pharmacokinetic parameters of norgestimate (NGM) and its metabolite norelgestromin (NGMN).

	NGM	NGMN
Long terminal half-life	45-71 hours	>24 hours
Peak plasma concentration	30 minutes	1.5 hours

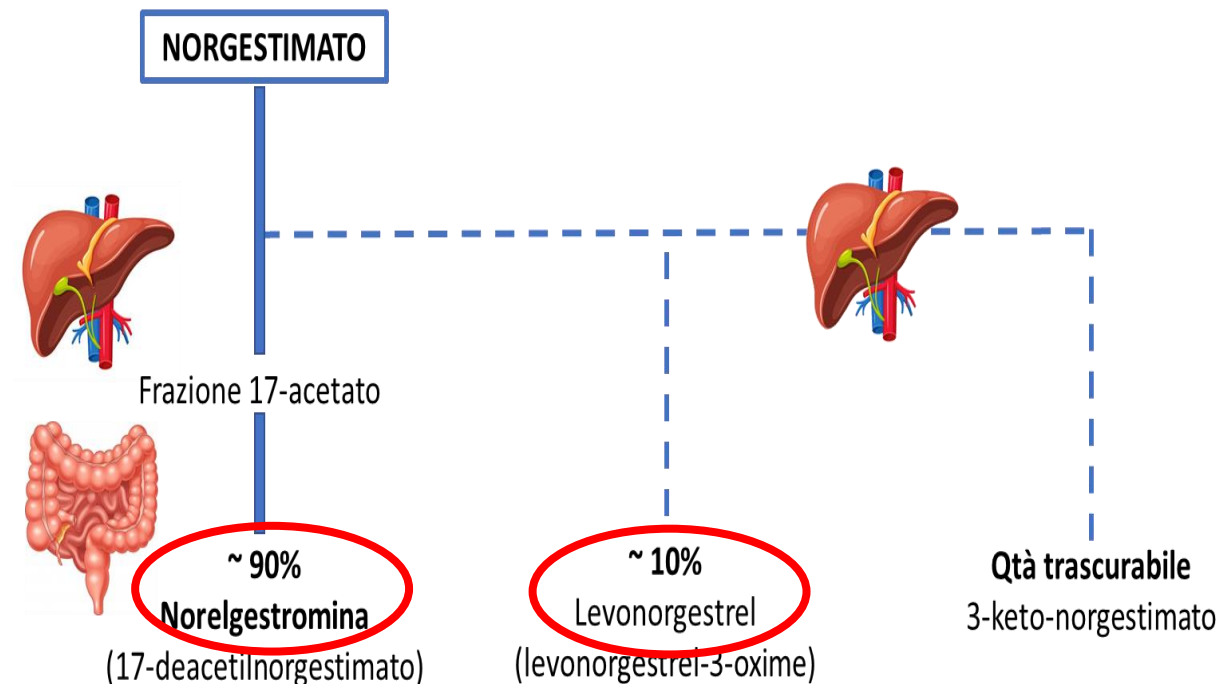


Immagine tratta dalle informazioni in Hammond GL, et al Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception.* 2003 Feb;67(2):93-9.

Attività inibitoria su 5 α -reduttasi

- Rabe T. et al. ha indagato l'effetto inibitorio di alcune associazioni di progestinico/EE sulla 5 α -reduttasi cutanea^{1,2}
- L'attività della 5 α -reduttasi è stata valutata tramite la misurazione della conversione di 1 μ M di 14 C-testosterone a 5 α -DHT nell'omogenato dermico. Gli ormoni sintetici sono stati aggiunti in concentrazione di 1,5,10,25,50 μ M.^{1,2}
- E' stata quindi valutata la concentrazione inibitoria (IC50), definita come la concentrazione di un inibitore enzimatico necessaria per inibire il 50% del bersaglio.^{1,2}

RISULTATI:^{1,2}

- **il norgestimato (NGM) è riuscito a raggiungere una IC50 a una concentrazione di 10 μ M, avendo un effetto nel range della finasteride**
- **il levonorgestrel, dienogest (DNG), ciproterone acetato e gestodene hanno raggiunto IC50 a concentrazioni comprese tra 52 e 98 μ M.**

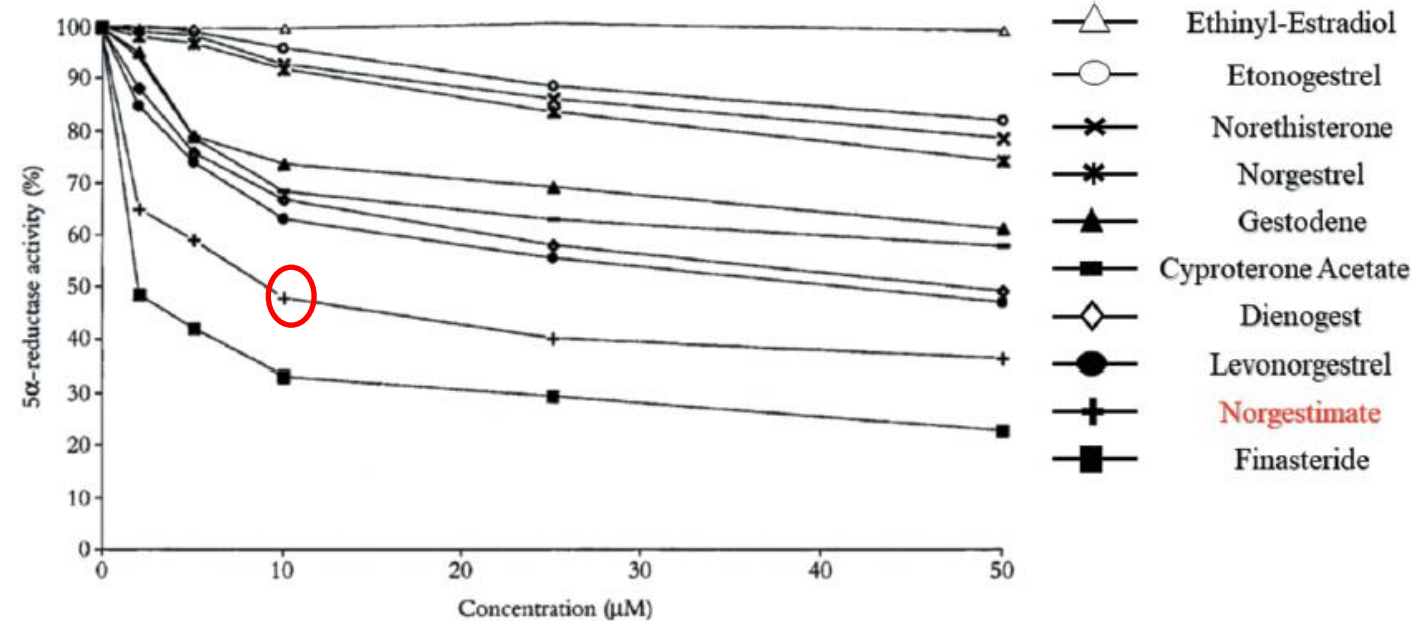


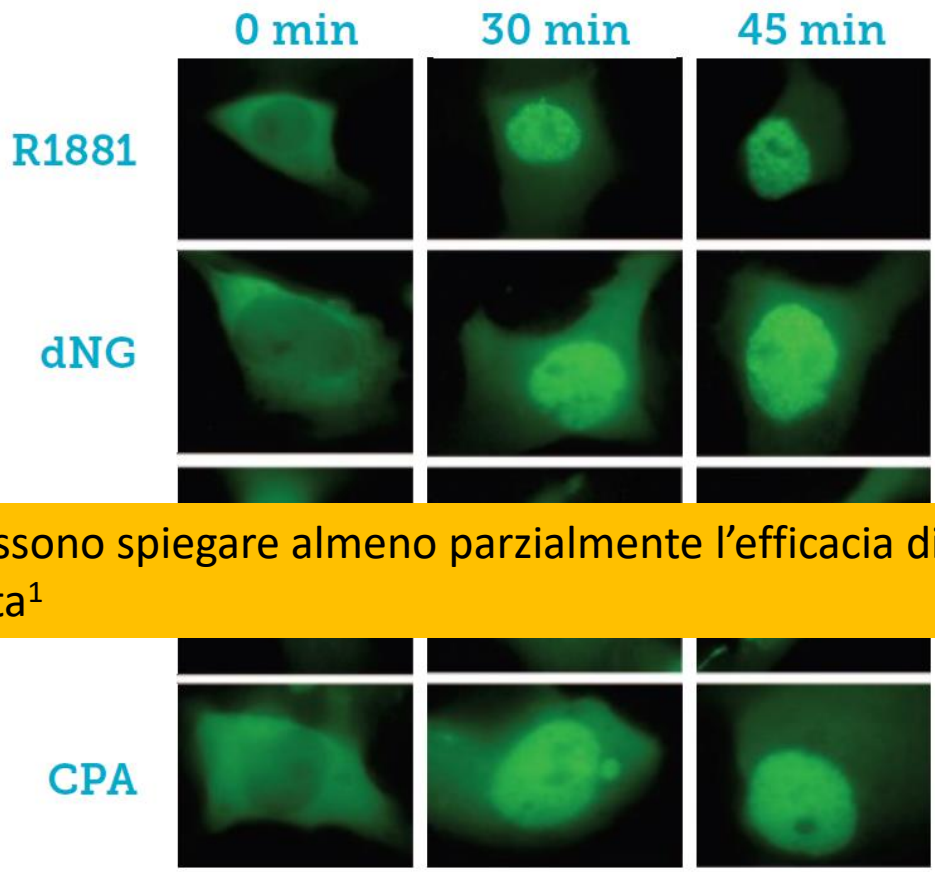
Immagine da Grandi G, et al. paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progeThestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Feb;14(2):211-224. basata sui dati di Rabe T, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Gynecol Endocrinol. 2000 Aug;14(4):223-30.

1. Rabe T, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Gynecol Endocrinol. 2000 Aug;14(4):223-30.

2. Grandi G, et al. paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progeThestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Feb;14(2):211-224

Attività sul trasporto intranucleare e l'attività trascrizionale del recettore androgeno

- Il norgestimato, pur essendo un **agonista parziale** del recettore androgeno, è in grado di ridurre il trasporto intranucleare e l'attività trascrizionale del recettore androgeno.¹
- Paris F. et al. ha confrontato in vitro l'attività a livello recettoriale di:¹
 - NG
 - Norelgestromina (dNG)
 - ciproterone acetato (CPA), gold standard,
 - agonista androgenico sintetico (R1881).
- Sono state utilizzate linee cellulari umane transfettate stabilmente con il recettore androgenico (RA) umano e un gene della luciferasi **marcati con proteina**



Gli autori concludono che le proprietà antiandrogeniche dimostrate possono spiegare almeno parzialmente l'efficacia di NG/EE nell'acne moderata¹

RISULTATI:¹
 NGM e NGMN:

- **riducono il trasferimento del RA all'interno del nucleo**
- **competono con l'agonista androgenico per il legame al RA in maniera leggermente più potente rispetto al composto antiandrogenico CPA**
- **riducono l'attività trascrizionale del RA (24%), anche se meno efficacemente rispetto a quanto osservato con il CPA alla stessa concentrazione (47%)**

Immagine da Paris F, et al. Antiandrogenic activity of norgestimate in a human androgen-dependent stable-transfected cell line. Gynecol Endocrinol. 2007 Apr;23(4):193-7.

1. Paris F, et al. Antiandrogenic activity of norgestimate in a human androgen-dependent stable-transfected cell line. Gynecol Endocrinol. 2007 Apr;23(4):193-7.

Proprietà antimineralcorticoidi di NGM

- Il norgestimato dimostra in vitro attività antagonista del recettore mineralcorticoide¹
- In presenza di aldosterone 10 nM, norgestimato (NG) norelgestromina (NGMN) hanno mostrato simile attività antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MR) (IC₅₀ 83.7 and 81.2 nM). Lo Spironolattone, un noto antimineralcorticoide, ha mostrato un IC₅₀ di 1.9 nM.¹
- La costante di inibizione (K_i) del legame 1 nM di aldosterone era pari a 232±53.3 nM NG, 140±32.1nM dNG e 4±0.49 nM spironolattone¹
- L'attività antimineralcorticoide può ridurre alcuni effetti collaterali indotti dagli estrogeni, quali la ritenzione idrica, l'aumento di peso e il senso di gonfiore.^{2,3}

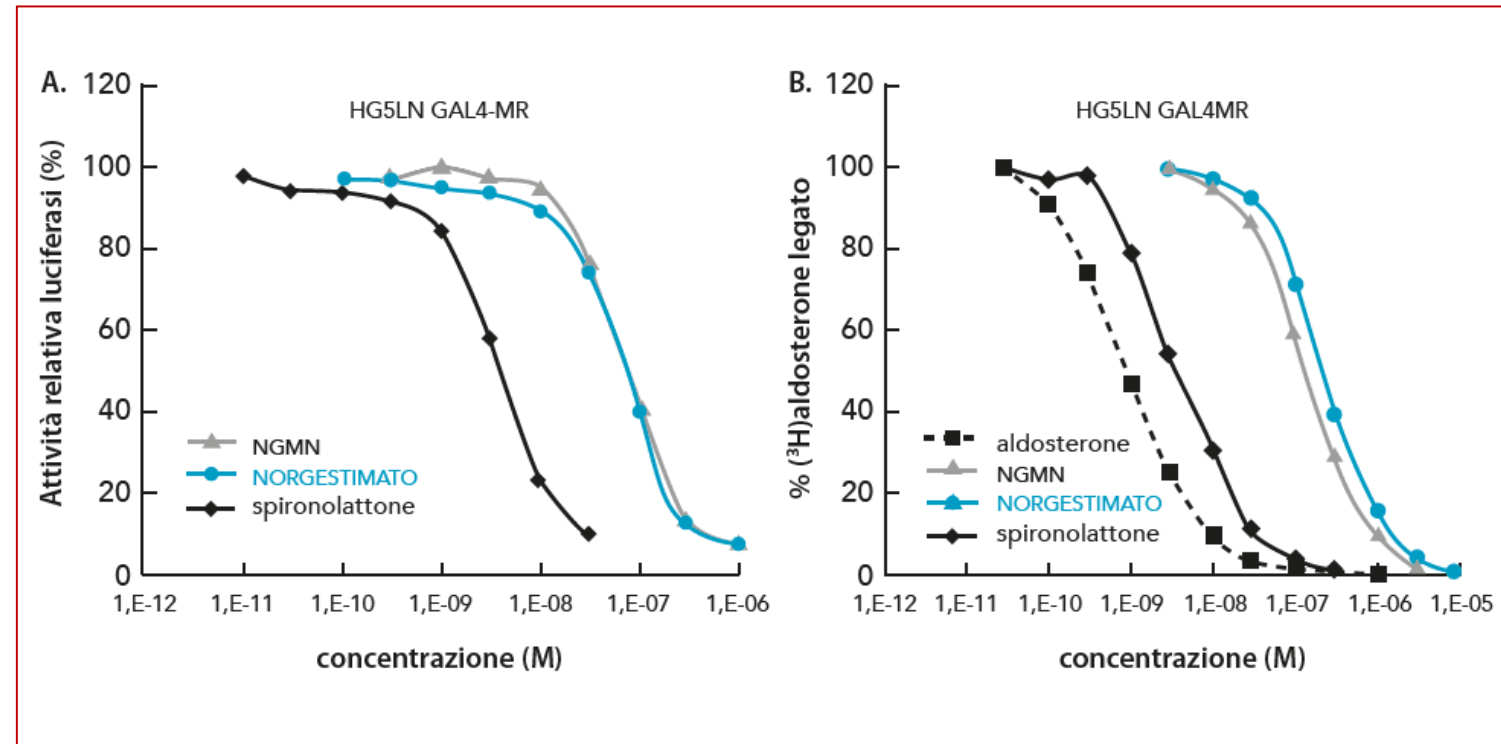


Immagine modificata da Paris F, et al. Molecular action of norgestimate: new developments. Gynecol Endocrinol. 2015 Jun;31(6):487-90.

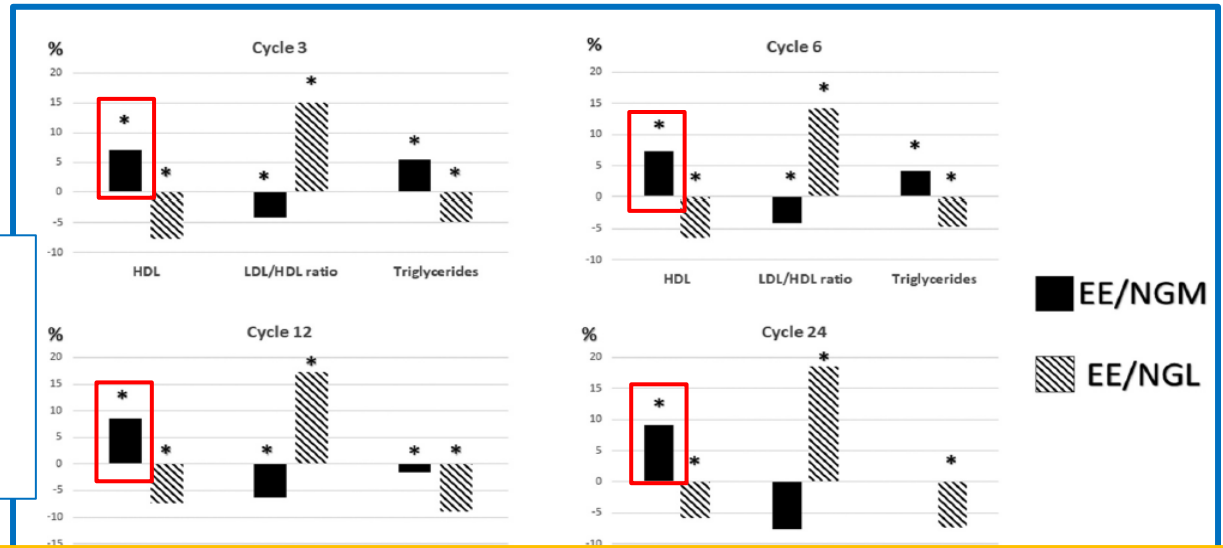
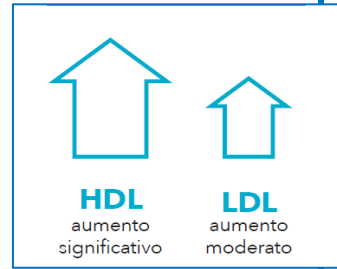
HG5LN GAL4-MR: Linee cellulari umane trasfettate col recettore MR

1. Paris F, et al. Molecular action of norgestimate: new developments. Gynecol Endocrinol. 2015 Jun;31(6):487-90.
2. Bachmann G, Kopacz S. Drospirenone/ethinyl estradiol 3 mg/20 µg (24/4 day regimen): hormonal contraceptive choices - use of a fourth-generation progestin. Patient Prefer Adherence. 2009 Nov 3;3:259-64.
3. Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. Climacteric. 2005 Oct;8 Suppl 3:28-34.
4. Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. Oncotarget. 2017 Aug 3;8(47):83334-83342.

Livelli di HDL/LDL e impatto sui livelli glicemici con NGM/EE

○ Negli studi clinici con l'associazione NGM/EE sono state riportate variazioni favorevoli dei livelli di lipidi sierici.¹

○ In particolare, in uno studio americano di confronto con il progestinico androgenico norgestrel i livelli di HDL si sono mantenuti costantemente elevati nel gruppo trattato con norgestimato per tutta la durata dello studio (2



• NGM determina inoltre un impatto positivo sulla dislipidemia da insulinoresistenza, favorendo la sensibilità all'insulina nei tessuti bersaglio^{1,2}

○ Quest'ultimo gruppo presentava inoltre aumenti significativi dei livelli di LDL.^{1,2}

○ Di conseguenza il rapporto LDL/HDL, un comune marker di rischio arterioso e di rilevanza nel nello sviluppo dell'acne, è risultato ridotto del 7.7% nel gruppo norgestimato e aumentato del 18.5% nel gruppo norgestrel.^{1,2}



• Inoltre La combinazione NGM/EE ha determinato un aumento della glicemia a digiuno media pari a solo 0,1% al ciclo 12 e 2,3% al ciclo 24 paragonato al Gruppo EE/NGL.^{1,2}

• Tale evidenza suggerisce che le formulazioni a base di NGM non determinano un impatto sul metabolismo dei carboidrati in studi condotti fino a 24 cicli di utilizzo.^{1,2}

1. Grandi G. et al.. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Feb;14(2):211-224.
2. Corson SL. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. U S Clinical Trials Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;152(s152):25-31.

NGM/EE e rischio tromboembolico

Table 2 VTE risk and combined contraception according to the types of hormonal contraceptives.

	Combined contraceptive OR (95% CI)						
	Gestodene (+ 30 µg EE)	Desogestrel (+ 30 µg EE)	Norgestimate (+ 35 µg EE)	Drospirenone (+ 30 µg EE)	Cyproterone acetate (+ 35 µg EE)	Vaginal ring	Transdermal system ^d
(19) ^a			1.2 (0.9–1.5) ^b	1.7 (1.4–2.2)	1.8 (1.4–2.3)	1.7 (1.3–2.3)	1.5 (1.2–1.8)
(17) ^c	1.5 (1.2–2.0)	1.8 (1.4–2.2)	1.0 (0.7–1.3)	1.6 (1.2–2.1)	1.6 (1.1–2.2)		

LNG, levonorgestrel; EE, ethinyl-estradiol; OR, odd ratio.

^aCompared with COC containing LNG.

^bResult from Table 3.

^cCompared with COC containing 30 µg EE + LNG.

^dCompared with norgestimate pill.

L'associazione di 35 mg of EE con norgestimato mostra un rischio di TEV simile a quello dei COC contenenti LNG (pooled OR 1.2 (95% CI 0.9–1.5)).¹

Rischio tromboembolico – nota AIFA 2019

In relazione alle caratteristiche specifiche del progestinico, un COC contenente EE e Norgestimato presenta un rischio TEV minore rispetto ai COC con EE e altri progestinici e sovrapponibile a Levonorgestrel

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Gennaio 2019

Contraccettivi ormonali combinati (COC) - dienogest/etinilestradiolo: lieve aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano dienogest/etinilestradiolo rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo

Tabella 1: Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati

Progestinici COC (combinati con etinilestradiolo, se non specificato)	Rischio relativo verso Levonorgestrel	Incidenza stimata (per 10.000 donne/anno di utilizzo)
Non in gravidanza, non utilizzatrici	-	2
Levonorgestrel	Riferimento	5-7
Norgestimato/Noretisterone	1,0	5-7
Dienogest	1,6	8-11
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone/Nomegestroloacetato(E2)	DC ¹	DC ¹

Associazioni con EE

Impatto di NGM/EE sul peso corporeo

Table 4. Experimental process of ethinylestradiol/norgestimate (EE/NGM) in a monophasic or triphasic formulation in relation to its safety and tolerability. X: study without a comparator. GSD: gestodene. NGL: norgestrel, LNG: levonorgestrel.

Outcomes	Sample size	Country	Comparator	Design	Withdrawal rates for weight gain	Reference
Safety and tolerability	N = 59,701	Germany	X	Monophasic, non comparative	/	<i>Runnebeaum [46]</i>
	N = 97	Austria	X	Monophasic, non comparative	1%	<i>Huber [47]</i>
	N = 147	Germany	X	Monophasic, non comparative	0	<i>Becker [48]</i>
	N = 1473	United States	NGL	Monophasic, comparative	EE/NGM 1%	<i>Corson [50]</i>
	N = 140	Thailand	LNG	Monophasic, comparative	EE/NGL 1.4%	<i>Tantbirojn [59]</i>
	N = 189	Italy	GSD	Monophasic, comparative	0	<i>Affinito [60]</i>
	N = 1783	United States	X	Triphasic, non comparative	/	<i>Andolsek [58]</i>
	N = 661	France	X	Triphasic, non comparative	/	<i>Gauthier [49]</i>
	N = 66		LNG	Triphasic, comparative	0.16%	<i>Janaud [61]</i>
	N = 66		LNG	Triphasic, comparative	0	<i>Janaud [61]</i>

Il peso corporeo non è significativamente variato durante l'impiego di EE/NGM nel corso degli studi clinici e il tasso di abbandono del trattamento a causa di un aumento del peso corporeo è rimasto costantemente basso, inferiore al 2% delle utilizzatrici

Incidenza di eventi avversi con NGM/EE

- La combinazione NGM/EE dimostra un'incidenza di eventi avversi simile a quanto osservato con altri COC¹
- Uno studio in aperto, non-comparativo su un'ampia popolazione di pazienti (59701 donne) valutate per 6 cicli ha evidenziato: ²

a) La frequenza di effetti collaterali ormono-correlati risulta bassa e si riduce nel corso del trattamento

a) Il trattamento con norgestimato/EE produce effetti minimi sul peso corporeo, la pressione arteriosa, il profilo lipidico e glicidico

(AM J OBSTET GYNECOL 1992;166:1963-8.)

The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 µg of norgestimate/35 µg of ethinyl estradiol): Results of an open, multicenter study of 59,701 women

Benno Runnebaum, MD, K. Grunwald, MD, and T. Rabe, MD
Heidelberg, Germany

Sintomi	Ciclo 1	Ciclo 6
Mal di testa	13%	5%
Nausea	6%	4%
Tensione mammaria	12%	4%

Rispetto al primo ciclo di trattamento l'incidenza al sesto ciclo di trattamento è risultata ridotta del:

- ☐ -61,5% per il sintomo mal di testa
- ☐ -33% per il sintomo nausea

1. Runnebaum B, et al. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. Am J Obstet Gynecol. 1992 Jun;166(6 Pt 2):1963-8.

2. Grandi G. et al.. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Feb;14(2):211-224.

Efficacia contraccettiva e Bleeding patterns

- Il norgestimato è disponibile in 2 formulazioni:¹
 - Monofasica
 - Trifasica
- La combinazione trifasica ha il vantaggio di fornire una dose totale di NGM inferiore rispetto alla monofasica **senza un aumento di breakthrough bleeding (BTB) e con mantenimento dell'efficacia contraccettiva**¹
- In generale sotto tali aspetti nessuna significativa differenza è stata dimostrata tra la formulazione mono e trifasica¹

Experimental process of ethinylestradiol/norgestimate (EE/NGM) in a monophasic or triphasic formulation in relation to its contraceptive efficacy. X: study without a comparator. PI: Pearl index. GSD: gestodene. NGL: norgestrel, LNG: levonorgestrel.

Outcomes	Sample size	Country	Comparator	Design	PI	Reference
Contraceptive efficacy	N = 59,701	Germany	X	Monophasic, non comparative	0.25	Runnebeaum [46]
	N = 97	Austria	X	Monophasic, non comparative	0	Huber [47]
	N = 147	Germany	X	Monophasic, non comparative	0	Becker [48]
	N = 189	Italy	GSD	Monophasic, comparative	0	Affinito [60]
	N = 1473	United States	NGL	Monophasic, comparative	EE/NGM 1.03	Corson [50]
					EE/NGL 0.86	
	N = 661	France	X	Triphasic, non comparative	0.55	Gauthier [49]
	N = 4234	United States	LNG	Triphasic, comparative	EE/NGM 0.94	London [51]
					EE/LNG 0.80	

Experimental process of ethinylestradiol/norgestimate (EE/NGM) in a monophasic or triphasic formulation in relation to its bleeding pattern. X: study without a comparator. %*: percentage of cycles. %+: percentage of patients. BTB: breakthrough bleeding. GSD: gestodene. NGL: norgestrel, LNG: levonorgestrel, DSG: desogestrel.

Outcomes	Sample size	Country	Comparator	Design	Normal cycles at the of treatment	BTB at the end of treatment	Reference
Bleeding pattern	N = 59,701	Germany	X	Monophasic, non comparative	98.6%	3%*	Runnebeaum [46]
	N = 1473	United States	NGL	Monophasic, comparative	EE/NGM 99.6%	EE/NGM 5.1%*	Corson [50]
					EE/NGL 98.6%	EE/NGL 6.3%*	
					/	EE/NGM 0*	
	N = 140	Thailand	LNG	Monophasic, comparative	/	EE/NGM 0*	Tantbirojn [59]
	N = 189	Italy	GSD	Monophasic, comparative	EE/NGM 96.3%	EE/LNG 1.5%+	Affinito [60]
					EE/GTD 96.7%	EE/NGM 1.6%*	
					0	EE/GTD 0.2%*	
	N = 1783	United States	X	Triphasic, non comparative	/	2.4%*	Andolsek [58]
	N = 661	France	X	Triphasic, non comparative	96.3%	2.6%+	Gauthier [49]
/					EE/NGM 10.8%+		
N = 201	Thailand	DSG	Multiphasic, comparative	/	EE/DSG 7.4%*	Jaisamram [65]	

Monophasic



Triphasic



1. Grandi G, et al. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Feb;14(2):211-224.

Premessa per l'interpretazione degli studi sull'acne

L'importanza di confrontarsi con placebo negli studi sull'acne

Un notevole effetto placebo è sempre presente negli studi sull'acne per vari motivi:^{1,2}

- maggior igiene cutanea in base alle indicazioni dello studio (detergenti specifici, no prodotti per il viso comedogenici)
- visite mediche più regolari che garantiscono una maggior compliance alla cura della pelle
- effetto di regressione alla media (tendenza a ritornare alla media dell'effetto in presenza di effetti estremi)

1. Olson WH, et al. The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. Int J Fertil Womens Med. 1998 Nov-Dec;43(6):286-90.

2. Grandi G, et al. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023 Apr 12:1-8.

Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris

Anne W. Lucky, MD,^a Tabitha A. Henderson, MD,^b William H. Olson, PhD,^b
Denise M. Robisch,^b Mark Lebwohl, MD,^c and Leonard J. Swinyer, MD^d *Cincinnati, Ohio;
Raritan, New Jersey; New York, New York; and Salt Lake City, Utah*

(J Am Acad Dermatol 1997;37:746-54.)

Trial clinico prospettico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, multicentrico (10 centri USA) con NGM/EE

Popolazione: donne 15-49 anni, affette da acne vulgaris di grado moderato (lesioni facciali: 60-100 comedoni, 10-50 papule o pustole, ≤ 5 noduli)

Durata dello studio: 6 cicli 21+7 (9 visite di monitoraggio)

ANALISI DI DATI AGGREGATI DA STUDI SU EE/NGM TRIFASICA

- I risultati dell'analisi dei dati aggregati (n =163 vs. n = 161 soggetti trattati) hanno evidenziato un effetto significativo di NGM/EE in paragone a placebo.¹
- E' emersa una riduzione Maggiore del 50% delle lesioni infiammatorie (da 19.0 a 8.2), comedoni (da 35.2 a 17.7) e lesioni totali (da 54.3 a 25.9).¹
- **Questi dati supportano fortemente l'uso di NGM/EE nella gestione dell'acne¹**

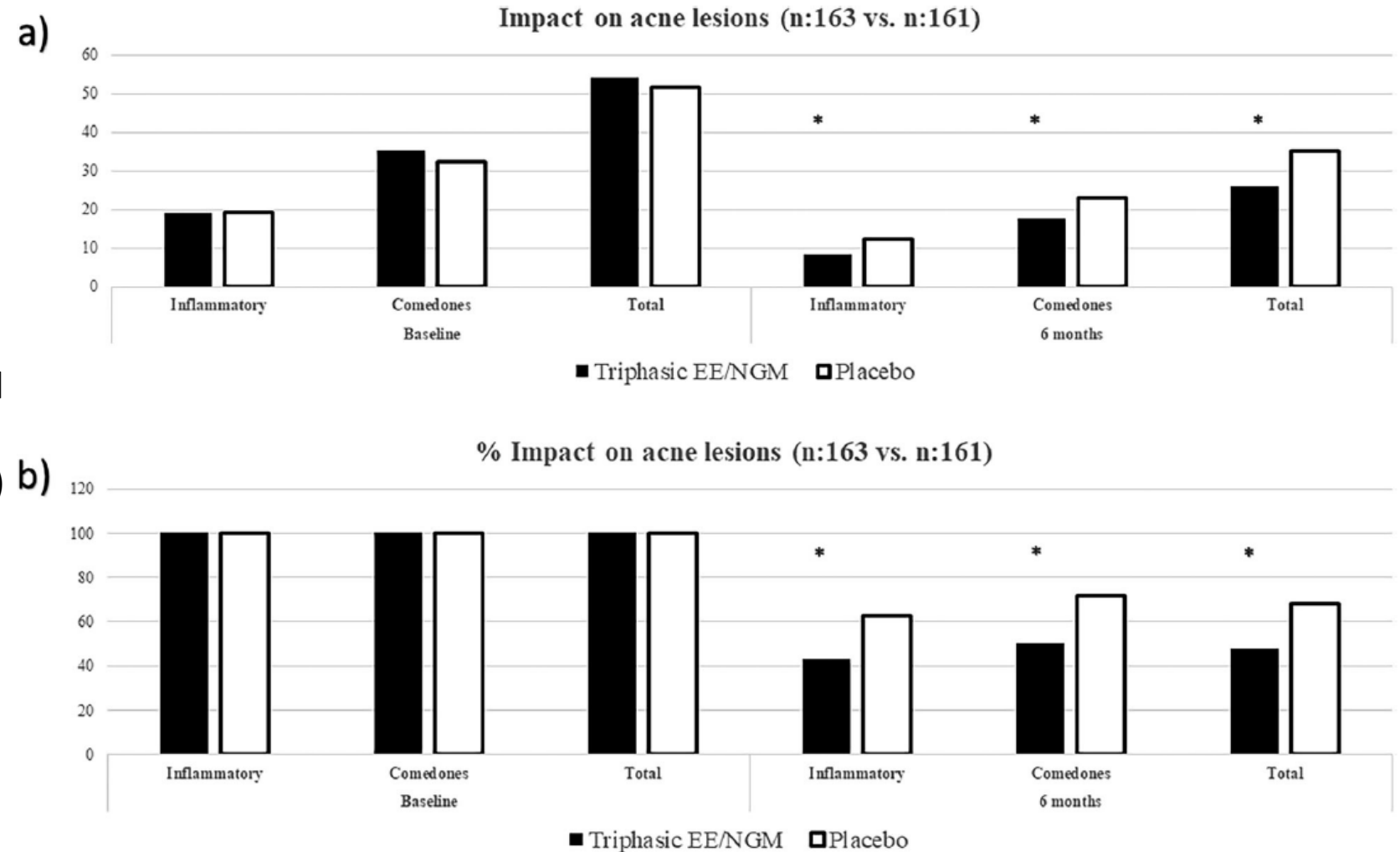


Figure 5. (a,b) Impact on acne lesions (both inflammatory, comedones and total) of users of triphasic ethinylestradiol and norgestimate formulation in comparison to placebo according to references [9,11]. (a) absolute effect, (b) % effect. *: p < 0.05 in comparison to placebo.

1. Grandi G, et al. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023 Apr 12:1-8.

Conclusioni

- Tale formulazione contraccettiva è l'unica approvata dalle più importanti autorità regolatorie internazionali statunitensi e europee (FDA e EMA) in donne affette da acne che desiderano una contraccezione efficace ¹
- Per le donne che desiderano un metodo contraccettivo efficace l'utilizzo di una combinazione trifasica contenente EE e NGM dovrebbe sempre essere considerato.¹
- Il miglior trattamento dell'acne è un pool di trattamenti che riescono a coprire la maggior parte dei suoi meccanismi patogenetici ¹
- Tale formulazione è associata a un significativo effetto sulle lesioni acneiche totali (riduzione di più del 50%)¹
- I vantaggi di questa formulazione trifasica includono:¹
 - Rischio TEV equivalente a Levonorgestrel
 - Controllo del ciclo soddisfacente: il graduale aumento del dosaggio di progestinico assicura che l'endometrio sia mantenuto fino al completamento del dosaggio. La cessazione temporanea del trattamento di 7 giorni porta alla cessazione del supporto ormonale all'endometrio, quindi il sanguinamento è garantito.
 - Effetti antiandrogenici esplicitati attraverso attività su:¹
 - Recettori AR e AR trafficking
 - 5-reduttasi
 - Livelli SHBG
- Tale formulazione ha mostrato un impatto positivo sulla dislipidemia da insulinoresistenza, favorendo la sensibilità all'insulina nei tessuti bersaglio.^{1,2}



1. Grandi G, Guariglia G, Facchinetti F. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023 Apr 12:1-8.
2. Corson SL. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. U S Clinial Trials Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;152(s152):25-31



Grazie per l'attenzione

Overview sui preparati disponibili in Italia per contraccezione e acne

	Indicazione in relazione alla gravità dell'acne e alla possibilità di concomitante eventuale utilizzo di altre terapie specifiche	Dosaggio da preferire per soggetto acneico secondo letteratura $\geq 30 \mu\text{g}$:	Azione su AR in confronto con il ciproterone acetato	Attività inibitoria su 5α -reduttasi	Attività antimineralcorticoide	Rischio TEV
Norgestimato	Indicato in donne che desiderano una contraccezione orale anche affette da acne lieve e moderata con possibilità mantenimento di un trattamento specifico per l'acne concomitante	Norgestimato 0,180 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film Norgestimato 0,215 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film Norgestimato 0,250 mg / Etinilestradiolo 0,035 mg compresse rivestite con film	50% di ciproterone	il norgestimato (NGM) è riuscito a raggiungere una IC50 a una concentrazione di $10 \mu\text{M}$, avendo un effetto nel range della finasteride	Il norgestimato dimostra in vitro attività antagonista del recettore mineralcorticoide	presenta un rischio TEV minore rispetto ai COC con EE e Dienogest
Dienogest	Indicato per il trattamento dell'acne moderata solo dopo che altri trattamenti specifici non sono stati efficaci ed in questo caso il soggetto decide di utilizzare la COC	2,0 mg di Dienogest e 0,03 mg di Etinilestradiolo	30% di ciproterone	il dienogest (DNG), ha raggiunto IC50 a concentrazioni comprese tra 52 e $98 \mu\text{M}$.	Dienogest non possiede attività antimineralcorticoide	presenta un rischio TEV maggiore rispetto ai COC con EE e NGM

Progestinici e correlati effetti extra-progestinici

	Anti Estrogenica	Estrogenica	Androgenica	Anti Androgenica	Glucocorticoide	Anti Mineralcorticoide
PROGESTERONE	+	-	-	(+)	+	+
LEVONORGESTREL	+	-	+	-	-	-
DESOGESTREL/ ETONOGESTREL	+	-	+	-	(+)	-
GESTODENE	+	-	+	-	(+)	(+)
NORGESTIMATE/ NORELGESTROMINA	+	(+)	+	(+)	-	(+)
CIPROTERONE ACETATO	+	-	-	+	+	-
CLORMADINONE ACETATO	+	-	-	+	+	-
DROSPIRENONE	+	-	-	+	-	+
DIENOGEST	+	-	-	+	-	-