

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 y denominaciones asociadas (ver el Anexo I)

Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 es un anticonceptivo oral combinado (ACOC) y contiene 20 µg de etinilestradiol y 3 mg del progestágeno drospirenona (EE/DRSP).

El titular de la autorización de comercialización (TAC), Bayer B.V. presentó una modificación de tipo II mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo para Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 y denominaciones asociadas (NL/H/1269, 1270/01/II/006) el 26 de enero de 2009, solicitando una extensión de la indicación que incluyera:

«Anticonceptivo oral para mujeres con acné vulgar moderado. Este tratamiento no excluye un tratamiento específico contra el acné si fuera necesario.»

en la sección 4.1 «Indicaciones terapéuticas» del Resumen de las características del producto (RCP).

Los resultados sobre la eficacia en el tratamiento del acné moderado proceden de dos estudios controlados con placebo que se incluyen en la sección 5.1 «Propiedades farmacodinámicas» del RCP.

El 28 de junio de 2011 y el 29 de junio de 2011 Italia y Suecia, respectivamente, pusieron en marcha un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 6, párrafo 12, del Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión. Se solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre si el perfil general de riesgos y beneficios de Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 en la indicación propuesta se consideraba aceptable, en particular en vista del mayor riesgo conocido de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATE) para los ACOC con DRSP frente a los ACOC con levonorgestrel (LNG), e inició el procedimiento en julio de 2011.

Al presentar las respuestas al listado de preguntas del CHMP, el TAC modificó la solicitud para la indicación y la volvió a cambiar a la siguiente:

«Tratamiento del acné vulgar moderado únicamente en mujeres que deseen un método anticonceptivo oral».

El CHMP consideró todos los datos disponibles considerando esta última redacción para la indicación solicitada.

Eficacia

El acné es un trastorno cutáneo de los folículos sebáceos que presenta lesiones *inflamadas* (es decir, pápulas, pústulas y nódulos) o *no inflamadas* (es decir comedones abiertos o cerrados).

En los folículos pilosos infectados de acné se producen, al menos, cuatro acontecimientos patofisiológicos: i) estimulación mediada por andrógenos de la actividad de las glándulas sebáceas, ii) queratinización anormal que provoca obstrucción folicular (formación del comedón), iii) proliferación de la bacteria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) en el interior del folículo, iv) inflamación.

El acné afecta a más del 50% de los adolescentes pero con frecuencia continúa durante la edad adulta. La edad media a la que se acude en busca de tratamiento es de 24 años y el 10% de las visitas de tratamiento se producen cuando los pacientes tienen entre 35 y 44 años. Se ha documentado que el perjuicio social, psicológico y emocional que puede provocar el acné es similar al asociado a la epilepsia, el asma, la diabetes y la artritis. La formación de cicatrices puede provocar problemas de autoestima de por vida.

La clasificación de la gravedad del acné es de leve, moderada, moderadamente grave y grave dependiendo de la presencia de las lesiones.

Para apoyar esta indicación, se realizaron dos estudios (A25083 y A25152) multicéntricos, con doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de EE/DRSP en las mujeres con acné vulgar moderado.

La valoración global de la eficacia de EE/DRSP como tratamiento para el acné vulgar moderado en las mujeres en edad fértil observada durante los estudios A25083 y A25152 demuestra respuestas estadísticamente significativas al tratamiento con EE/DRSP frente a placebo en las cuatro variables de la eficacia principales (lesión inflamatoria, lesión no inflamatoria, número total de lesiones y mujeres con una clasificación de «limpio» o «casi limpio» en la escala ISGA) y en la mayoría de las variables de eficacia secundarias (pápulas, pústulas, comedones abiertos y cerrados). La población incluida en los estudios se considera representativa de la población diana respectiva para el tratamiento de acné vulgar moderado.

Después de seis meses de tratamiento, frente a placebo, el EE/DRSP demostró una reducción estadística y clínicamente significativa de 15,6% (49,3% frente a 33,7%) en las lesiones inflamatorias, 18,5% (40,6% frente a 22,1%) en las lesiones no inflamatorias y 16,5% (44,6% frente a 28,1%) en el número total de lesiones. Además, un mayor porcentaje de pacientes, 11,8% (18,6% frente a 6,8%), consiguió una clasificación de «limpio» o «casi limpio» en la escala de Evaluación Global del Investigador (ISGA). Como se ha mencionado anteriormente, estos resultados se reflejan en la sección de propiedades farmacodinámicas de la información sobre el producto para los ACOC con EE/DRSP.

Seguridad

El perfil de seguridad de los ACOC con EE/DRSP en la indicación autorizada se conoce bien. Los riesgos más graves asociados a este tratamiento son los acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV) y el cáncer de mama:

Acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV)

Con respecto al riesgo asociado de ATE con los ACOC con EE/DRSP, el estudio EURAS (estudio realizado en Europa) no pudo excluir una pequeña diferencia en el riesgo de ATE entre drospirenona y otros ACO. La magnitud de este riesgo relativo es similar al encontrado en estudios anteriores de los ACO con desogestrel/gestodeno comparados con los ACO con LNG. Esto ha sido corroborado por estudios de control de casos que demostraron resultados consistentes de un riesgo de 2 a 3 veces mayor para drospirenona que para los ACO que contienen LNG.

El análisis más reciente del Grupo de trabajo de farmacovigilancia (PhVWP) que concluyó en enero de 2012, confirmó que los ACO que contienen DRSP se asocian a un mayor riesgo de ATE que los ACOC que contienen levonorgestrel y que el riesgo puede ser similar al de los ACOC que contienen desogestrel/gestodeno.

Este es un factor importante que debe considerarse a la hora de seleccionar un anticonceptivo oral y puede descartar los ACOC con EE/DRSP como primera elección de anticonceptivo en la práctica clínica.

Cáncer de mama

Con respecto al riesgo de cáncer de mama, el mayor metaanálisis realizado hasta la fecha, que incluyó a 53 297 mujeres con cáncer de mama y 100 239 controles, demostró que el uso actual de los ACO combinados se asociaba a un riesgo relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confianza del 95 % de 1,15–1,33). Además, al analizar los datos por edad de inicio del uso, las mujeres que comenzaron a tomar los ACO antes de los 20 años presentaban un riesgo de cáncer de mama mayor que las que comenzaron después, RR = 1,22 (intervalo de confianza del 95 % de 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Globalmente, el perfil de seguridad de los anticonceptivos orales con EE/DRSP se conoce por su uso como anticonceptivo oral y se asocia a acontecimientos adversos infrecuentes pero graves (es decir ATE y cáncer de mama). El riesgo asociado de ATE es mayor para los anticonceptivos orales con EE/DRSP que para otros anticonceptivos orales combinados.

Medidas de minimización de riesgos

El TAC presentó un programa de minimización de riesgos para garantizar el uso seguro de los ACOC con EE/DRSP y para limitar un posible uso no autorizado tras la autorización de la indicación solicitada.

El contenido específico del programa educativo propuesto debía acordarse con las autoridades nacionales competentes tras la autorización de la indicación combinada. Se propusieron herramientas generales (por ejemplo charlas, conferencias y simposios) dirigidos a los profesionales sanitarios, como material educativo para los médicos que prescriben el medicamento, que hicieran hincapié en los beneficios y los riesgos del uso de EE/DRSP en la población diana y que disuadiera del uso no autorizado y también para subrayar a las pacientes que el tratamiento del acné moderado con EE/DRSP se limita a las pacientes que realmente requieren un anticonceptivo hormonal.

Además, para controlar la eficacia del programa educativo, con el consiguiente control de las prácticas de prescripción de los ACOC con EE/DRSP en Europa, se propuso realizar dos estudios de utilización de los fármacos. El TAC también se comprometió a mejorar y ampliar más el programa educativo si la tasa de prescripción para el tratamiento del acné moderado en las mujeres que no requieren un método anticonceptivo era superior al 10% en ambos estudios de utilización de fármacos.

El CHMP consideró que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC no eran suficientes para garantizar el uso seguro y eficaz de EE/DRSP en la situación clínica específica que se solicitaba. Es de esperar que las directrices de prescripción tengan poca influencia sobre la adherencia y el cumplimiento de la información sobre el producto.

Evaluación global de los riesgos y los beneficios

La eficacia global de EE/DRSP como tratamiento para el acné vulgar moderado en las mujeres en edad fértil se demostró en dos estudios controlados con placebo A25083 y A25152. Se observaron respuestas estadísticamente significativas al tratamiento con EE/DRSP frente a placebo en las cuatro variables de eficacia principales (lesión inflamatoria, lesión no inflamatoria y número total de lesiones y mujeres con una clasificación de «limpio» o «casi limpio» en la escala ISGA). La diferencia media observada en la reducción del número de lesiones total es de 16% entre EE/DRSP y placebo.

El perfil de seguridad de EE/DRSP se conoce por su uso como anticonceptivo oral. El tratamiento con EE/DRSP está asociado a un riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATE) y de cáncer de mama. A este respecto, un análisis reciente del Grupo de trabajo de farmacovigilancia realizado en enero de 2012, confirmó que los ACO que contienen DRSP se asocian a un mayor riesgo de ATE que los ACO que contienen levonorgestrel y que el riesgo puede ser similar al de los ACO que contienen desogestrel/gestodeno. Este es un factor importante a la hora de recetar un anticonceptivo oral y puede descartar los ACOC con EE/DRSP como primera elección de anticonceptivo en la práctica clínica.

Con respecto al riesgo de cáncer de mama, los datos publicados demostraron que el uso actual de los ACO combinados se asocia a un riesgo relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confianza del 95 % de 1,15–1,33). Además, las mujeres que comenzaron a tomar ACO antes de los 20 años presentaban un riesgo de cáncer de mama mayor que las que comenzaron después, RR = 1,22 (intervalo de confianza del 95 % de 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Globalmente, el perfil de seguridad de los anticonceptivos orales con EE/DRSP es conocido y se asocia a acontecimientos adversos graves (es decir ATE y cáncer de mama). El riesgo asociado de ATE es mayor para los anticonceptivos orales con EE/DRSP que para otros anticonceptivos orales combinados.

Considerando todo lo anterior y el hecho de que el acné es una afección muy frecuente en las mujeres jóvenes, el Comité expresó sus reservas de que el efecto beneficioso observado por las pacientes por el uso de EE/DRSP reduciría la motivación de dejar de tomarlo cuando cesara la necesidad de emplear un método anticonceptivo y, por lo tanto, no sería posible garantizar que el uso del medicamento se limitara al tratamiento del acné vulgar moderado únicamente en las mujeres que buscan un anticonceptivo oral. Esto es preocupante ya que el riesgo de tromboembolia venosa para los ACO que contienen drospirenona es mayor (aproximadamente doble) que para los ACO que contienen levonorgestrel.

El CHMP consideró las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC para garantizar el uso seguro de los ACOC con EE/DRSP y para limitar un posible uso no autorizado tras la autorización de la indicación solicitada. En concreto, el programa educativo y los estudios de utilización del fármaco propuestos para controlar la eficacia de las medidas. Estas medidas se consideraron insuficientes para garantizar el uso seguro y eficaz de EE/DRSP en esta situación clínica específica. Es de esperar que las directrices de prescripción tengan poca influencia sobre la adherencia y el cumplimiento de la información sobre el producto.

Por lo tanto, el potencial de restringir la duración del tratamiento mediante el programa de minimización de riesgos propuesto, no se considera realista ni suficientemente eficaz. Además, la doble necesidad de un tratamiento del acné y de un anticonceptivo oral existirá en el momento de la prescripción. Verdaderamente, el médico que lo recete verificará la necesidad de un tratamiento para el acné al iniciar el periodo de prescripción. El TAC no ha demostrado de forma convincente cómo puede garantizarse esto durante el tratamiento. Además, el TAC no ha conseguido demostrar que, una vez deje de necesitarse el anticonceptivo oral, las pacientes vayan a cambiar a otros tratamientos contra el acné. Por lo tanto, sigue existiendo la reserva del potencial de una exposición innecesaria a EE/DRSP durante periodos prolongados únicamente para la indicación de acné y de que las actividades propuestas para la minimización de riesgos sean insuficientes para garantizar el uso de EE/DRSP únicamente para la indicación de acné en las mujeres que quieren un anticonceptivo oral.

Basándose en lo anterior, el Comité considera que la inclusión del tratamiento de acné vulgar en la indicación puede aumentar innecesariamente el uso de EE/DRSP con respecto a otros anticonceptivos orales combinados más seguros y que no ha sido posible identificar medidas de minimización que pudieran garantizar un nivel de riesgo aceptable en esta situación clínica.

Por lo tanto, el CHMP concluye que la modificación de la solicitud no satisface los criterios de autorización y recomienda denegar la modificación de los términos de la autorización de comercialización para todos los medicamento(s) incluidos en el Anexo I.

Motivos para la denegación

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento conforme al artículo 6, párrafo 12, del Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión para Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 y denominaciones asociadas iniciado por Italia y Suecia. Estos Estados miembros consideraron que la aprobación de la modificación constituye un riesgo grave para la salud pública en base a que el perfil de riesgos y beneficios global de Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 en la indicación propuesta se consideró no aceptable en vista de:

a) el conocido riesgo mayor de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATE) de DRSP-ACOC frente a los ACOC con levonorgestrel (LNG);

b) el potencial uso del producto para mujeres no incluidas en la población diana.

- El Comité consideró todos los datos disponibles presentados sobre la eficacia y la seguridad.
- El Comité tuvo en cuenta que la eficacia global de EE/DRSP como tratamiento para el acné vulgar moderado en las mujeres en edad fértil se demostró en dos estudios controlados con placebo. El CHMP reconoció la eficacia en la reducción del número total de lesiones.
- El Comité consideró el perfil de seguridad conocido para EE/DRSP en particular el mayor riesgo asociado a los ATE frente a otros ACO disponibles.
- El Comité encontró razonables las reservas expuestas por los Estados miembros sobre la continuación del uso de EE/DRSP en el tratamiento del acné moderado cuando ya no sea necesario emplear un método anticonceptivo para lo que la relación riesgo/beneficio no es aceptable considerando el riesgo de acontecimientos adversos infrecuentes pero graves frente a los limitados beneficios clínicos. El Comité consideró que las medidas de minimización de riesgos propuestas no podían garantizar que el uso del producto se limitara al tratamiento del acné moderado solo en mujeres que desean un anticonceptivo oral y no pudo identificar otras medidas de minimización de riesgos que pudieran reducir dicho riesgo. Por lo tanto, el Comité concluyó que la solicitud de modificación debía rechazarse. El CHMP indicó que existen otras opciones de tratamiento destinadas únicamente al acné.

Por consiguiente, el CHMP concluyó de conformidad con el artículo 32, párrafo 4, de la Directiva 2001/83/CE que la solicitud de modificación no satisface los criterios para su autorización y recomienda rechazar la modificación de los términos de la autorización de comercialización de Etinilestradiol-Drospirenona 24+4 y denominaciones asociadas (ver Anexo I).