

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización sujeta a condiciones**

## **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización sujeta a condiciones**

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 16 de mayo de 2013 relativa a los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), concuerda con ella en los términos siguientes:

### **Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) realizada por el PRAC**

En enero de 2013, la agencia de medicamentos francesa (ANSM) tomó la decisión de suspender los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) en Francia en un plazo de tres meses. La ANSM consideró que el riesgo de tromboembolia venosa y arterial (TEV y TEA) era mayor que el beneficio en el tratamiento del acné.

En vista de lo anterior, el 4 de febrero de 2013 Francia solicitó al PRAC, conforme al Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE<sup>1</sup>, que evaluara las reservas anteriores sobre la tromboembolia y su repercusión sobre la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), y que emitiera un dictamen sobre las medidas necesarias para garantizar el uso seguro y eficaz y sobre si la autorización de comercialización de este medicamento se debe mantener, modificar, suspender o retirar.

El acetato de ciproterona ejerce su efecto antiandrogénico bloqueando los receptores de andrógenos. También reduce la síntesis de andrógenos mediante un efecto de retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico.

El medicamento fue autorizado por primera vez en Alemania en 1985 y posteriormente en el resto de los países de la UE. El texto de la indicación de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) varía de un Estado miembro de la UE a otro. En general, los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) están autorizados para el tratamiento de los síntomas androgénicos en mujeres, por ejemplo formas graves de acné, seborrea y formas leves de hirsutismo. En algunos Estados miembros también están autorizados para la alopecia androgénica.

La combinación de acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) actúa de forma simultánea como anticonceptivo hormonal.

Se sabe que los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) aumentan el riesgo de acontecimientos tromboembólicos (TE). En julio de 2002, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) debatió el aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV) y de tromboembolia arterial (TEA) y, teniendo en cuenta los acontecimientos tromboembólicos, concluyó que debería restringirse el uso de acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg). El texto acordado por el PhVWP solo se aplica íntegramente en 11 Estados miembros.

Los acontecimientos tromboembólicos son acontecimientos adversos que habitualmente se producen en las venas de las piernas (trombosis de venas profundas). Cuando no se diagnostica ni se trata o cuando la trombosis no cursa con sintomatología clara, el trombo puede ascender hacia el pulmón (embolia pulmonar) o hacia el cerebro (embolia cerebral). La posibilidad de error diagnóstico es real, ya que la TE presenta síntomas difusos y es un acontecimiento raro en la población de mujeres jóvenes y sanas. Globalmente, la TEV podría ser mortal en el 1-2% de los casos.

---

<sup>1</sup> Informe de evaluación francés de febrero de 2013 Justificación para la puesta en marcha del procedimiento conforme al Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE sobre ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) presentado por la ANSM, Francia

Entre los factores de riesgo conocidos de la TEV se incluyen antecedentes de TEV, embarazo, traumatismo, intervención quirúrgica, inmovilización (por ejemplo después de una intervención o en vuelos largos), obesidad y tabaquismo (es decir, todas las situaciones de un estado protrombótico). También existen varios defectos trombofílicos hereditarios que aumentan el riesgo. Por tanto, se recomienda comprobar los antecedentes personales y familiares de la TEV antes de prescribir medicamentos que contienen EE (por ejemplo, anticonceptivos orales combinados (AOC)), en la información sobre el producto de los medicamentos.

Se ha demostrado que el riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de los anticonceptivos orales o cuando la mujer vuelve a tomarlos después de un periodo de interrupción de al menos un mes (Dinger *et al.*, 2007). Después de un riesgo inicialmente mayor (el primer año), este se reduce hasta un nivel menor constante.

En el acné se aplican tratamientos tópicos cuando es de grado leve o moderado sin hiperandrogenismo, entre los que se incluyen el peróxido de benzoílo, los retinoides, los antibióticos, el ácido salicílico y el ácido azelaico. Para el acné moderado o grave existen tratamientos alternativos, como antibióticos de duración prolongada (tópicos o sistémicos), queratolíticos y retinoides (tópicos o sistémicos, con riesgo conocido de teratogenicidad y condicionados a un plan de prevención de embarazo y pruebas regulares de la función hepática). Además, existen otros tratamientos farmacológicos alternativos para los síntomas androgénicos graves (especialmente para el hirsutismo).

## **Seguridad clínica**

El PRAC revisó todos los datos disponibles de estudios clínicos, estudios farmacoepidemiológicos, bibliografía publicada, experiencia posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), así como los presentados por las partes interesadas, en particular con respecto a los acontecimientos tromboembólicos.

### **a. Acontecimientos tromboembólicos**

#### *Estudios clínicos*

Para evaluar los efectos tromboembólicos venosos y arteriales de los estudios clínicos realizados con CPA/EE, aquí se analizan únicamente los estudios clínicos en los que se notificaron acontecimientos adversos.

El TAC del medicamento original patrocinó 10 ensayos clínicos de fase III que proporcionaron información sobre la seguridad de estos medicamentos. El número total de pacientes expuestas en estos estudios suma un total de 2.455.

A excepción del informe del estudio AI58, no se notificaron casos de TEV o TEA entre las pacientes de los 10 ensayos clínicos patrocinados por el TAC con {CPA/EE} (2 mg/0,035 mg). En el estudio AI58, una paciente con CPA/EE presentó TEV.

El TAC realizó una revisión sistemática de la bibliografía científica (fecha de corte: 14 de febrero de 2013) en MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File, y BIOSIS Previews de estudios clínicos realizados sobre enfermedades cardiovasculares y CPA/EE (2 mg/0,035 mg). En ninguno de los 118 estudios clínicos identificados descritos en la bibliografía científica se notificó acontecimiento cardiovascular/tromboembólico venoso ni arterial alguno durante la realización de los estudios.

#### *Estudios de farmacovigilancia posteriores a la comercialización*

Se están realizando dos grandes estudios de farmacovigilancia posteriores a la comercialización que han proporcionado datos indirectos sobre el uso de medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

En estos estudios (INAS-OC e INAS-SCORE) se investiga la seguridad de los fármacos anticonceptivos orales combinados YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol) y Qlaira (dienogest/estradiol valerato, pauta de reducción escalonada de la dosis) respectivamente. En los mismos, las preparaciones hormonales que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) forman parte de los grupos de comparadores. En ambos estudios, se preguntó a todas las mujeres inscritas a las que se recetó un anticonceptivo oral la razón para la prescripción inicial (después de haberla recibido). Debido a la naturaleza observacional de estos dos estudios de comparación de anticonceptivos orales combinados recientemente comercializados con un grupo de comparadores, no existen restricciones en el grupo de comparadores sobre combinaciones hormonales orales específicas. Los profesionales sanitarios inscribieron a las usuarias de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) en los estudios porque en muchos países europeos, la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) está indicada como anticonceptivo en mujeres que requieren tratamiento para las afecciones cutáneas dependientes de andrógenos.

#### *INAS-OC*

El INAS-OC es un estudio de farmacovigilancia activa prospectivo, de no intervención, diseñado para evaluar el riesgo del uso a corto y largo plazo de YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol), Yasmin (3 mg de drospirenona/0,030 mg de etinilestradiol) y de anticonceptivos orales y CPA/EE (2 mg/0,035 mg), realizado en 6 países europeos y en Estados Unidos. Las principales variables de interés son los acontecimientos cardiovasculares, en particular la incidencia de TEV y TEA, durante el uso de los anticonceptivos orales. En el estudio participó un total de 1.672 usuarias de preparaciones que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg), lo que representa un 7,5% de la población total del estudio.

En este estudio, aproximadamente el 60% de las mujeres a las que se había prescrito una preparación con CPA/EE indicó específicamente en el cuestionario inicial que se le había prescrito CPA/EE (2 mg/0,035 mg) para el acné y/o el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Esto a pesar del hecho de que los criterios de inclusión en el estudio seleccionaban abrumadoramente pacientes para las que la anticoncepción habría sido la razón principal de consulta. El hecho de que las mujeres recordaran la relación con el acné / SOP indica que la necesidad de tratamiento de la afección / hiperandrogenismo de cada mujer se analizó específicamente durante la visita y fue determinante para la prescripción de CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

#### *INAS-SCORE*

INAS-SCORE se inició tras el lanzamiento de Qlaira (dienogest/estradiol valerato, pauta de reducción escalonada de la dosis) en Europa (septiembre de 2009) y EE. UU. (octubre de 2010) y es un estudio de no intervención sobre la seguridad posterior a la autorización realizado en Austria, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Suecia, Reino Unido y EE. UU. En este estudio (que se está realizando actualmente) se pretende evaluar los riesgos del uso a corto y largo plazo de Qlaira (dienogest/estradiol valerato, pauta de reducción escalonada de la dosis) y de los anticonceptivos orales e incluye CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Se inscribió en el estudio a un total de 1.094 usuarias de preparaciones que contienen CPA, que representan el 5,5% de la población total del estudio en base al 6º informe intermedio de este estudio en fase de realización.

En este estudio, casi el 67% de las mujeres a las que se les había recetado preparaciones que contienen CPA recordaron, tras consultar con su profesional sanitario, que se le había prescrito para el acné y/o el SOP, lo que indica que la enfermedad de la piel se analizó durante la consulta y se mencionó como la principal razón para recetar CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

El TAC comentó que los datos de estos dos estudios indican que, incluso cuando la razón principal para la consulta es casi con toda seguridad la planificación familiar, en el 63% de las prescripciones de

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) las mismas pacientes podían relacionarlas con el acné y/o otras enfermedades hiperandrogénicas. Sería necesario preguntar directamente al médico encargado de efectuar la prescripción, para determinar la verdadera proporción. Ninguno de los estudios recopiló estos datos y, por tanto, debe tenerse en cuenta esta limitación a la hora de interpretar los datos.

#### *Estudios de cohortes*

El TAC presentó una revisión de 6 estudios de cohortes (de los que 2 contaban con análisis de casos y controles anidados adicionales) y 7 estudios de casos y controles en los que se valoró el riesgo de TEV asociado a la combinación CPA/EE y un estudio de cohortes en el que se evaluó el riesgo de TEA asociado a la combinación CPA/EE. En estos estudios se comparó el riesgo de TEV entre las usuarias de CPA/EE con el riesgo de TEV de las no usuarias, así como de diversos tipos de anticonceptivos orales combinados (AOC). No se presentan datos comparativos de la seguridad frente a medicamentos que están registrados para el tratamiento del acné/hirsutismo/SOP.

Ninguno de los estudios presenta información sobre la tasa de mortalidad de TEV entre las usuarias de CPA/EE, excepto el estudio Seaman 2003, en el que se indica que ninguno de los 179 acontecimientos TEV, entre los que se incluyeron los 23 acontecimientos entre las expuestas a CPA/EE (2 mg/0,035 mg), fue mortal.

En varios estudios de observación se ha valorado el riesgo de TEV con el uso de CPA/EE (2 mg/0,035 mg). En ellos se demuestra la existencia de una considerable variabilidad en su riesgo relativo frente a la falta de uso y a otros AOC, y en el riesgo absoluto de TEV. En los primeros estudios se indicó que el riesgo de TEV (idiopática) en usuarias de CPA/EE es mayor que entre las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel, o AOC convencionales respectivamente, con un nivel bajo de estrógenos (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). En los estudios posteriores (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), este último sobre el problema de los factores de confusión, se concluyó que el riesgo absoluto de TEV entre las mujeres que tomaban CPA/EE no es significativamente mayor que para las mujeres con AOC. Los estudios más recientes en los que se evaluó el riesgo de TEV en usuarias de diversos AOC y CPA/EE (como Lidegaard 2009, Hylckama 2009) presentaban defectos metodológicos (faltaban datos sobre los factores de confusión) que suscitan cuestiones sobre la validez de sus conclusiones. Además, los patrones de uso de la combinación CPA/EE y los AOC como anticonceptivo oral pueden diferir de forma importante.

Es probable que se interrumpa y reinicie el tratamiento con mayor frecuencia para CPA/EE (2 mg/0,035 mg) que está indicada para el tratamiento de las enfermedades dependientes de andrógenos como el acné y cuya ficha técnica indica que puede interrumpirse la medicación cuando mejoran los síntomas y reiniciarse en caso de recurrencia de los mismos. Como han demostrado los últimos datos, el reinicio o el cambio a AOC después de la interrupción se asocia a un riesgo excesivo. Globalmente, no se dispone de pruebas concluyentes de la existencia de un mayor riesgo de TEV con la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) que con los AOC, inclusive los que contienen levonogestrel.

En los estudios epidemiológicos se ha indicado que existe una asociación entre el uso de AOC en general y un mayor riesgo de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales, como infarto de miocardio, y de accidentes cerebrovasculares. Estos acontecimientos suceden raramente. Los acontecimientos tromboembolicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace mortal. Existen muy pocos datos sobre las enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales con la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) o el acetato de ciproterona en monoterapia. En un estudio reciente (Lidegaard, 2012), los análisis comparativos del riesgo relativo de ictus trombotico e infarto de miocardio entre las distintas progestinas, incluido levonorgestrel, y la no utilización son de la misma magnitud y no demuestran diferencias entre las distintas progestinas. Además, con respecto a CPA/EE (2 mg/0,035 mg) frente a la no utilización, ni siquiera se alcanza la significación estadística.

### *Notificación posterior a la comercialización*

Los acontecimientos tromboembólicos son reacciones medicamentosas adversas conocidas asociadas al uso de preparaciones que contienen estrógenos-progestágenos como CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

El TAC del medicamento original ha presentado en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR) anuales para CPA/EE información sobre los acontecimientos tromboembólicos. En la fecha del último PSUR (periodo de notificación 01 de junio de 2011 – 31 de mayo de 2012, DLP: 31 de mayo de 2012), la frecuencia de notificación de todos los acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (arteriales, venosos y no especificados) recibidos durante el periodo de notificación fue de 1,3 por cada 100.000 mujeres-año. Si se compara con la frecuencia de notificación correspondiente de entre 0,8 y 1,5 por cada 100.000 mujeres-año durante los 6 periodos de PSUR anteriores, no existen pruebas de que haya aumentado globalmente la frecuencia de notificación de los acontecimientos trombóticos/tromboembólicos. La frecuencia de notificación es inferior a la incidencia de TEV reflejada en los estudios epidemiológicos.

Durante el periodo comprendido entre el lanzamiento a nivel mundial de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) hasta el 30 de enero de 2013, el TAC recibió notificaciones de todo el mundo de un total de 968 casos (graves (93%) y no graves (7%)), médicamente confirmados (85%) y sin confirmación (15%) de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos independientemente de su naturaleza (arteriales, venosos y sin especificar) que afectaron a pacientes de sexo femenino. Uno de estos 968 casos se notificó en el ensayo clínico ME94162 / AI58. Estos 968 casos suponen el 7% del número total de informes de RFA recibidos hasta el 30 de enero de 2013 (n = 13.875 en total).

La combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se prescribió de acuerdo con la indicación (es decir, los síntomas androgénicos) en el 40% de casos y para indicaciones no autorizadas en el 31% (como anticonceptivo o para irregularidades en la menstruación). En el 30% de casos se desconoce la indicación para la prescripción.

La tasa global de notificación espontánea en todo el mundo para los casos de acontecimientos trombóticos /tromboembólicos es de 1,3 por cada 100.000 mujeres-año. La estimación se basa en la exposición global calculada de las pacientes de 75.417.345 mujeres-año y 968 informes de TE recibidos de todo el mundo.

Se incluyeron datos de la edad en 877 de 968 (90,6%) pacientes. Las pacientes tenían entre 13 y 63 años (media 27 años, mediana 25 años) en el momento del acontecimiento. Ochenta y ocho (88, 9,1%) de los informes de RFA se referían a pacientes de menos de 18 años, 639 (66%) pacientes tenían entre 18 y 35 años y 150 (15,5%) informes se referían a pacientes de más de 35 años. No se indicó edad para 91 (9,4%) pacientes.

Se indicó el peso y la altura de 258 (26,7%) de 968 pacientes. El IMC para estas pacientes era de entre 15 y 54 (media 24, mediana 23), mientras que en 33 de estos informes se documentó un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

La mayoría de los informes correspondía a pacientes de e18-35 años de edad (66%). Esto no indica una mayor incidencia en este grupo de edad, sino solo una mayor tasa de notificación en este grupo, ya que no se ha indicado la exposición de las pacientes según las categorías de edad.

### *Medicación concomitante*

En 879 (90,8%) de los 968 casos de TE, la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) fue el único fármaco sospechoso. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se emplea a menudo combinado con ciproterona 10 mg (CPA 10 mg) en distintas dosis diarias para aumentar los efectos antiandrogénicos. Por lo tanto, los casos encontrados de reacciones adversas de TE de todo el mundo también comprenden casos asociados a

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) combinados con CPA 10 mg (n = 48 [5%] casos en total). La politerapia con CPA/EE y CPA 10 mg presenta un perfil de seguridad distinto, tal y como refleja la ficha técnica de la CPA 10 mg.

Además, el uso concomitante de otro anticonceptivo hormonal como otro fármaco sospechoso ase documentó en 21 (2,2%) de los casos de TE recibidos; 20 pacientes recibieron concomitantemente distintos AOC y un caso notificó el uso simultáneo de un dispositivo intrauterino (DIU) (sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel).

Además, se notificaron fármacos cosospechosos, como citalopram, talidomida, olanzapina, agentes antineoplásicos, natalizumab, metilprednisolona succinato sódico, antibióticos o isotretinoína en 20 (2,1%) pacientes.

#### Casos no mortales

De los 968 casos notificados asociados a CPA/EE (2 mg/0,035 mg), 892 (92,1%) fueron de TE no mortales, de los cuales 760 estaban médicamente confirmados. Esto se traduce en una tasa de notificación espontánea global de 1,2 informes de TE no mortal por cada 100.000 mujeres-año con CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

#### Casos mortales

En total, para 76 (7,9%) de los 968 informes de RFA con acontecimientos de se notificaron desenlaces mortales: 66 médicamente conformados y 10 informes de usuarios no confirmados médicamente.

Esto se traduce en una tasa de información espontánea global de 0,10 informes de TE mortal por cada 100.000 mujeres-año con CPA/EE (2 mg/0,035 mg). De estos 76 informes, 67 (88,2%) casos notificaron embolia pulmonar con o sin TVP o trombosis sin especificar, 8 (10,5%) describieron acontecimientos cerebrales y 1 (1,3%) informó de acontecimientos de disnea, coagulación intravascular diseminada y trastorno circulatorio secundaria a insuficiencia multiorgánica, insuficiencia hepática aguda, coma hepático, insuficiencia medular, septicemia fúngica, neumonía e histiocitosis hematófaga en una paciente con antecedentes de alcoholemia, leucemia mieloide aguda, poliquimioterapia y antibioterapia. No se notificó ningún caso de TEA con desenlace mortal.

#### Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Para un total de 52 (5,4%) de los 968 casos encontrados se notificó uno o más TEA asociados al uso de CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Esto se traduce en una tasa de notificación de 0,07 informes de RFA por cada 100.000 mujeres-año con CPA/EE (2 mg/0,035 mg). La estimación se basa en la exposición global calculada de las pacientes de 75.417.345 mujeres-año y 52 informes de acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en todo el mundo.

No se notificó ningún caso de TEA con desenlace mortal.

#### Acontecimientos tromboembólicos venosos

Para un total de 789 (81,5%) de los 968 casos encontrados se notificó uno o más TEV asociados al uso de CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Esto se traduce en una tasa de notificación de 1,05 informes de RFA por cada 100.000 mujeres-año con CPA/EE (2 mg/0,035 mg). La estimación se basa en la exposición global calculada de las pacientes de 75.417.345 mujeres-año y 789 informes de acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en todo el mundo.

### Información recibida después de la fecha de corte de 30 de enero de 2013

Tras la atención de los medios tras el inicio del procedimiento de arbitraje, se presentaron varios informes de forma recíproca. Se recibió un total de 175 casos (todos graves, confirmados médicamente (38,3%, n=67 en total) o no confirmados médicamente (61,7%, n=108 en total)) para los que se notificaron acontecimientos trombóticos / tromboembólicos (TE) independientemente de su naturaleza (arteriales, venosos y sin especificar) registrados en pacientes mujeres asociadas a CPA/EE (2 mg/0,035 mg) por el TAC de fuentes de todo el mundo, además de los 968 casos de TE que se presentaron en el análisis principal. De estos 175 casos, en 15 se notificó un desenlace mortal (4 confirmados médicamente y 11 informes de consumidores no confirmados médicamente).

El número total de casos actualizados desde el 6 de marzo de 2013 supone 1143 informes con TE.

Se ha estimado una tasa de notificación espontánea global total para todos los casos con cualquier acontecimiento TE en la fecha de cierre de datos de 06 de marzo de 2013 de 1,5 por cada 100.000 mujeres-año, 1,4 informes de TE no mortal por cada 100.000 mujeres-año, y 0,1 informes de TE mortal por cada 100.000 mujeres-año con CPA/EE (91 fatal casos (8%) en un total de 1143 casos).

Resumiendo, los acontecimientos tromboembólicos son reacciones medicamentosas adversas conocidas asociadas al uso de preparaciones que contienen estrógenos-progestágenos. En la ficha técnica interna de la empresa (CCDS), se recoge un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos / tromboembólicos (que pueden ser mortales en el 1-2% de los casos) para la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Además, el PRAC recomendó incluir en la sección sobre trastornos circulatorios información sobre el cambio o reinstauración del tratamiento. Más concretamente, el aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que la mujer inicia tratamiento con CPA/EE (2 mg/0,035 mg) o al reiniciar o cambiar después de un intervalo sin tratamiento de al menos un mes.

#### **b. Uso no autorizado**

El uso no autorizado se definió de acuerdo con las indicaciones terapéuticas para CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ya que el texto de las indicaciones de los RCP difiere de un país a otro según las respuestas nacionales de las autoridades sanitarias a la revisión del producto por parte del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMA (PhVWP) del medicamento, realizada en 2002.

El uso no autorizado equivaldría principalmente a la prescripción de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) como anticonceptivo en pacientes sin necesidad de tratamiento del acné. Se consultaron varias bases de datos.

Los datos de prescripción del sistema internacional de vigilancia son de valor limitado ya que no incluyen la categoría de "anticonceptivo en ausencia de acné". Además, los datos no aportan información sistemática sobre los antecedentes médicos de la paciente (por ejemplo, antecedentes de acné o síntomas hiperandrogénicos) ni observaciones clínicas, ya que los médicos tienden a incluir la información obligatoria mínima para el sistema internacional de vigilancia. Esta información que falta sería esencial para evaluar los verdaderos motivos de los médicos para prescribir este medicamento y no otro.

Los datos promocionales de Cegedim indican un 32% del uso solo como anticonceptivo, mientras que los datos longitudinales indican un 3,4% de uso solo como anticonceptivo; los datos del Pharmalink Panel alemán muestran un 53% de uso como anticonceptivo, motivado en el 75% de los casos por el acné y en el 25% por otras razones.

Debe tenerse en cuenta que el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que mencionan los profesionales sanitarios como indicación refleja el uso de CPA/EE para el tratamiento de síntomas del SOP relacionados con los andrógenos, como acné o hirsutismo.

Los datos de análisis de las prescripciones del sistema internacional de vigilancia de Francia (revisión de la relación riesgo/beneficio de ANSM, 5 Feb 2013) indican que los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se recetan como anticonceptivos.

Este es el caso en el 54% del 60% de las prescripciones de los médicos de atención primaria (es decir el 32,4% de las prescripciones) y en el 75% del 36% de las prescripciones de los ginecólogos (27,8% de las prescripciones), lo que supone que aproximadamente el 60% de los médicos franceses que recetan CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lo hacen como anticonceptivo y por tanto sería un uso no autorizado teniendo en cuenta la indicación solo para el acné en Francia.

Dos grandes estudios de farmacovigilancia posterior a la comercialización (INAS-OC y INAS-SCORE) están obteniendo datos fortuitos sobre el uso de CPA/EE. Estos estudios investigan la seguridad de los anticonceptivos orales combinados YAZ (3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol) y Qlaira (dienogest/estradiol valerato, pauta de reducción escalonada de la dosis) respectivamente. Las preparaciones hormonales que contienen CPA/EE formaban parte de los grupos con comparadores en estos estudios.

Estos estudios aportan información sobre el uso de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) como anticonceptivo.

En el estudio INAS-OC, el 28,1% del uso es como anticonceptivo, de un total de 1672 usuarias de preparaciones que contienen CPA inscritas en el estudio, lo que supone el 7,5% de la población total del estudio. En este estudio, aproximadamente el 60% de las mujeres a las que se había prescrito una preparación que contiene CPA, indicó específicamente en el cuestionario inicial que su prescripción de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era para el acné y/o el SOP.

En el estudio INAS-SCORE, el 20,2% del uso es como anticonceptivo de un total de 1094 usuarias de preparaciones que contienen CPA lo que supone el 5,5% de la población total del estudio.

Los datos de estos dos estudios indican que, incluso cuando la razón principal para la consulta es casi con toda seguridad la planificación familiar, en el 63% de las prescripciones de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) las mismas pacientes podían relacionarlas con el acné y/o otras enfermedades hiperandrogénicas.

Es evidente que en las actuales indicaciones aprobadas en la UE, se observa un uso no autorizado. De acuerdo con los datos de 2012 del sistema internacional de vigilancia provenientes de 16 países europeos, el porcentaje de prescripción de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) en el acné fluctúa entre el 0 y el 54% con una mediana del 9%. El PRAC consideró los datos anteriores para los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) y recomendó que se debía aclarar la indicación de los medicamentos.

### ***Conclusiones sobre la seguridad***

En conclusión, el PRAC consideró todos los datos sobre seguridad disponibles actualmente para los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) y recomendó que se contraindicaran en pacientes con antecedentes o predisposición hereditaria a la trombosis venosa. Además, el PRAC subrayó que estos medicamentos no deben administrarse de forma concomitante con otros anticonceptivos orales y también que se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento sabiendo que el tiempo hasta el alivio de los síntomas es de al menos tres meses.

## **Eficacia clínica**

Los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) presentan efectos antiandrogénicos. Los efectos sobre el hirsutismo y la seborrea se han estudiado principalmente en el contexto del tratamiento del acné y/o del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

En las mujeres con afecciones cutáneas sensibles a andrógenos se ha demostrado eficacia en el acné moderado y grave con/sin seborrea y/o hirsutismo en más de 30 ensayos patrocinados y no patrocinados, como ensayos comparativos, ensayos no controlados y estudios piloto. El tiempo hasta el alivio de los síntomas es de al menos tres meses y el efecto es más prolongado con una mayor duración del tratamiento.

### **a. Tratamiento del hirsutismo**

En el tratamiento de hirsutismo solo (en su mayoría pacientes con SOP), en 13 estudios se demostró eficacia frente a otros tratamientos. En un estudio recientemente publicado en el que se comparó CPA/EE (2 mg/0,035 mg) y drospirenona/EE, y desogestrel/EE se demostró que, a los 6 meses, estos medicamentos tenían la misma eficacia pero que a los 12 meses, la combinación CPA/EE (2 mg/0,035 mg) presentaba un efecto antiandrogénico mayor, seguido de drospirenona/EE y siendo el más débil el desogestrel/EE. Esto es de esperar a la vista de las diferencias en las propiedades antiandrogénicas de la ciproterona, la drospirenona y el desogestrel. La ciproterona presenta la actividad antiandrogénica más alta.

En la revisión Cochrane sobre el tratamiento del hirsutismo, nueve estudios clínicos eran aptos para su inclusión. Solo en un estudio se evaluó la eficacia de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) frente a placebo. En ese estudio se observó una mejoría subjetiva significativa del hirsutismo, sin embargo no se realizó ninguna evaluación objetiva.

Frente a otras opciones de tratamiento médico, no se detectaron diferencias clínicas en el hirsutismo al comparar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con otros medicamentos (espirolactona, finasterida, análogos de GnRH, ketoconazol). La única diferencia en el desenlace clínico fue una puntuación significativamente mejor de Ferriman Gallwey (FG) a los 12 meses al comparar acetato de ciproterona con flutamida.

### **b. Seborrea**

La seborrea se evaluó principalmente en el contexto del acné. El efecto de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sobre los síntomas seboreicos, como piel y cabello grasos, comienza después de 3-4 ciclos de tratamiento, y los resultados son más pronunciados cuando el tratamiento es más prolongado. De forma similar al tratamiento del acné, los porcentajes de mejoría varían según el estudio y dependen de los métodos aplicados para la evaluación del efecto.

### **c. Alopecia androgénica**

Los datos sobre eficacia de la combinación CPA/EE en la alopecia androgénica, excepto el mecanismo de acción, se limitan a un estudio pequeño (DeCecco L *et al*, 1987) en el que se observó algún efecto beneficioso limitado.

### **d. Acné sin características androgénicas**

Con respecto al acné sin características androgénicas, en un estudio se comparó la combinación CPA/EE con el antibiótico sistémico tetraciclina y se demostró que su eficacia era similar (Greenwood R, *et al.*, 1985). En dos estudios (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) en los que se comparó CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con un anticonceptivo oral combinado que contenía dienogest y con un anticonceptivo oral combinado que contenía norgestimato también se demostró una eficacia similar.

En dos estudios se comparó CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con levonorgestrel/EE (LNG/EE). Los resultados indicaron que, después de 6 meses de tratamiento, la eficacia de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era superior y estadísticamente significativamente mejor que para LNG/EE.

La reciente revisión Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), que evaluó la eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el acné, reseñó que, con respecto a las diferencias en la eficacia comparativa de los anticonceptivos, no se disponía de suficientes datos que permitieran establecer una comparación concluyente. No obstante, en base a las mejores pruebas disponibles, los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento que contenía el acetato de ciproterona mejoró el acné más que el tratamiento que contenía levonorgestrel; que con el tratamiento con acetato de ciproterona el desenlace del acné era mejor que con desogestrel, pero los estudios arrojaron resultados contradictorios; y finalmente, que el tratamiento que contenía drospirenona parecía ser más eficaz que el tratamiento que contenía norgestimato o nomegestrol acetato pero menos eficaz que el tratamiento con acetato de ciproterona.

#### e. Efecto anticonceptivo

El efecto anticonceptivo de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se investigó en varios estudios en el momento de la autorización. El índice de Pearl global para CPA/EE (2 mg/0,035 mg) en un gran ensayo clínico fue de 0,12 con un límite de confianza superior del 95% de 0,44. Los cálculos cumplieron los requisitos de precisión de la Orientación sobre investigación clínica de los anticonceptivos esteroideos en mujeres<sup>2</sup>.

**Tabla 1 Índice de Pearl según los datos del ensayo clínico sobre CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (estudio 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)**

	<b>Fracaso del método</b>	<b>Total</b>
Número de ciclos	20.746*	21.196
Número de embarazos	0	2
Índice de Pearl	0	0,1226647
Intervalo de confianza del 95% bilateral	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

\*calculado en términos del número total de ciclos, n=21,196, menos el número de ciclos, n = 450, en el que no se tomó la medicación.

Además, se investigó el efecto anticonceptivo de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) en un estudio europeo de farmacovigilancia activa (EURAS). La comparación de los índices de Pearl en el estudio EURAS demostró que el índice de Pearl de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era de 0,37 (IC del 95% 0,19-0,65), que es comparable al obtenido para los anticonceptivos combinado autorizados (que oscilan entre 0,48 y 0,63).

#### Conclusiones sobre la eficacia

El PRAC consideró todos los datos sobre eficacia y seguridad acumulados presentados para las indicaciones de acné y seborrea, hirsutismo y alopecia. También tuvo en cuenta los datos disponibles sobre el efecto anticonceptivo hormonal de los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg). El PRAC estima que los beneficios de los medicamentos que contienen CPA/EE (2 mg/0,035 mg) siguen siendo mayores que los riesgos en el tratamiento del acné moderado o grave secundario a la sensibilidad a los andrógenos (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad fértil. Para el tratamiento del acné, los medicamentos solo estarán indicados tras no haber respondido la terapia tópica o el tratamiento sistémico con antibióticos. Para el trastorno de alopecia, en vista de lo limitado

<sup>2</sup> Orientación sobre investigación clínica de los anticonceptivos esteroideos en mujeres. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

de los datos sobre su eficacia, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio no es favorable y, por tanto, estos medicamentos no deben seguir estando indicados en esta indicación terapéutica.

### **Medidas de minimización de riesgos**

Como parte de las medidas de minimización de riesgos, el PRAC adoptó una indicación actualizada teniendo en cuenta todos los datos y, aclarando las afecciones para las que están indicados estos medicamentos.

En vista de los riesgos de TEV y TEA, el PRAC consideró que era necesario garantizar la aplicación de toda la información pertinente para el uso seguro de estos medicamentos en todos los medicamentos autorizados y, por tanto, acordó el texto de todas las secciones pertinentes que tratan sobre el riesgo de TEV/TEA.

El PRAC aprobó el envío de una Comunicación Directa a los profesionales sanitarios (DHPC), para notificar el resultado de la actual revisión y para comunicar a los profesionales sanitarios la indicación actualizada y subrayar el riesgo de los acontecimientos tromboembólicos.

El PRAC también reconoció la necesidad de presentar un plan de gestión de riesgos ya que estos medicamentos no cuentan con un plan de gestión de riesgos vigente en la UE.

Además, dentro del plan de gestión de riesgos, el PRAC solicitó que se presentara el protocolo de un estudio a realizar sobre el uso de los fármacos para describir mejor las prácticas de prescripción para estos medicamentos durante el uso clínico habitual en grupos representativos de médicos que los recetan y para evaluar las principales razones de prescripción.

Asimismo, el PRAC solicitó que se presentara el protocolo de un estudio PASS dentro del plan de gestión de riesgos, para evaluar la eficacia de las actividades de minimización del riesgo.

Finalmente, dentro del plan de gestión de riesgos, el PRAC ha solicitado que se presente material educativo para los médicos que recetan estos medicamentos sobre el riesgo de TEV y TEA y también para los pacientes para concienciarles de los síntomas de TEV y TEA. Este ha sido también uno de los principales puntos que el grupo de expertos recomendó al PRAC.

### **Relación riesgo/beneficio**

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) es favorable, ya que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos en el tratamiento del acné moderado o grave secundario a la sensibilidad a los andrógenos (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad fértil. Para el tratamiento del acné, los medicamentos solo estarán indicados tras no haber respondido la terapia tópica o el tratamiento sistémico con antibióticos. Además, el PRAC señaló que estos medicamentos presentan efectos anticonceptivos hormonales y, por tanto, está contraindicado el uso concomitante con otro anticonceptivo hormonal. Asimismo, el PRAC acordó incluir otros cambios en la información sobre el producto, actividades adicionales de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos para abordar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos. Para el trastorno de la alopecia, en vista de los datos globales sobre seguridad disponibles, en particular en lo relativo al riesgo de acontecimientos tromboembólicos graves, y los datos sobre la eficacia tan limitada, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio no es favorable y, por tanto, estos medicamentos no deben seguir recomendándose en esta indicación terapéutica.

## **Conclusión general y condiciones de la autorización de comercialización**

El PRAC, habiendo considerado el asunto tal como se dispone en el informe sobre el procedimiento de arbitraje anexo recomienda que

- a. los titulares de las autorizaciones de comercialización deben patrocinar la realización de un estudio de seguridad posterior a la autorización junto con la evaluación de seguimiento de los resultados de ese estudio;
- b. los titulares de las autorizaciones de comercialización deben poner en práctica medidas de minimización de riesgos;
- c. deben modificarse las autorizaciones de comercialización.

El PRAC consideró que era necesario enviar una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar sobre el resultado de la actual revisión.

El PRAC también recomendó que los TAC deben presentar un plan completo de gestión de riesgos (RMP) en el plazo de 3 meses a partir de la decisión de este procedimiento. Como parte de este RMP, también se debe presentar el protocolo del estudio de utilización de fármacos para caracterizar mejor las prácticas de prescripción de los medicamentos durante el uso clínico habitual en grupos representativos de médicos que los prescriben y para evaluar los principales motivos para la prescripción.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamento(s) que contiene(n) acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) en el tratamiento del acné moderado o grave secundario a la sensibilidad a los andrógenos (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad fértil sigue siendo favorable sujeta a las restricciones, advertencias, otras modificaciones en la información sobre el producto, actividades adicionales de farmacovigilancia y medidas adicionales de minimización de riesgos acordados.

## **Motivos para la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- el PRAC consideró el procedimiento conforme al Artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- el PRAC revisó todos los datos disponibles de estudios clínicos, estudios farmacoepidemiológicos, bibliografía publicada, experiencia posterior a la comercialización sobre la seguridad de medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), así como los presentados por las partes interesadas, en particular con respecto al riesgo de acontecimientos tromboembólicos.
- el PRAC confirmó el riesgo conocido de tromboembolia de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), y recomendó un etiquetado claro de los síntomas de los acontecimientos tromboembólicos, así como de los factores de riesgo para los acontecimientos tromboembólicos.
- el PRAC también consideró todos los datos sobre eficacia y seguridad acumulados presentados para las indicaciones de acné y seborrea, hirsutismo y alopecia.
- el PRAC también tuvo en cuenta los datos disponibles sobre el efecto anticonceptivo hormonal de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- el PRAC estima que los beneficios de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) siguen superando los riesgos en el tratamiento del acné moderado

o grave secundario a la sensibilidad a los andrógenos (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad fértil. Para el tratamiento del acné, los medicamentos solo estarán indicados tras no haber respondido la terapia tópica o el tratamiento sistémico con antibióticos.

- el PRAC también consideró que, en vista de los datos sobre seguridad actualmente disponibles para mantener una relación riesgo/beneficio favorable para las indicaciones mencionadas anteriormente, los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) deben estar contraindicados en pacientes con antecedentes o predisposición hereditaria a la trombosis venosa. Además, el PRAC subrayó que estos medicamentos no deben administrarse de forma concomitante con otros anticonceptivos orales. El PRAC también recomendó introducir otros cambios en la información sobre el producto, entre otros, que se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento sabiendo que el tiempo hasta el alivio de los síntomas es de al menos tres meses.
- el PRAC también concluyó que era necesario tomar otras medidas para minimizar los riesgos como la información a pacientes y profesionales sanitarios. También se tuvo en cuenta un estudio sobre el uso de los medicamentos para definir las prácticas de prescripción durante el uso clínico habitual en grupos representativos de médicos que los prescriben. Asimismo, el PRAC solicitó la realización de un estudio PASS para evaluar la eficacia de las actividades de minimización de riesgos.
- para el trastorno de la alopecia en vista de los datos sobre seguridad globales disponibles, en particular los relativos al riesgo de acontecimientos tromboembólicos graves y los datos de eficacia muy limitada, el PRAC concluyó, de acuerdo con el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE que la relación riesgo/beneficio no es favorable y, por tanto, estos medicamentos no deben estar indicados en esta indicación terapéutica.

El PRAC, de conformidad con el Artículo 107j(3) de la Directiva 2001/83/CE, recomendó por mayoría que:

- a. los titulares de las autorizaciones de comercialización deben patrocinar la realización de un estudio de seguridad posterior a la autorización junto con la evaluación de seguimiento de los resultados de ese estudio, así como un estudio de utilización de los medicamentos (ver el Anexo IV – Condiciones de las autorizaciones de comercialización);
- b. los titulares de las autorizaciones de comercialización deben poner en práctica medidas de minimización de riesgos;
- c. deben modificarse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) (ver Anexo I) (de acuerdo con los cambios en la información sobre el producto como se dispone en el Anexo III).

### **Posición del CMDh**

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 16 de mayo de 2013, de conformidad con el Artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) cuyas secciones pertinentes del resumen de las características del medicamento y del prospecto se recogen en el Anexo III y están sujetas a las condiciones que se recogen en el Anexo IV.