

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El etinilestradiol es un estrógeno sintético, en tanto que el dienogest es un derivado de la nortestosterona que contiene excepcionalmente un grupo de cianometilo en la posición 17a. El dienogest muestra propiedades antiandrogénicas y tiene una afinidad entre 10 y 30 veces menor por los receptores de la progesterona *in vitro* que otros progestágenos sintéticos. El dienogest no posee efectos androgénicos, mineralocorticoides ni glucocorticoides significativos *in vivo*. La actividad anticonceptiva de esta combinación se basa en la interacción de diversos efectos, los más importantes de los cuales se manifiestan en la inhibición de la ovulación y los cambios de la secreción cervicouterina. Se cree que los anticonceptivos orales combinados (AOC) mejoran el acné mediante diferentes mecanismos.

En el momento en que se puso en marcha el procedimiento de arbitraje, el Reino Unido consideraba que el análisis beneficio/riesgo para la indicación del acné no era favorable debido a que no había datos suficientes sobre la eficacia de la combinación en la indicación del acné, a un perfil de seguridad inaceptable, en especial relacionado con el riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV), y al hecho de que la población destinataria cubierta por la indicación antes citada es muy amplia y expondría innecesariamente a las mujeres a un tratamiento de eficacia limitada y a un riesgo posiblemente mayor de ATV cuando existen opciones alternativas y más seguras para el tratamiento del acné.

Teniendo en cuenta lo anterior y la necesidad de emprender acciones a escala de la UE, el Reino Unido consideró que era de interés para la Unión remitir el asunto al CHMP y, el 18 de febrero de 2016, solicitó que emitiera un dictamen, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, sobre si las autorizaciones de comercialización de estos productos en la indicación mencionada debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse en relación con la siguiente indicación:

«Tratamiento del acné de intensidad moderada en mujeres que no tienen contraindicaciones en el uso de anticonceptivos orales, cuando el tratamiento tópico ha resultado ineficaz».

Resumen general de la evaluación científica

Tras estudiar los datos existentes en apoyo de la eficacia del dienogest/etinilestradiol, el CHMP concluyó que, en general, hay suficientes datos que respaldan el uso de esta combinación en la indicación del acné. Los estudios clínicos de fase III demostraron un predominio del acné vulgar, fundamentalmente moderado. Esto coincide con las directrices terapéuticas actuales, en las que se especifica que los anticonceptivos orales combinados (AOC) no están indicados en el acné leve, pero sí se consideran alternativas terapéuticas en las mujeres con acné de moderado a grave.

Los datos de seguridad disponibles confirmaron que el perfil de acontecimientos adversos (AA) del DNG/EE es muy similar al de los productos de comparación usados en los ensayos de fase III, ya que ninguno de los parámetros de seguridad fue motivo de preocupación. El riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV) y de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) tiene una importancia especial, ya que por el momento no hay datos suficientes que permitan determinar claramente el riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos en comparación con otros anticonceptivos hormonales que contienen otros progestágenos. No obstante, el CHMP señaló que no se habían descrito casos de ATV en los estudios de fase III y que los datos de seguridad presentados por los TAC no planteaban nuevos problemas de seguridad. Los anticonceptivos orales pueden afectar además al metabolismo óseo de las adolescentes, si bien este efecto es probablemente reversible una vez suspendido el tratamiento.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la afección, los beneficios observados y los riesgos relativos en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles y las recomendaciones de las directrices, se debe probar primero con tratamientos locales o con un tratamiento antibiótico oral antes de recurrir a

un AOC. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo de DNG/EE se considera favorable para el tratamiento de segunda línea en las mujeres con acné moderado. El CHMP observó además que, para evitar exponer innecesariamente a las mujeres a un tratamiento con un riesgo posiblemente mayor de ATV cuando se dispone de opciones alternativas y más seguras para el tratamiento del acné, la indicación debía limitarse a las mujeres que desean utilizar anticoncepción y que se debe tomar una decisión consciente y muy meditada cuando se elija este AOC.

Habida cuenta de que el efecto más destacado sobre el acné se observa después de seis meses de tratamiento y del riesgo todavía no cuantificado de ATV, se debe evaluar a las mujeres entre 3 y 6 meses después del comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Considerando lo anterior, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen dienogest/etinilestradiol indicados en el acné es favorable, sujeta a los cambios de la información sobre el producto según lo descrito anteriormente.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos que contienen dienogest (DNG) 2 mg y etinilestradiol (EE) 0,03 mg para el acné de intensidad moderada en mujeres en las que el tratamiento tópico resultó ineficaz.
- El CHMP consideró la totalidad de estudios clínicos disponibles, la literatura científica publicada y la experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas de los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC), sobre la eficacia de DNG/EE en el tratamiento del acné y sobre la seguridad de estos medicamentos, en concreto, en relación con el riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV) y acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA).
- El CHMP consideró que la eficacia de los medicamentos que contienen dienogest 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg en el tratamiento del acné de intensidad moderada a grave en mujeres en las que el tratamiento tópico o con antibióticos orales resultó ineficaz está bien respaldada por los datos de los ensayos clínicos de fase III y además por una revisión Cochrane de los anticonceptivos orales combinados para el tratamiento del acné.
- El CHMP señaló que el riesgo de ATV con los anticonceptivos hormonales combinados que contienen dienogest todavía no está totalmente caracterizado. No se sabe si el riesgo de ATV con DNG/EE es mayor o menor que el de los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel (5-7 por cada 10 000 mujeres), etonorgestrel (6-12 por cada 10 000 mujeres) o drospirenona (9-12 por cada 10 000 mujeres en comparación con 2 de cada 10 000 mujeres que no utilizan ningún anticonceptivo hormonal combinado). No obstante, el CHMP señaló que no se habían descrito casos de ATV en los estudios de fase III y que los datos de seguridad presentados por los TAC no planteaban nuevos problemas de seguridad.
- El CHMP observó además que la indicación inicial del acné era demasiado amplia y expondría innecesariamente a las mujeres a un tratamiento con un riesgo posiblemente mayor de ATV cuando existen opciones alternativas y más seguras para el tratamiento del acné. Por consiguiente, el CHMP acordó que la indicación debía limitarse a las mujeres que desean utilizar un anticonceptivo oral y que se debe tomar una decisión consciente y muy meditada cuando se elija este AOC.
- El CHMP acordó que las pacientes tratadas por el acné debían ser evaluadas entre 3 y 6 meses después del comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Esta conclusión

se alcanzó tras considerar que sería necesario un tratamiento de tres meses como mínimo para poder observar un efecto, que el efecto más destacado sobre el acné se observa después de seis meses de tratamiento (a tenor de los resultados de los dos estudios de fase III) y que, habida cuenta del riesgo todavía no cuantificado de ATV, se debería evaluar a las mujeres periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

- El CHMP opina que los beneficios de los medicamentos que contienen dienogest/etinilestradiol siguen siendo mayores que los riesgos para el tratamiento de segunda línea del acné moderado en mujeres que deciden utilizar un anticonceptivo oral, siempre que estos medicamentos se utilicen únicamente cuando hayan fracasado los tratamientos tópicos adecuados o los antibióticos orales.

Dictamen del CHMP

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen dienogest/etinilestradiol indicados en el acné sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen dienogest/etinilestradiol indicados para el tratamiento del acné.