

ANEXO

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA SUSPENSIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

En septiembre de 2004, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la Cox-2) informó a la EMEA de que los datos de un nuevo ensayo clínico (APPROVe) para rofecoxib revelaban un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. El conocimiento de tales datos llevó al TAC a retirar del mercado en todo el mundo Vioxx (rofecoxib) el 30 de septiembre de 2004, y a cuestionar la seguridad cardiovascular de otros inhibidores de la Cox-2.

Tras los debates de la sesión plenaria del CHMP de octubre de 2004, la Comisión Europea recomendó que esta cuestión de salud pública sobre todos los aspectos de la seguridad cardiovascular, incluyendo acontecimientos trombóticos y acontecimientos cardiorrenales, fuera objeto de un arbitraje comunitario conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos autorizados por el procedimiento descentralizado que contienen celecoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; y de un procedimiento de revisión conforme al artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, modificado, para los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado que contienen celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) y valdecoxib (Bextra/Valdyn). Ambos procedimientos se iniciaron en noviembre de 2004.

Durante la reunión del CHMP de febrero de 2005, se discutió el tema de la seguridad cardiovascular. El CHMP acordó la necesidad de una restricción de seguridad urgente (RSU) sobre la seguridad cardiovascular para introducir nuevas contraindicaciones y reforzar las advertencias y la información sobre los efectos adversos en el Resumen de las Características del Producto (RCP) y en el prospecto. La RSU comenzó el 16 de febrero de 2005 y finalizó el 17 de febrero de 2005.

El 7 de abril de 2005, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA solicitaron que Pfizer retirara voluntariamente del mercado Bextra (valdecoxib) y Pfizer acordó suspender la venta y comercialización de Bextra en todo el mundo, a la espera de la conclusión de los debates sobre la relación no favorable riesgo/beneficio tras conocerse la información sobre reacciones cutáneas graves (RCG).

El 20 de abril de 2005, Pfizer presentó datos sobre RCG causadas por valdecoxib durante una comparecencia. A petición de la Comisión Europea se amplió el ámbito de la revisión de clase en curso, para incluir la evaluación de las RCG además de las cuestiones de seguridad cardiovascular.

Entre noviembre de 2004 y junio de 2005, el TAC realizó una presentación oral ante el CHMP sobre aspectos de seguridad cardiovascular y cutánea en relación con Bextra; concretamente el 18 de enero, el 20 de abril y el 25 de mayo de 2005.

▪ Aspectos relativos al sistema cardiovascular

El 23 de junio de 2005, el CHMP concluyó que, a raíz de la valoración de

- los nuevos datos sobre rofecoxib desvelados por el estudio clínico APPROVe, que revelan un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos,
- los datos sobre celecoxib presentados en el estudio APC, que sugiere un mayor riesgo relacionado con la dosis de acontecimientos cardiovasculares graves,
- los datos presentados sobre valdecoxib y parecoxib en los estudios CABG (cirugía de derivación coronaria) y CABG II, que mostraron una tasa más elevada de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en la rama del tratamiento con parecoxib/valdecoxib que en la del grupo de pacientes que recibieron placebo,
- los datos sobre etoricoxib en el estudio EDGE y los análisis agrupados de otros ensayos clínicos, que sugirieron una asociación con un mayor riesgo trombótico que en el caso de naproxeno,
- los datos sobre lumiracoxib en el estudio TARGET, que apuntan a un ligero incremento de los acontecimientos trombóticos (especialmente el infarto de miocardio) frente a naproxeno,

todos los datos disponibles indican un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares para los inhibidores de la Cox-2 como clase, y concuerdan en que existe una asociación entre la duración y la dosis de ingesta y la probabilidad de sufrir una reacción cardiovascular.

▪ **Aspectos de la seguridad relativos a las reacciones cutáneas**

La tendencia de valdecoxib a producir reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) es mayor que la de otros inhibidores de COX-2. En comparación con celecoxib, la tasa de RCAG es de 3 a 4 veces mayor. El estudio de las tasas de incidencia descritas con los dos compuestos por trimestres indica que, en el caso de valdecoxib, la tasa fue ocasionalmente de 12 a 14 veces mayor que la de celecoxib, aunque se considera que ello puede deberse en parte a los informes estimulados en relación con valdecoxib. Sin embargo, incluso en los períodos de informes ‘bajos’, la tasa en relación a valdecoxib es 3 a 4 veces superior que la del celecoxib. Asimismo, un análisis realizado por la FDA sugirió que en los dos primeros años de comercialización de cada producto, valdecoxib tenía una tasa de informes de RCAG 8,6 veces mayor que el celecoxib, y 18,2 veces mayor que rofecoxib.

Según la conclusión del CHMP, existe una clara asociación causal entre el uso de valdecoxib y las RCAG (p.ej. eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica).

La ocurrencia de RCAG asociada a valdecoxib es impredecible, y no se han identificado medidas preventivas. Este riesgo de toxicidad cutánea constituye un peligro inaceptable si no está compensado por un elevado beneficio terapéutico.

Considerando los datos relativos a la seguridad en relación con las RCAG disponibles, el CHMP concluyó que existe una evidencia firme de desventaja de valdecoxib frente a los otros inhibidores de Cox-2 y que la tasa de informes de RCAG con valdecoxib era demasiado elevada para mantener el producto en el mercado.

El titular de la autorización de comercialización propuso limitar las indicaciones en la Unión Europea al tratamiento de pacientes que no habían respondido o no toleraban otros inhibidores de COX-2/AINE. El CHMP examinó cuáles podían ser las potenciales ventajas para los pacientes que no respondían o no toleraban otros inhibidores de COX-2/AINE. No obstante, y a la luz de los datos disponibles, no se hallaron pruebas que permitiesen identificar semejante “nicho” de indicaciones en las cuales el beneficio compensase la ocurrencia conocida e impredecible de RCAG asociadas al uso de valdecoxib.

Por consiguiente, el CHMP consideró que, a raíz de la evaluación de los datos proporcionados por el titular de la autorización de comercialización, el balance riesgo/beneficio de valdecoxib para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o la artritis reumatoide y de la dismenorrea primaria no era favorable, por lo que había que suspender las autorizaciones de comercialización.

FUNDAMENTO DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando que el CHMP estima que no puede mantenerse con seguridad el uso clínico normal de Bextra (valdecoxib) por las siguientes razones:

- Ocurrencia de reacciones cutáneas adversas graves e impredecibles.
- Teniendo en cuenta la toxicidad dermatológica, el balance global riesgo/beneficio del valdecoxib se consideró desfavorable en las indicaciones autorizadas, considerándose que no era posible limitar las indicaciones o añadir contraindicaciones adicionales para permitir su uso seguro.

el CHMP ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de Bextra (valdecoxib).