

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DROVELIS (DROSPIRENONA + ESTETROL)

Contraceção oral

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

09/01/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM): 29/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Drospirenona + Estetrol

Nome do medicamento: Drovelis

Apresentação(ões):

Drovelis - 28 Unidades, comprimido revestido por película, 3 mg + 14.2 mg, registo n.º 5817234

Drovelis - 84 Unidades, comprimido revestido por película, 3 mg + 14.2 mg, registo n.º 5817242

Titular da AIM: Gedeon Richter, Plc.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: N/A

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Drovelis (Drospirenona + Estetrol) foi sujeito a avaliação de comparticipação para *Contraceção oral*.

Face aos estroprogestativos comparticipados em Portugal o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica.

O Titular de AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, conforme solicitado pelo referido Titular.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs para 2030 e para os países europeus, incluindo Portugal, um plano de ação para a saúde sexual e reprodutiva que tem como objetivo a continuação da implementação de novas políticas que garantam a equidade de acesso e a qualidade de saúde para todos.¹ Isso inclui fornecer informações baseadas em evidência sobre os métodos contraceptivos disponíveis para que possa garantir que todas as pessoas possam desfrutar do mais alto padrão atingível de saúde e bem estar sexual e reprodutivo.²

As Sociedades Científicas Nacionais, com o objetivo de assegurar uma melhoria na qualidade de prestação de cuidados em saúde reprodutiva têm publicado consensos sobre contraceção, baseados em informação clínica e epidemiológica recente e atualizada. O último consenso foi publicado em 2020 e englobou a Sociedade Portuguesa de Contraceção, A Sociedade Portuguesa de Ginecologia e a Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.³

É importante assegurar que determinado método contraceptivo não acresça morbidade à utilizadora, não agrave uma situação médica pré-existente e que se existir patologia médica, a mesma não interfira na eficácia do método contraceptivo escolhido.

Após cumpridos os critérios médicos de elegibilidade para o uso de contraceptivos e decisão clínica, definidos pela OMS⁴ os profissionais de saúde que fazem aconselhamento contraceptivo devem informar corretamente as utilizadoras da forma correta de utilização, da eficácia, dos efeitos secundários, das vantagens e desvantagens, e dos riscos e benefícios dos vários métodos.

Em Portugal, de acordo com o 4º Inquérito Nacional de Saúde, 85,4% das mulheres em idade fértil utiliza um método contraceptivo sendo o mais frequentemente utilizado a contraceção hormonal com pílula (62,3%).⁵

Atualmente as mulheres podem optar por novos compostos de contraceção hormonal combinada com diferenças entre si em termos de tipos e dosagens de hormonas, vias de administração, intervalo livre e duração do ciclo. Presentemente, nenhum contraceptivo hormonal combinado demonstrou superioridade clínica inequívoca sobre os restantes, no entanto existem diferenças a nível dos estrogénios e dos progestagénios que poderão tornar determinada combinação estroprogestativa mais adequada para cada caso particular.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação é um contraceptivo hormonal combinado (CHC) e consiste numa associação entre as substâncias ativas drospirenona e estetrol (na sua forma monoidratada). De um modo geral, os CHC contêm um progestagénio, que inibe a ovulação, e um estrogénio, que contribui para a atividade contraceptiva e equilibra a ação do progestagénio, potenciando um padrão de hemorragia adequado e evitando sintomatologia associada a um eventual défice estrogénico.^{6,7}

Drovelis contém o estrogénio estetrol e o progestagénio drospirenona. O estetrol é um estrogénio produzido apenas durante a gravidez pelo fígado fetal humano. O estetrol demonstra atividade antigonadotrópica caracterizada por uma diminuição dependente da dose nos níveis séricos da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH). O progestagénio drospirenona, já amplamente disponível no mercado em combinação com outros estrogénios como o etinilestradiol, possui propriedades progestagénicas, antigonadotrópicas, antiandrogénicas e ligeiras propriedades antimineralocorticoides e não tem atividade estrogénica, glucocorticoide ou antiglucocorticoide. Estas propriedades são farmacologicamente semelhantes às da hormona natural progesterona.^{6,7}

O etinilestradiol (EE), um potente estrogénio sintético com boa biodisponibilidade oral, é o mais frequente estrogénio utilizado nos CHC disponíveis no mercado. Não obstante, a nível de segurança, o EE pode afetar a síntese de diversas proteínas hepáticas relacionadas com processos como a coagulação e a fibrinólise, levando a um aumento do risco de hipertensão e doenças cardiovasculares, incluindo um aumento significativo do risco de tromboembolismo venoso. Para mitigar estes riscos, a dose de EE contida nos CHC tem vindo a ser progressivamente reduzida ao longo das últimas décadas. Mais recentemente, CHC com derivados naturais de estrogénio, estradiol ou valerato de estradiol, foram desenvolvidos com a perspetiva de diminuir o risco cardiovascular.⁸⁻¹⁰

O estetrol é um estrogénio natural que atua, ao contrário do EE, seletivamente em tecidos, exibindo propriedades mistas de agonista e antagonista estrogénico. Pelas propriedades evidenciadas nas fases de desenvolvimento clínico do CHC em avaliação, o estetrol, e a sua combinação com a drospirenona, poderá apresentar um perfil benefício-risco favorável face a outros CHC disponíveis no mercado.^{6,10-12}

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas cumprem a adequação esquema terapêutico de um comprimido diário, embalagem de 28 comprimidos para 4 semanas de tratamento e a de 84 comprimidos para 3 meses de tratamento, e que será adequado no contexto de tratamento prolongado que se aplica a este medicamento. De notar que cada conjunto de 28 comprimidos contém 24 comprimidos ativos e 4 comprimidos de placebo, com cores diferentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional de drospirenona e estetrol na indicação “*Contraceção oral.*”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Contraceção oral	Drospirenona + Estetrol	Estroprogestativos aprovados e participados em Portugal	Prática clínica

Termos de comparação

Termos de comparação	Drospirenona + Estetrol	Tomar um comprimido por dia durante 28 dias consecutivos. Os comprimidos têm de ser tomados todos os dias por volta da mesma hora, se necessário, com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Cada embalagem começa com 24 comprimidos ativos rosa, seguidos de 4 comprimidos placebo brancos. Cada embalagem seguinte é iniciada no dia seguinte ao último comprimido da embalagem anterior.
	Estroprogestativos aprovados e participados em Portugal	De acordo com o RCM. Em regra, 1 comprimido por dia.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Eficácia contraceptiva	9	crítico
Qualidade de vida	9	crítico
Ocorrência de metrorragias/ <i>spotting</i>	7	crítico
Ciclos em risco de gravidez	8	crítico
Medidas de Segurança		
Eventos adversos globais	6	importante
Eventos adversos G3-4	7	crítico
Interrupção por eventos adversos	8	crítico
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítico
Eventos tromboembólicos	7	crítico
Perfil de segurança metabólico	5	importante
Perfil de segurança hemostático		importante
Variação de peso	7	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

- Origem: submetidos pelo titular de AIM

Identificação dos estudos considerados na análise

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Dossier de valor terapêutico que inclui 2 estudos de braço único (FREEDOM E4, Europa-Rússia e EUA-Canadá) e 11 estudos comparativos adicionais.

Lista dos estudos excluídos da análise e justificação:

- Dossier de valor terapêutico que inclui 2 estudos de braço único (FREEDOM E4, Europa-Rússia e EUA-Canadá) e 11 estudos comparativos adicionais: evidência não descrita neste RAFT dado não ter sido apresentada revisão sistemática da literatura com identificação de todos os estudos relevantes do medicamento em avaliação e dos comparadores definidos ("estroprogestativos aprovados e comparticipados em Portugal"), em conformidade com o PICO previamente definido (seguido de meta-análise de comparações diretas e/ou indiretas, se adequado), mesmo após pedido de elementos, realizado a 30/08/2022.

Avaliação da qualidade metodológica das fontes de evidência:

Não aplicável.

Discussão da evidência clínica existente

Não aplicável.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*	Resultados
Medidas de eficácia			
Eficácia contraceptiva	9	crítico	Não disponível
Qualidade de vida	9	crítico	Não disponível
Ocorrência de metrorragias/ <i>spotting</i>	7	crítico	Não disponível
Ciclos em risco de gravidez	8	crítico	Não disponível
Medidas de Segurança			
Eventos adversos globais	6	importante	Não disponível
Eventos adversos G3-4	7	crítico	Não disponível
Interrupção por eventos adversos	8	crítico	Não disponível
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítico	Não disponível
Eventos tromboembólicos	7	crítico	Não disponível
Perfil de segurança metabólico	5	importante	Não disponível
Perfil de segurança hemostático		importante	Não disponível
Variação de peso	7	crítico	Não disponível

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considera-se que, na ausência de uma revisão sistemática da literatura, não é possível determinar se foram considerados todos os estudos relevantes, não sendo assim possível excluir a possibilidade da seleção de estudos favoráveis. Acresce que os ensaios que levaram à aprovação do medicamento são estudos monobraço, que demonstram a eficácia do medicamento na indicação proposta, mas que não acrescentam informação para a avaliação comparativa a que diz respeito este relatório.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de Drovelis (Drospirenona + Estetrol) na indicação “*Contraceção oral.*”

Dada a ausência de submissão de revisão sistemática da literatura com identificação de todos os estudos relevantes do medicamento em avaliação e dos comparadores definidos ("estroprogestativos aprovados e comparticipados em Portugal"), em conformidade com o PICO previamente definido (seguido de meta-análise de comparações diretas e/ou indiretas, se adequado), após pedido de elementos, realizado pelo GAE a 30/08/2022, considerou-se não existir evidência adequada para decisão sobre valor terapêutico no contexto da presente avaliação.

Clarifica-se que o *dossier* de valor terapêutico ressubmetido a 07/10/22 não inclui relatório completo ou informação resumida sobre qualquer revisão sistemática da literatura.

No entanto, observou-se a eficácia do medicamento enquanto contraceutivo oral, pelo que se recomendou a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14º, nº 2, alínea d), do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo resultado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado pelo Titular de AIM em sede de avaliação económica.

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, solicitou o arquivamento do pedido de comparticipação, o qual foi aceite.

11. Conclusões

Na avaliação farmacoterapêutica do medicamento Drovelis (Drospirenona + Estetrol), na indicação “*Contraceção oral*”, considerou-se não existir evidência adequada para decisão sobre valor terapêutico no contexto da presente avaliação, dada a ausência de submissão de revisão sistemática da literatura com identificação de todos os estudos relevantes do medicamento em avaliação e dos comparadores definidos (“estroprogestativos aprovados e comparticipados em Portugal”).

Tendo-se constatado a eficácia do medicamento enquanto contraceptivo oral, recomendou-se a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14.º, nº 2, alínea d), do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

12. Referências bibliográficas

Obs.: referências utilizadas na elaboração do RAFT

1. WHO Regional Committee for Europe. Action Plan for Sexual and Reproductive Health: Towards achieving the 2030 Agenda for Sustainable Development in Europe – leaving no one behind. (2016).
2. Direito à informação e acesso aos direitos sexuais e reprodutivos das mulheres ao longo do seu ciclo de vida. Resolução da Assembleia da República nº 46/2010. Diário da República – 1a série – Nº99 de 21 de maio de 2010.
3. Consenso sobre Contraceção 2020. Sociedade Portuguesa de Contraceção, A Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.
4. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO (2015).
5. 4º Inquérito Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Estatística e Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2009
6. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;129(1):63-71. doi:10.1111/1471-0528.16840
7. Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Drovelis. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2021.
8. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017;10(3):315-326. doi:10.1080/17512433.2017.1271708
9. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2013;347(7925). doi:10.1136/bmj.f5298