

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen levonorgestrel o acetato de ulipristal

Los anticonceptivos de emergencia pueden utilizarse para evitar un embarazo no deseado tras el coito sin protección o en caso de fallo del método anticonceptivo. Los anticonceptivos de emergencia, que pueden dividirse entre los que contienen levonorgestrel (LNG) y los que contienen acetato de ulipristal (UPA), actúan inhibiendo o retrasando la ovulación.

La anticoncepción de emergencia es un método de uso ocasional y mucho menos eficaz que la mayoría de los productos anticonceptivos usados de forma regular, p. ej., los anticonceptivos hormonales combinados, los anticonceptivos sólo con gestágenos y los diversos métodos de larga duración, como los dispositivos intrauterinos o los implantes hormonales.

El 16 de enero de 2014 la Agencia Sueca de Medicamentos envió una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, respecto a todos los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA, para solicitar el dictamen del CHMP sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las autorizaciones de comercialización. Se solicitó al CHMP que evaluara si la eficacia de los anticonceptivos de emergencia puede verse afectada por el peso corporal y/o el índice de masa corporal (IMC) de la mujer.

El CHMP ha revisado todos los datos procedentes de los estudios clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas dadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), sobre la eficacia de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA, en especial con relación a un posible efecto del peso corporal/IMC elevados de las mujeres.

Levonorgestrel (LNG)

LNG es un progestágeno sintético. En la anticoncepción de emergencia debe tomarse un comprimido de 1,5 mg de LNG o dos comprimidos de 0,75 mg de LNG a la vez. Los productos están indicados en la anticoncepción de emergencia en las 72 horas (3 días) siguientes a una relación sexual sin protección o a un fallo del método anticonceptivo, han sido aprobados en más de 100 países de todo el mundo y se utilizan desde hace más de 30 años.

Se han publicado 8 estudios relevantes sobre los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG.

Durante la presentación y análisis de los datos se facilitaron 3 estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 ¹ y 2002 ²; Dada et al., 2010 ³) así como un análisis de otros 2 estudios (Creinin et al., 2006 ⁴; Glasier et al., 2010 ⁵).

El resto de los estudios se han presentado en la forma en que aparecen en la bibliografía científica.

Los datos de los ensayos clínicos que evalúan el efecto del elevado peso corporal/IMC sobre la eficacia anticonceptiva son limitados y no concluyentes. En el metaanálisis que incluía los 3 estudios de la OMS, en los que participaron principalmente mujeres asiáticas y africanas, no se observó una

¹ von Hertzen H et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428-33.

² von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10

³ Dada OA et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373-378.

⁴ Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1089-97.

⁵ Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62.

tendencia a la reducción de la eficacia cuando aumentaba el peso corporal/IMC (tabla 1). Por el contrario, en los 2 estudios comparativos de Creinin et al. (2006) y Glasier et al. (2010), en los que participaron principalmente mujeres blancas, se observó una reducción de la eficacia anticonceptiva cuando aumentaba el peso corporal o el IMC (tabla 2). En ambos metaanálisis se excluyeron las mujeres que tomaron el medicamento más de 72 horas después del coito sin protección (es decir, un uso no aprobado de LNG) y las que tuvieron nuevas relaciones sexuales sin protección.

Tabla 1: Metaanálisis de 3 estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 y 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m ²)	Infrapeso 0 - 18.5	Normopeso 18.5-25	Sobrepeso 25-30	Obesidad ≥ 30
N total	600	3952	1051	256
N embarazos	11	39	6	3
Tasa de embarazos	1.83%	0.99%	0.57%	1.17%
Intervalo de confianza	0.92 – 3.26	0.70 – 1.35	0.21 – 1.24	0.24 – 3.39

Tabla 2: Metaanálisis de los estudios de Creinin et al. (2006) y Glasier et al. (2010)

IMC (kg/m ²)	Infrapeso 0 - 18.5	Normopeso 18.5-25	Sobrepeso 25-30	Obesidad ≥ 30
N total	64	933	339	212
N embarazos	1	9	8	11
Tasa de embarazos	1.56%	0.96%	2.36%	5.19%
Intervalo de confianza	0.04 – 8.40	0.44 – 1.82	1.02 – 4.60	2.62 – 9.09

Los datos son por ahora demasiado limitados y, por tanto, no son lo suficientemente precisos como para extraer conclusiones definitivas respecto a la posible influencia negativa del aumento del peso corporal y del IMC sobre la eficacia; por ejemplo, en la categoría de obesidad (IMC ≥ 30) se comunicaron 3 embarazos en el primer análisis y 11 embarazos en el segundo. No existe una explicación para estos resultados contradictorios entre ambos metaanálisis. En conjunto, los datos actuales no se consideran lo suficientemente sólidos como para respaldar la sugerencia de menor eficacia en mujeres con peso corporal por encima de 75 kg y de ineficacia en mujeres con peso corporal por encima de 80 kg, tal como se incluye actualmente en la información sobre el producto de un medicamento anticonceptivo de emergencia que contiene LNG (Norlevo).

Muchos factores afectan a la fertilidad de la mujer y a la capacidad de los anticonceptivos de emergencia para prevenir el embarazo; p. ej., el momento en que se toma con relación al coito, la probabilidad de concepción, nuevos coitos sin protección, la edad, la etnia, el historial de infecciones del aparato genital, la fertilidad del varón, etc. Esto queda reflejado en el amplio espectro de estimaciones de la fracción de prevención entre los distintos estudios. Por tanto, incluso si los datos de algunos estudios indican una menor capacidad de los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG para prevenir el embarazo en mujeres con elevado peso corporal/IMC, este es sólo uno de los factores que influyen en el efecto y es difícil definir un valor umbral de peso corporal/IMC para el cual no exista tal efecto.

La conclusión global para los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG es que los datos sobre el efecto del peso corporal/IMC en la eficacia anticonceptiva son limitados.

El CHMP propuso que una advertencia en la sección 4.4 del resumen de las características del producto (RCP) es una medida rutinaria de minimización de riesgos adecuada para reflejar que los datos son limitados y no concluyentes con respecto a una posible reducción de la eficacia en mujeres con elevado peso corporal/IMC. Además, en la sección 5.1 del RCP deben reflejarse los datos de los 2 metaanálisis. Dicha información también debe incluirse en el prospecto. Por otra parte, dado que los limitados datos disponibles no respaldan con certeza la conclusión de que sus efectos anticonceptivos se reduzcan en mujeres con elevado peso corporal, no se recomienda un ajuste de la dosis en el momento actual, y debe eliminarse cualquier información que ya se haya incluido en la sección 4.2 del RCP con referencia al efecto y al peso corporal.

Acetato de ulipristal (UPA)

El acetato de ulipristal (UPA) (30 mg) (ellaOne) es un modulador sintético y activo por vía oral de los receptores de progesterona, que actúa uniéndose con gran afinidad a los receptores de la progesterona humana. El producto está indicado en la anticoncepción de emergencia en las 120 horas (5 días) siguientes al coito sin protección o a un fallo del método anticonceptivo. El UPA ha sido aprobado en 73 países de todo el mundo y se comercializa desde hace 5 años.

Los datos utilizados en los análisis del efecto del UPA en relación con el peso/IMC se basan parcialmente en los mismos dos estudios arriba mencionados para LNG, en otros estudios controlados y aleatorizados (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) y en un estudio abierto (HRA2914-509). Se realizaron análisis similares. En el grupo de UPA se observó una tendencia al aumento del número de embarazos con el incremento del peso corporal. Sin embargo, los análisis se basan en un número limitado de mujeres, especialmente en las categorías de elevado peso corporal/IMC, lo que resulta en unos límites de confianza del 95 % muy amplios y que se solapan.

Aunque los análisis de los datos de los 3 ensayos controlados y aleatorizados, en los que participaron 2098 mujeres que recibieron UPA indica un efecto débil del peso corporal o el IMC en las tasas de embarazos, el estudio abierto (n = 1241) no muestra tal efecto. De estos datos no se desprende una indicación clara de un efecto del peso corporal o el IMC sobre la eficacia, en general o específicamente entre las mujeres con obesidad o sobrepeso.

Los datos son por ahora demasiado limitados y, por tanto, no son lo suficientemente precisos como para extraer conclusiones respecto a una posible influencia negativa del aumento del peso corporal y del IMC sobre la eficacia.

Tabla 3: Metaanálisis de 4 estudios clínicos realizados con UPA

IMC (kg / m²)	Infrapeso 0 - 18.5	Normopeso 18.5 - 25	Sobrepeso 25 - 30	Obesidad 30 -
N total	128	1866	699	467
N embarazos	0	23	9	12
Tasa de embarazos	0.00%	1.23%	1.29%	2.57%
Intervalo de confianza del 95 %	0.00 – 2.84	0.78 – 1.84	0.59 – 2.43	1.34 - 4.45

El CHMP concluyó que resulta apropiado incluir una advertencia en la sección 4.4 del RCP para indicar que los datos son limitados y no concluyentes con respecto a una posible reducción de la eficacia en mujeres con elevado peso corporal/IMC y que la anticoncepción de emergencia debe tomarse, en todas

las mujeres, tan pronto como sea posible tras el coito sin protección, con independencia de su peso corporal o IMC. Además, los datos del metaanálisis deben presentarse en la sección 5.1 del RCP.

La información del RCP también debe incluirse en el prospecto.

Además, el CHMP considera que la realización de un estudio de farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) puede aportar información que podría ayudar a caracterizar mejor el riesgo de disminución de la eficacia en mujeres con elevado peso corporal/IMC e inhibición de la ovulación. Teniendo en cuenta la necesidad de caracterizar mejor el riesgo, se recomienda encarecidamente a los TAC que investiguen en el futuro el efecto farmacodinámico (inhibición de la ovulación) de LNG en mujeres obesas.

Conclusiones generales

La conclusión global para los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG es que los datos sobre el efecto del peso corporal/IMC en la eficacia anticonceptiva son limitados e inconsistentes. En los 2 estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 y 2002; Dada et al., 2010) no se observó una tendencia a la reducción de la eficacia cuando aumentaba el peso corporal/IMC, mientras que en los otros 2 estudios (Creinin et al., 2006 y Glasier et al., 2010) se observó una reducción de la eficacia anticonceptiva cuando aumentaba el peso corporal o el IMC. En ambos metaanálisis se excluyó el uso no aprobado de los anticonceptivos de emergencia con LNG, es decir, la toma más de 72 horas después del coito sin protección y a las mujeres que tuvieron nuevas relaciones sexuales sin protección.

En el caso de los productos anticonceptivos de emergencia que contienen UPA (ellaOne) la opinión es que datos limitados y no concluyentes indican que podría haber una reducción de la eficacia del UPA con el aumento del peso corporal de las mujeres. Por otra parte, la anticoncepción de emergencia debe tomarse, en todas las mujeres, tan pronto como sea posible tras el coito sin protección.

Relación riesgo/beneficio

El Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA continúa siendo positiva para todas las mujeres, con independencia de su peso corporal/IMC, sujeta a las advertencias y cambios en la información sobre el producto que se han acordado.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA.
- El Comité ha revisado todos los datos procedentes de los estudios clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas dadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), sobre la eficacia de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA, en especial con relación a un posible efecto del peso corporal/IMC elevados de las mujeres.
- El CHMP ha tenido en cuenta que los datos disponibles son limitados y no respaldan la conclusión definitiva de que el aumento del peso corporal reduzca la eficacia de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA. Los datos disponibles deben incluirse en la información sobre el producto, pero no se recomiendan restricciones en el momento actual basadas en el peso corporal/IMC.

- El Comité ha observado que, en vista de los datos actualmente disponibles, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA es favorable, sujeta a las advertencias y otros cambios en la información sobre el producto. En particular, datos limitados y no concluyentes indican que podría reducirse la eficacia de estos medicamentos al aumentar el peso corporal de las mujeres.

El Comité, por tanto, ha llegado a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA continúa siendo positiva, sujeta a las advertencias y cambios en la información sobre el producto que se han acordado.