

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e motivi delle conclusioni

Il CHMP ha preso in esame la raccomandazione del PRAC del 10 ottobre 2013, sotto riportata, riguardante i contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromina, norgestimato o nomegestrolo.

1 – Riassunto generale della valutazione scientifica

I medicinali contenenti clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromina, norgestimato o nomegestrolo sono autorizzati nell'Unione europea come contraccettivi ormonali combinati (COC). Questi sono associati a dosi variabili di etinilestradiolo (EE) o a estradiolo (E2).

Nel febbraio 2013, l'Agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, sulla base del fatto che il rapporto rischi/benefici di questi contraccettivi ormonali combinati era divenuto sfavorevole, nell'indicazione attualmente autorizzata di contraccezione, a causa dell'aumento del rischio di tromboembolia (TE), e che pertanto era nell'interesse dell'Unione deferire la questione al PRAC. Al PRAC è stato chiesto di esprimere una raccomandazione in merito all'eventuale necessità di limitare l'indicazione dei medicinali contenenti clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromina, norgestimato o nomegestrolo, associati a un estrogeno (etinilestradiolo o estradiolo) e/o di intraprendere altre misure di regolamentazione.

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, studi farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, incluse le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in spiegazioni verbali, nonché i pareri di una riunione di esperti *ad hoc* in merito all'efficacia e alla sicurezza dei COC, con particolare riferimento al rischio di tromboembolia.

Gli eventi tromboembolici sono eventi avversi che si verificano di solito in una vena della gamba (trombosi venosa profonda, TVP). In assenza di diagnosi e di trattamento, oppure quando non sono identificabili chiari sintomi di trombosi, il coagulo può salire verso il polmone (embolia polmonare, EP) o il cervello (embolia cerebrale, EC). L'errore diagnostico è possibile, in quanto la TE presenta sintomi diffusi ed è un evento raro in una popolazione di giovani donne sane. Nel complesso, gli eventi di tromboembolia venosa (TEV) potrebbero risultare fatali nell'1-2% dei casi. I fattori di rischio noti per TEV comprendono anamnesi positiva per TEV, gravidanza, trauma, intervento chirurgico, immobilizzazione (ad es. in seguito a intervento chirurgico o voli a lunga percorrenza), obesità e fumo (ossia tutte le situazioni di uno stato protrombotico). Vi sono inoltre alcuni difetti trombofilici ereditari che aumentano il rischio. Nelle rispettive informazioni sul prodotto, si raccomanda pertanto di controllare l'anamnesi personale e familiare di TEV prima di prescrivere contraccettivi ormonali combinati.

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV e le relative complicanze (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC. L'attuale riesame ha confermato le conoscenze precedenti, ossia che il livello di rischio di TEV con COC contenenti una bassa dose di etinilestradiolo (etinilestradiolo < 50 µg) è limitato, tuttavia sono state osservate differenze nel rischio di TEV tra la maggior parte dei prodotti, a seconda del tipo di progestinico contenuto. Sulla base della totalità dei dati disponibili, il PRAC ha concluso che il rischio di TEV differisce tra i vari prodotti e che i prodotti che presentano il rischio più basso sono quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e norgestimato. Per alcuni prodotti (clormadinone, dienogest, nomegestrolo), i dati attualmente disponibili sono insufficienti per stabilire il rischio, rispetto ai prodotti a rischio più basso. Il clormadinone sarà invece oggetto di uno

studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione, discusso ulteriormente di seguito. Per dienogest e nomegestrolo, gli studi sono in corso e i risultati saranno presentati non appena disponibili.

Il rischio di TEV con i COC varia a seconda dei prodotti, in funzione del tipo di progestinico contenuto. Dopo avere valutato tutti i dati a disposizione, il PRAC ha concluso che:

- l'incidenza di rischio stimata più bassa si ha con i COC contenenti i progestinici levonorgestrel, norgestimato e noretisterone: si stima che ogni anno vi saranno 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne che fanno uso di questi medicinali;
- l'incidenza di rischio stimata è più elevata con i progestinici etonogestrel e norelgestromina, con 6-12 casi l'anno ogni 10.000 donne;
- l'incidenza di rischio stimata è più elevata anche con i progestinici gestodene, desogestrel e drospirenone, con 9-12 casi l'anno ogni 10.000 donne;
- per i COC contenenti clormadinone, dienogest e nomegestrolo, i dati disponibili non sono sufficienti per un confronto del rischio rispetto agli altri COC.

A titolo di confronto, nelle donne che non utilizzano COC (non utilizzatrici) e che non sono in gravidanza, vi saranno circa 2 casi di TEV l'anno ogni 10.000 donne.

È stato dimostrato che il rischio più elevato di TEV si ha durante il primo anno in cui una donna inizia ad assumere contraccettivi ormonali, o quando ne riprende l'assunzione dopo un periodo di non-utilizzo di almeno un mese (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Dopo un rischio inizialmente più elevato nel corso del primo anno di utilizzo, tale rischio diminuisce a un livello più basso costante. Il rischio di TEV è più elevato anche in presenza di fattori di rischio intrinseci. Considerando che i fattori di rischio per la TEV cambiano nel corso del tempo, il PRAC ha sottolineato la necessità di una nuova valutazione periodica del rischio individuale.

È noto che anche il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA) (infarto del miocardio, incidente cerebrovascolare) aumenta con l'uso di COC; tuttavia, non sono state evidenziate differenze tra i COC in termini di rischio relativo di TEA.

Pertanto, sulla base delle prove disponibili, il PRAC ha riconosciuto che i benefici associati all'uso di un COC superano in larga misura il rischio di eventi avversi gravi nella maggior parte delle donne. Non vi sono state prove di differenze tra questi medicinali in termini di effetti benefici. Tuttavia, il PRAC ha raccomandato misure di minimizzazione del rischio di routine, tra cui un adeguamento del testo delle informazioni sul prodotto, in modo da rispecchiare le conoscenze attuali sui rischi (tasso di incidenza) così come i sintomi di TEV e TEA, e un chiarimento delle situazioni nelle quali questi prodotti sono controindicati. In particolare, questi medicinali devono essere controindicati in pazienti con più fattori di rischio, in pazienti dopo un intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata, in pazienti fumatrici e in pazienti con anamnesi o predisposizione ereditaria di tromboembolia. Inoltre, è stata raccomandata un'informazione proattiva, al fine di comunicare l'esito del presente riesame e di evidenziare il rischio di eventi tromboembolici, attraverso una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC).

Il PRAC ha altresì imposto uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione, al fine di caratterizzare meglio il rischio relativo di eventi tromboembolici dovuti a clormadinone, rispetto ai medicinali contenenti levonorgestrel.

Rapporto rischi/benefici

Considerati tutti gli elementi sopra riportati, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali identificati nell'allegato I nell'indicazione di contraccezione rimane favorevole, fatto salvo l'inserimento nelle informazioni sul prodotto delle limitazioni, delle avvertenze e delle altre modifiche concordate. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per clormadinone devono eseguire uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti contraccettivi ormonali combinati;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, studi farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, incluse le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in spiegazioni verbali, sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali contenenti contraccettivi ormonali combinati, in particolare per quanto riguarda il rischio di tromboembolia; il PRAC ha confermato il rischio noto di tromboembolia dei medicinali contenenti contraccettivi ormonali combinati e ha raccomandato una chiara indicazione nell'etichettatura dei sintomi di eventi tromboembolici, nonché dei fattori di rischio per gli eventi tromboembolici;
- il PRAC ha ritenuto che, alla luce dei dati sulla sicurezza attualmente disponibili, il rapporto rischi/benefici dei contraccettivi ormonali combinati sia favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le altre modifiche alle informazioni sul prodotto. In particolare, questi medicinali devono essere controindicati in pazienti con più fattori di rischio (sovrappeso, fumo, ipertensione, età avanzata, ecc.), in pazienti dopo un intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata e in pazienti con anamnesi o predisposizione ereditaria di trombosi venosa. Ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto contribuiranno a informare meglio gli operatori sanitari e le donne in merito al rischio di tromboembolia;
- il PRAC è del parere che i benefici dei medicinali contenenti contraccettivi ormonali combinati continuino a essere superiori ai rischi nell'indicazione di contraccezione;
- il PRAC ha riscontrato la necessità di disporre di ulteriori dati per i contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone e ha imposto la conduzione di uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione (PASS), al fine di valutare il rischio relativo di eventi tromboembolici dovuti a questi prodotti, rispetto a quelli contenenti levonorgestrel.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali identificati nell'Allegato I nell'indicazione di contraccezione rimane favorevole, fatte salve le condizioni, limitazioni, avvertenze e altre modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

2 - Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che il paragrafo relativo a Gravidanza, allattamento e fertilità dell'riassunto delle caratteristiche del prodotto dovesse essere modificato, per riportare l'aumento del rischio di TEV nel periodo post-partum, al fine di assicurare la coerenza con il paragrafo delle avvertenze del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

La frase seguente è stata quindi inserita nel paragrafo Gravidanza del riassunto delle caratteristiche del prodotto:

“Deve essere tenuto in considerazione l'aumento del rischio di TEV durante il periodo post-partum quando si riprende l'assunzione di [nome di fantasia] (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)”.

Non sono state ritenute necessarie ulteriori modifiche.

Parere del CHMP

Il CHMP, considerata la raccomandazione del PRAC del 10 ottobre 2013 ai sensi dell'articolo 107k, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, è del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio per i contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene e norgestimato debbano essere modificate. Le modifiche dei rispettivi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportate nell'allegato III.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio per i contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone sono soggette alle condizioni riportate nell'allegato IV.