

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle
autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei contraccettivi d'emergenza contenenti levonorgestrel o ulipristal acetato

I contraccettivi d'emergenza possono essere utilizzati per prevenire una gravidanza indesiderata, in seguito a un rapporto sessuale non protetto o in caso di fallimento di altro metodo contraccettivo. I contraccettivi d'emergenza possono essere suddivisi in contraccettivi d'emergenza contenenti levonorgestrel (LNG) e contenenti ulipristal acetato (UPA) e agiscono inibendo e/o ritardando l'ovulazione.

L'uso della contraccezione d'emergenza è un metodo occasionale, molto meno efficace rispetto alla maggior parte dei prodotti contraccettivi utilizzati regolarmente, ad esempio i contraccettivi ormonali combinati, le pillole a base di soli progestinici e vari metodi a lunga durata d'azione, come i dispositivi e gli impianti intrauterini.

Il 16 gennaio 2014, l'agenzia svedese ha inviato una notifica di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE riguardo a tutti i contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA, chiedendo al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di esprimere un parere in merito all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio. Al CHMP è stato chiesto di valutare se l'efficacia dei contraccettivi d'emergenza sia influenzata dal peso corporeo e/o dall'indice di massa corporea (IMC) delle donne.

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, incluse le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sull'efficacia dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA, in particolare per quanto riguarda la relazione con l'elevato peso corporeo/IMC delle donne.

Levonorgestrel (LNG)

L'LNG è un progestinico sintetico. Per la contraccezione d'emergenza deve essere assunta una compressa di LNG da 1,5 mg, o due compresse di LNG da 0,75 mg contemporaneamente. I prodotti sono indicati per la contraccezione d'emergenza entro 72 ore (3 giorni) dal rapporto sessuale non protetto o fallimento di altro metodo contraccettivo e sono stati approvati in oltre 100 paesi a livello mondiale e utilizzati da più di 30 anni.

Otto studi pertinenti condotti con contraccettivi d'emergenza contenenti LNG sono disponibili nella letteratura pubblica.

Durante la presentazione dei dati, è stata fornita un'analisi su tre studi OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998¹ e 2002²; Dada *et al.*, 2010³), nonché un'analisi su altri due studi (Creinin *et al.*, 2006⁴; Glasier *et al.*, 2010⁵).

I restanti studi sono stati presentati sotto forma di letteratura pubblicata.

Vi sono dati limitati e non conclusivi derivati da sperimentazioni cliniche che hanno valutato l'effetto dell'elevato peso corporeo/elevato IMC sull'efficacia contraccettiva. Nella meta-analisi comprendente i

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.

tre studi OMS, che includevano principalmente donne africane e asiatiche, non è stata osservata alcuna tendenza di riduzione dell'efficacia con l'aumento del peso corporeo/IMC (Tabella 1). Al contrario, nei due studi comparativi di Creinin e colleghi (2006) e Glasier e colleghi (2010), comprendenti principalmente donne caucasiche, è stata osservata una riduzione dell'efficacia contraccettiva con l'aumento del peso corporeo o dell'IMC (Tabella 2). Entrambe le meta-analisi hanno escluso l'assunzione oltre le 72 ore dal rapporto sessuale non protetto (ossia l'uso off-label dell'LNG) e le donne che avevano avuto altri rapporti sessuali non protetti.

Tabella 1: Meta-analisi sui tre studi OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 e 2002; Dada *et al.*, 2010)

IMC (kg/m ²)	Sottopeso 0 - 18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥ 30
N. totale	600	3 952	1 051	256
N. di gravidanze	11	39	6	3
Tasso di gravidanza	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Intervallo di confidenza	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabella 2: Meta-analisi sugli studi di Creinin *et al.*, 2006 e Glasier *et al.*, 2010

IMC (kg/m ²)	Sottopeso 0 - 18,5	Normale 18,5-25	Sovrappeso 25-30	Obesa ≥ 30
N. totale	64	933	339	212
N. di gravidanze	1	9	8	11
Tasso di gravidanza	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Intervallo di confidenza	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

I dati sono al momento troppo limitati, e pertanto non sufficientemente precisi, per trarre conclusioni certe sull'eventualità che l'efficacia sia influenzata negativamente da un aumento del peso corporeo e dell'IMC; ad esempio, per la categoria "obese" (IMC ≥ 30), tre gravidanze sono state segnalate nella prima analisi e undici nella seconda. Non è noto quale sia la spiegazione dei risultati contraddittori nelle due meta-analisi. Nel complesso, i dati al momento disponibili non si considerano sufficientemente affidabili per avvalorare l'attuale raccomandazione di ridotta efficacia nelle donne di peso corporeo superiore a 75 kg e d'inefficacia nelle donne di peso corporeo superiore a 80 kg, come al momento riportato nelle informazioni sul prodotto di uno dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG (Norlevo).

Sulla fertilità di una donna e sulla capacità dei contraccettivi d'emergenza di prevenire una gravidanza influiscono diversi fattori, ad esempio il momento dell'assunzione del contraccettivo d'emergenza in relazione al rapporto sessuale, la probabilità di concepimento, ulteriori rapporti sessuali non protetti, l'età, l'etnicità, le precedenti infezioni del tratto genitale, la fertilità maschile, ecc. Ciò si rispecchia nell'ampia gamma di stime di frazione prevenuta fra i diversi studi. Pertanto, anche se i dati di alcuni studi suggeriscono una ridotta capacità dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG di prevenire la gravidanza in donne di elevato peso corporeo/IMC, questo è solo uno dei fattori che influenzano l'effetto ed è difficile definire un livello di soglia per peso/IMC al quale non sia presente alcun effetto.

Nel complesso, per i contraccettivi d'emergenza contenenti LNG si conclude che vi sono dati limitati sull'effetto dell'elevato peso corporeo/elevato IMC sull'efficacia contraccettiva.

Il CHMP ha ritenuto che un'avvertenza nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sia un'opportuna misura di minimizzazione del rischio di routine, per rispecchiare la presenza di dati limitati e non conclusivi riguardo a una possibile riduzione dell'efficacia nelle donne con elevato peso corporeo/IMC. Inoltre, i dati delle due meta-analisi devono essere riportati nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Queste informazioni devono essere riportate anche nel foglio illustrativo. Inoltre, poiché i dati limitati disponibili non corroborano con certezza la conclusione in merito a una riduzione del loro effetto contraccettivo in donne di elevato peso corporeo, non viene raccomandato un aggiustamento della dose in questa fase e qualsiasi informazione già inserita nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto che faccia riferimento all'effetto e al peso corporeo deve essere eliminata.

Ulipristal acetato (UPA)

L'ulipristal acetato (UPA) (30 mg) (ellaOne) è un modulatore sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, che agisce legandosi con elevata affinità al recettore umano del progesterone. Il medicinale è indicato per la contraccezione d'emergenza entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo. L'UPA è stato approvato in 73 paesi a livello mondiale ed è in commercio da cinque anni.

I dati utilizzati nelle analisi dell'effetto dell'UPA in relazione al peso/IMC sono in parte basati sugli stessi due studi sopraccitati per l'LNG e su un altro studio controllato randomizzato (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), così come su uno studio in aperto (HRA2914-509). Sono state eseguite analisi simili. Nel gruppo UPA è stata osservata una tendenza a un aumento del numero di gravidanze con l'aumento del peso o dell'IMC. Tuttavia, le analisi si basano su un numero di donne limitato, soprattutto nella categoria di peso corporeo/IMC più elevato, il che si traduce successivamente in limiti di confidenza al 95% molto ampi e sovrapposti.

Mentre le analisi dei dati derivati dalle tre sperimentazioni controllate randomizzate, in cui 2 098 donne hanno ricevuto UPA, indicano un debole effetto del peso corporeo o IMC sui tassi di gravidanza, lo studio in aperto (n=1 241) non indica tale effetto. Da questi dati non emerge un'indicazione chiara di un effetto del peso o IMC sull'efficacia in generale o, nello specifico, tra donne sovrappeso o obese.

I dati sono al momento troppo limitati, e pertanto non sufficientemente precisi, per trarre conclusioni certe sull'eventualità che l'efficacia sia influenzata negativamente da un aumento del peso corporeo e dell'IMC.

Tabella 3: Meta-analisi sui quattro studi clinici condotti con l'UPA

IMC (kg / m²)	Sottopeso 0 - 18,5	Normale 18,5 - 25	Sovrappeso 25 - 30	Obesa 30 -
N. totale	128	1 866	699	467
N. di gravidanze	0	23	9	12
Tasso di gravidanza	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Intervallo di confidenza al 95 %	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

Il CHMP ha concluso che un'avvertenza nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è opportuna per indicare la presenza di dati limitati e non conclusivi riguardo a una possibile riduzione dell'efficacia in donne con elevato peso corporeo/IMC e che, in tutte le donne, i contraccettivi d'emergenza devono essere assunti non appena possibile dopo il rapporto sessuale non protetto, indipendentemente dal peso corporeo o IMC. Inoltre, i dati delle meta-analisi devono essere riportati nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Le informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto devono essere riportate anche nel foglio illustrativo.

Inoltre, il CHMP è del parere che la conduzione di uno studio di farmacodinamica/farmacocinetica (FC/FD) possa fornire alcune informazioni potenzialmente utili per caratterizzare ulteriormente il rischio di riduzione dell'efficacia nelle donne con elevato peso corporeo/IMC e nell'inibizione dell'ovulazione. Considerata la necessità di caratterizzare ulteriormente tale rischio, si raccomanda fortemente ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di approfondire in futuro lo studio dell'effetto farmacodinamico (inibizione dell'ovulazione) dell'LNG nelle donne obese.

Conclusione generale

Per i contraccettivi d'emergenza contenenti LNG nel complesso si conclude che vi sono dati limitati e non coerenti sull'effetto dell'elevato peso corporeo/elevato IMC sull'efficacia contraccettiva. Nei tre studi OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 e 2002; Dada *et al.*, 2010) non è stata osservata alcuna tendenza di riduzione dell'efficacia con l'aumento del peso corporeo/IMC, mentre negli altri due studi (Creinin *et al.*, 2006 e Glasier *et al.*, 2010) è stata osservata una riduzione dell'efficacia contraccettiva con l'aumento del peso corporeo o dell'IMC. Entrambe le meta-analisi hanno escluso l'uso off-label dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG, ossia l'assunzione oltre le 72 ore dal rapporto sessuale non protetto e le donne che avevano avuto altri rapporti sessuali non protetti.

Per i contraccettivi d'emergenza contenenti UPA (ellaOne), si ritiene che i dati limitati e non conclusivi suggeriscano la possibilità che vi sia una riduzione dell'efficacia dell'UPA con l'aumento del peso corporeo nelle donne. Inoltre, in tutte le donne, i contraccettivi d'emergenza devono essere assunti non appena possibile dopo un rapporto sessuale non protetto.

Rapporto rischi/benefici

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA rimane positivo per tutte le donne, indipendentemente dal peso corporeo/IMC, fatte salve le avvertenze e le modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, incluse le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sull'efficacia dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA, in particolare per quanto riguarda un possibile effetto dell'elevato peso corporeo/IMC delle donne;
- il comitato ha concluso che i dati disponibili sono limitati e non corroborano una conclusione certa su una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA

dovuta all'aumento del peso corporeo. I dati disponibili devono essere inclusi nelle informazioni sul prodotto, ma in questa fase non vengono raccomandate restrizioni dell'uso basate sul peso corporeo/IMC;

- il comitato, alla luce dei dati attualmente disponibili, ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA, fatte salve le avvertenze e le altre modifiche alle informazioni sul prodotto. In particolare, dati limitati e non conclusivi suggeriscono la possibilità che vi sia una riduzione dell'efficacia di questi medicinali con l'aumento del peso corporeo nelle donne.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei contraccettivi d'emergenza contenenti LNG o UPA rimane positivo, fatte salve le avvertenze e le modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.