

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali ta' kontraċettivi ta' emerġenza li fihom levonorgestrel jew ulipristal acetate

Il-kontraċettivi ta' emerġenza jistgħu jintużaw biex jipprevjenu tqala mhux maħsuba wara kopulazzjoni sesswali mhux protetta jew f'każ li metodu kontraċettiv ma jirnexxi. Il-kontraċettivi ta' emerġenza jistgħu jinqasmu f'kontraċettivi ta' emerġenza li fihom levonorgestrel (LNG) u ulipristal acetate u jaġixxu billi jinibixxu u/jew idewwmu l-ovulazzjoni.

L-użu ta' kontraċezzjoni ta' emerġenza huwa metodu okkażjonali li huwa ferm anqas effikaċi meta mqabbel mal-biċċa l-kbira tal-kontraċettivi użati fuq bażi regolari, eż. kontraċettivi ormonali kkombinati, pilloli ta' gestagen biss u diversi metodi b'azzjoni fit-tul bħal tagħmir u impjanti ġewwa l-utru.

Fis-16 ta' Jannar 2014, l-Aġenzija Svediża bagħtet notifika għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar il-kontraċettivi ta' emerġenza kollha li fihom LNG jew UPA fejn talbet lis-CHMP biex jaġti opinjoni dwar jekk għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew irtirati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq. Is-CHMP intalab jivvaluta jekk l-effikaċja tal-kontraċettivi ta' emerġenza hijiex affettwata fir-rigward tal-piż tal-ġisem u/jew l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) tan-nisa.

Is-CHMP irreveda d-dejta kollha mill-istudji kliniċi, id-dokumentazzjoni ppubblikata, l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, inkluż ir-risponsi sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), dwar l-effikaċja tal-prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA, b'mod partikolari fir-rigward tar-relazzjoni ta' piż/BMI għoli tan-nisa.

Levonorgestrel (LNG)

LNG huwa proġestogenu sintetiku. Għal kontraċezzjoni ta' emerġenza, trid tittiehed pillola waħda ta' 1.5 mg LNG, jew żewġ pilloli ta' 0.75 mg LNG f'daqqa. Il-prodotti huma indikati għal kontraċezzjoni ta' emerġenza fi żmien 72 siegħa (3 ijiem) ta' kopulazzjoni sesswali mhux protetta jew nuqqas ta' kontraċettiv, u ġew approvati f'aktar minn 100 pajjiż madwar id-dinja u użati għal aktar minn 30 sena.

Tmien studji rilevanti b'kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG huma disponibbli fid-dokumentazzjoni pubblika.

Matul is-sottomissjoni tad-dejta, ġiet ipprovduta analiżi dwar tliet studji tad-WHO (Von Hertzen et al., 1998 ¹ u 2002 ²; Dada et al., 2010 ³) kif ukoll analiżi dwar żewġ studji oħra (Creinin et al., 2006 ⁴; Glasier et al., 2010 ⁵).

Il-bqija tal-istudji ġew sottomessi fl-għamla ta' dokumentazzjoni ppubblikata.

Hemm dejta limitata u inkonklużiva minn provi kliniċi li evalwat l-effett ta' piż tal-ġisem għoli/BMI għoli fuq l-effikaċja kontraċettiva. Fil-meta-analiżi li tinkludi t-tliet studji tad-WHO, li prinċipalment tinkludi nisa Afrikani u Ażjatiċi, ma ġiet osservata ebda xejra għal tnaqqis fl-effikaċja b'piż tal-ġisem/BMI dejjem jiżdied (Tabella 1). B'kuntrast, fiż-żewġ studji komparattivi ta' Creinin and

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.

colleagues (2006) u Glasier and colleagues (2010), li primarjament jinkludu nisa Kawkasi, kien osservat tnaqqis fl-effikaċja kontraċettiva flimkien ma' piż tal-ġisem jew BMI dejjem jiżdied (Tabella 2). Iż-żewġ meta-analiżijiet eskudew teħid aktar tard minn 72 siegħa wara kopulazzjoni mhux protetta (jiġifieri użu off-label ta' LNG) u n-nisa li kellhom atti ulterjuri ta' kopulazzjoni mhux protetta.

Tabella 1: Meta-analiżi fuq tliet studji tad-WHO (Von Hertzen et al., 1998 u 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Piż baxx 0 - 18.5	Normali 18.5-25	Piż eċċessiv 25-30	Obeżi ≥ 30
N totali	600	3952	1051	256
N tqaliet	11	39	6	3
Rata ta' tqala	1.83%	0.99%	0.57%	1.17%
Intervall ta' Kunfidenza	0.92 – 3.26	0.70 – 1.35	0.21 – 1.24	0.24 – 3.39

Tabella 2: Meta-analiżi fuq studji ta' Creinin et al., 2006 u Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Piż baxx 0 - 18.5	Normali 18.5-25	Piż eċċessiv 25-30	Obeżi ≥ 30
N totali	64	933	339	212
N tqaliet	1	9	8	11
Rata ta' tqala	1.56%	0.96%	2.36%	5.19%
Intervall ta' Kunfidenza	0.04 – 8.40	0.44 – 1.82	1.02 – 4.60	2.62 – 9.09

Fil-preżent, id-dejta hija wisq limitata u għalhekk mhijiex preċiża biżżejjed biex jinstiltu konklużjonijiet definittivi dwar jekk l-effikaċja hijiex influwenzata b'mod negattiv minn żieda fil-piż tal-ġisem u l-BMI; pereżempju għall-kategorija tal-obeżi (BMI>30) ġew irrapportati tliet tqaliet fl-ewwel analiżi, u hda-x-il tqala fit-tieni. Mhuwiex magħruf, x'inhi l-ispjegazzjoni għar-riżultati kontradittorji fiż-żewġ meta-analiżijiet. Flimkien, id-dejta attwali mhijiex ikkunsidrata b'saħħitha biżżejjed biex tappoġġja r-rakkomandazzjoni attwali fit-tnaqqis tal-effikaċja fin-nisa b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 75 kg u ineffikaċja fin-nisa b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 80 kg kif inhu inkluz attwalment fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodott mediċinali kontraċettiv ta' emerġenza wieħed li fih LNG (Norlevo).

Medda ta' fatturi differenti għandhom impatt fuq il-fertilità tan-nisa u l-abbiltà ta' kontraċettivi ta' emerġenza biex jipprevjenu tqala, eż. l-għażla taż-żmien ta' teħid ta' kontraċettiv ta' emerġenza b'rabta mal-kopulazzjoni, il-probabbiltà ta' konċepiment, atti oħra ta' kopulazzjoni mhux protetta, l-età, l-etnicità, infezzjonijiet preċedenti tal-passaġġ ġenitali, il-fertilità tal-irġiel, eċċ. Dan huwa rifless fil-medda wiesgħa ta' stimi ta' frazzjoni evitata fi studji differenti. Għalhekk, anki jekk id-dejta minn xi studji tissuġġerixxi abbiltà aktar baxxa tal-kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG biex jipprevjenu tqaliet f'nisa b'piż/BMI oġhla, dan huwa biss fattur wieħed li jinfluwenza l-effett u huwa diffiċli biex jiġi ddefinit ċertu cut-off għall-piż/BMI fejn mhuwa preżenti l-ebda effett.

B'mod globali, għal kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG, ġie konkluż li hemm dejta limitata fuq l-effett ta' piż tal-ġisem għoli/BMI għoli fuq l-effikaċja kontraċettiva.

Is-CHMP ippropona li twissija f'sezzjoni 4.4 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) hija miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju ta' rutina xierqa biex tirrifletti li hija preżenti dejta limitata u inkonklużiva dwar tnaqqis possibbli fl-effikaċja fin-nisa b'piż tal-ġisem/BMI għoli. Barra minn hekk, id-dejta taż-żewġ meta-analiżijiet għandha tiġi riflessa fis-sezzjoni 5.1 tal-SmPC. Din l-informazzjoni

għandha tiġi riflessa wkoll fil-fuljett ta' tagħrif. Barra minn hekk, peress li d-dejta limitata disponibbli ma tappoġġja bl-ebda ċertezza l-konklużjoni li l-effett kontraċettiv tagħhom huwa mnaqqas f'nisa b'piż tal-ġisem għoli, mhuwa rrakkomandat ebda aġġustament tad-doża f'dan l-istadju, u kwalunkwe informazzjoni li diġà hija inkluża fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC li tagħmel referenza għall-effett u l-piż tal-ġisem għandha titneħħa.

Ulipristal acetate (UPA)

Ulipristal acetate (UPA) (30 mg) (ellaOne) huwa modulator orali sintetiku tar-riċettur ta' progesteron, li jaġixxi permezz ta' affinità għolja li jeħel mar-riċettur tal-progesteron tal-bniedem. Il-prodott huwa indikat għall-kontraċezzjoni ta' emerġenza fi żmien 120 siegħa (5 ijiem) ta' kopulazzjoni sesswali mhux protetta jew nuqqas kontraċettiv. L-UPA ġie approvat fi 73 pajjiż madwar id-dinja u sejjer jiġi kkummerċjalizzat għal ħames snin.

Id-dejta użata fl-analiżijiet tal-effett tal-UPA fir-rigward tal-piż/BMI hija parzjalment ibbażata fuq l-istess studji, żewġ studji msemmija hawn fuq għal LNG, u studju kkontrollat randomizzat (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) kif ukoll studju b'tikketta miftuħa (HRA2914-509). Twettqu analiżijiet simili. Kienet osservata xejra fil-grupp tal-UPA għal numru dejjem jikber ta' tqaliet b'żieda fil-piż jew il-BMI. Madankollu, l-analiżijiet huma bbażati fuq numru limitat ta' nisa, speċjalment fil-kategoriji bl-oġġla piż tal-ġisem/BMI, li sussegwentement jirriżultaw f'medda wiesgħa ħafna u limiti ta' fiduċja ta' 95% li jikkoinċidu.

Filwaqt li l-analiżijiet tad-dejta mill-provi kliniċi randomizzati fejn 2,098 mara rċewew UPA, jindikaw effett dgħajfef tal-piż tal-ġisem jew il-BMI fuq ir-rati ta' tqala, l-istudju b'tikketta mikxufa (n=1,241) ma indika l-ebda tali effett. Minn din id-dejta, m'hemm ebda indikazzjoni ċara ta' effett fuq il-piż jew il-BMI fuq l-effikaċja ingenerali, jew speċifikament fost in-nisa b'piż eċċessiv jew obeži.

Fil-preżent, id-dejta hija wisq limitata u għalhekk mhijiex suffiċjentement preċiża biex jittiehdu konklużjonijiet definittivi dwar jekk l-effikaċja hijiex influwenzata b'mod negattiv minn żieda fil-piż tal-ġisem u l-BMI.

Tabella 3: Meta-analiżi fuq erba' studji kliniċi mwettqa bl-UPA

BMI (kg / m²)	Piż baxx 0 - 18.5	Normali 18.5 - 25	Piż eċċessiv 25 - 30	Obeži 30 -
N totali	128	1866	699	467
N tqaliet	0	23	9	12
Rata ta' tqala	0.00%	1.23%	1.29%	2.57%
95 % Intervall ta' Kunfidenza	0.00 – 2.84	0.78 – 1.84	0.59 – 2.43	1.34 - 4.45

Is-CHMP ikkonkluda li twissija fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC hija xierqa biex tindika li hija preżenti dejta limitata u inkonklużiva fir-rigward ta' tnaqqis fl-effikaċja f'nisa b'piż tal-ġisem/BMI għoli u li fin-nisa kollha, għandha tittiehed kontraċezzjoni ta' emerġenza malajr kemm jista' jkun wara kopulazzjoni mhux protetta, irrispettivament mill-piż tal-ġisem jew il-BMI tan-nisa. Barra minn hekk, id-dejta tal-meta-analiżijiet għandha tiġi ppreżentata fis-sezzjoni 5.1 tal-SmPC.

L-informazzjoni fl-SmPC għandha tiġi riflessa wkoll fil-fuljett ta' tagħrif.

Minbarra dan, is-CHMP huwa tal-opinjoni li t-twettiq ta' studju farmakodinamika/farmakokinetika (PD/PK) jista' jipprovdi xi informazzjoni li tista' tgħin biex tikkaratterizza r-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja fin-nisa b'piż tal-ġisem/BMI għoli u inibizzjoni tal-ovulazzjoni. Fid-dawl tal-ħtieġa li jiġi

kkaratterizzat ulterjorment dan ir-riskju, il-MAHs huma rrakkomandati ħafna li jinvestigaw l-effett farmakodinamiku (inibizzjoni tal-ovulazzjoni) ta' LNG f'nisa obezi fil-futur.

Konklużjoni ġenerali

B'mod globali, għall-kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG, ġie konkluż li hemm dejta limitata u dejta inkonsistenti fuq l-effett ta' piż tal-ġisem għoli/BMI għoli fuq l-effikaċja kontraċettiva. Fit-tliet studji tad-WHO (Von Hertzen et al., 1998 u 2002; Dada et al., 2010), ma kien osservat ebda tnaqqis fl-effikaċja b'piż tal-ġisem/BMI dejjem jiżdied, filwaqt li fiż-żewġ studji l-oħra (Creinin et al., 2006 u Glasier et al., 2010), kien osservat tnaqqis fl-effikaċja kontraċettiva b'piż tal-ġisem jew BMI dejjem jiżdied. Iż-żewġ meta-analiżijiet eskcludew l-użu ta' kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG, jiġifieri teħid aktar tard minn 72 siegħa wara kopulazzjoni mhux protetta u nisa li kellhom atti oħra ta' kopulazzjoni mhux protetta.

Għal prodotti kontraċettivi ta' emerġenza li fihom UPA (ellaOne), ġie konkluż li dejta limitata u inkonklużiva tissuġġerixxi li jaf ikun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta' UPA b'żieda fil-piż tal-ġisem fin-nisa. Barra minn hekk, fin-nisa kollha, għandha tittieħed kontraċezzjoni ta' emerġenza malajr kemm jista' jkun wara kopulazzjoni mhux protetta.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA, jibqa' pożittiv għan-nisa kollha irrISPETTIVAMENT mill-piż tal-ġisem/BMI, soġġett għat-twissijiet u l-bidliet għall-informazzjoni dwar il-prodott maqbula.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termeni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA.
- Il-Kumitat irrededa d-dejta kollha mill-istudji kliniċi, id-dokumentazzjoni ppubblikata, l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, inkluż ir-risponsi sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), dwar l-effikaċja tal-prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA, b'mod partikolari fir-rigward tal-effett possibbli ta' piż/BMI għoli tan-nisa.
- Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta disponibbli hija limitata u ma tappoġġjax konklużjoni definittiva li żieda fil-piż tal-ġisem tnaqqas l-effikaċja tal-prodotti mediċinali ta' kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA. Id-dejta disponibbli għandha tiġi inkluża fl-informazzjoni dwar il-prodott, iżda mhija rrakkomandata ebda restrizzjoni abbażi tal-piż tal-ġisem/BMI f'dan l-istadju.
- Il-Kumitat ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta disponibbli attwalment, il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA huwa favorevoli, soġġett għat-twissijiet u bidliet oħra fl-informazzjoni dwar il-prodott. B'mod partikolari, dejta limitata iżda inkonklużiva li jaf ikun hemm tissuġġerixxi li jista' jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali b'żieda fil-piż tal-ġisem fin-nisa.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali kontraċettivi ta' emerġenza li fihom LNG jew UPA, jibqa' wieħed pożittiv, soġġett għat-twissijiet u l-bidliet għall-informazzjoni dwar il-prodott maqbula.