

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel ou acetato de ulipristal

Os contraceptivos de emergência podem ser utilizados para a prevenção de uma gravidez indesejada na sequência de uma relação sexual desprotegida ou no caso de falha de um método contraceptivo. Os contraceptivos de emergência dividem-se em contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel (LNG) e contraceptivos de emergência contendo acetato de ulipristal (UPA) e o seu modo de funcionamento consiste em inibir e/ou atrasar a ovulação.

O uso de contraceção de emergência constitui um método ocasional que é substancialmente menos eficaz em comparação com a maioria dos contraceptivos utilizados de forma habitual, como, por exemplo, contraceptivos hormonais combinados, pílulas contendo apenas gestagénios e diversos métodos de longa duração de ação, como os dispositivos intrauterinos e os implantes.

Em 16 de janeiro de 2014, a Agência sueca enviou uma notificação para um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83 CE relativa a todos os contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, no qual solicitava ao CHMP um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas. Foi pedido ao CHMP que avaliasse se a eficácia dos contraceptivos de emergência é afetada pelo peso corporal e/ou índice de massa corporal (IMC) das mulheres.

O CHMP reviu todos os dados dos estudos clínicos, literatura publicada, experiência de pós-comercialização no mercado, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), relativamente à eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, sobretudo no que se refere à relação com o peso/IMC altos das mulheres.

Levonorgestrel (LNG)

O LNG é um progestagénio sintético. Para a contraceção de emergência, é necessário tomar um comprimido de 1,5 mg de LNG ou dois comprimidos de 0,75 mg de LNG de uma só vez. Os medicamentos são indicados para a contraceção de emergência no prazo de 72 horas (3 dias) após uma relação sexual desprotegida ou falha do contraceptivo, estando aprovados em mais de cem países no mundo inteiro e sendo utilizados há mais de 30 anos.

Estão disponíveis na literatura pública oito estudos relevantes com contraceptivos de emergência contendo LNG.

Durante a submissão dos dados, foi fornecida uma análise de três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998 ¹ e 2002 ²; Dada et al., 2010 ³) bem como uma análise de dois outros estudos (Creinin et al., 2006 ⁴; Glasier et al., 2010 ⁵).

Os restantes estudos foram submetidos sob a forma de literatura publicada.

Os dados obtidos em ensaios clínicos que avaliaram o efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva são limitados e inconclusivos. Na meta-análise que incluiu os três estudos da OMS, incluindo essencialmente mulheres africanas e asiáticas, não se observou qualquer tendência

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.

de redução da eficácia com peso corporal/IMC aumentados (Tabela 1). Pelo contrário, nos dois estudos comparativos da autoria de Creinin e colegas (2006) e Glasier e colegas (2010), que incluíram essencialmente mulheres caucasianas, observou-se uma redução da eficácia contraceptiva com peso corporal ou IMC aumentados (Tabela 2). Ambas as meta-análises excluíram uma toma do medicamento decorridas 72 horas de uma relação sexual desprotegida (ou seja, uso não conforme de LNG) e mulheres que haviam tido diversas relações desprotegidas.

Tabela 1: Meta-análise dos três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010)

IMC (kg/m ²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade ≥ 30
N.º total	600	3952	1051	256
N.º gravidezes	11	39	6	3
Taxa de gravidez	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Intervalo de confiança	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabela 2: Meta-análise dos estudos de Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010

IMC (kg/m ²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade ≥ 30
N total	64	933	339	212
N gravidezes	1	9	8	11
Taxa de gravidez	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Intervalo de confiança	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Atualmente, os dados são limitados e, por conseguinte, insuficientemente precisos para se chegar a conclusões definitivas sobre se a eficácia é influenciada de forma negativa por peso corporal e IMC aumentados. Por exemplo, no caso da categoria obesidade (IMC ≥30), foram notificadas três gravidezes na primeira análise e onze gravidezes na segunda. Desconhece-se qual a explicação para os resultados contraditórios em ambas as meta-análises. Em conjunto, os dados atuais não são considerados suficientemente robustos para fundamentar a recomendação atual de eficácia reduzida em mulheres com peso corporal superior a 75 kg e ineficácia em mulheres com peso corporal superior a 80 kg, conforme atualmente incluído na informação do medicamento de um contraceptivo de emergência contendo LNG (Norlevo).

São diversos os fatores com impacto sobre a fertilidade da mulher e a capacidade dos contraceptivos de emergência para prevenirem a ocorrência de uma gravidez. Por exemplo, momento da toma do contraceptivo de emergência relativamente à prática da relação sexual, probabilidade de concepção, múltiplas relações desprotegidas, idade, etnia, infeções prévias do trato genital, fertilidade masculina, etc. Tal reflete-se no amplo intervalo de estimativas de fração prevenida em todos os diferentes estudos. Por conseguinte, mesmo que os dados de alguns estudos sugiram uma capacidade mais baixa dos contraceptivos de emergência contendo LNG na prevenção de gravidezes em mulheres de peso/IMC mais altos, este é apenas um fator que influencia o efeito e é difícil definir um *cut-off* específico para um peso/IMC relativamente ao qual não existe qualquer efeito.

Globalmente, no caso de todos os contraceptivos de emergência contendo LNG, concluiu-se que existem dados limitados quanto ao efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva.

O CHMP propôs que uma advertência na secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) constitui uma medida de minimização do risco de rotina adequada para refletir que existem dados limitados e inconclusivos relativamente a uma possível redução da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos. Além disso, os dados das duas meta-análises devem refletir-se na secção 5.1 do RCM. Estas informações devem também refletir-se no folheto informativo. Além disso, na medida em que os dados limitados disponíveis não fundamentam com certeza a conclusão de que o efeito contraceptivo é reduzido nas mulheres com peso corporal alto, não se recomenda, para já, qualquer ajuste da dose, devendo ser removidas todas as informações já incluídas na secção 4.2 do RCM que fazem referência ao efeito e ao peso corporal.

Acetato de ulipristal (UPA)

O acetato de ulipristal (UPA) (30 mg) (ellaOne) é um modulador sintético do recetor da progesterona, oralmente ativo, que funciona através da ligação de alta afinidade ao recetor humano da progesterona. O medicamento está indicado para a contraceção de emergência no prazo de 120 horas (5 dias) após uma relação sexual desprotegida ou uma falha do contraceptivo. O UPA está aprovado em 73 países no mundo inteiro e é comercializado há cinco anos.

Os dados empregues nas análises do efeito do UPA relativamente ao peso/IMC baseiam-se, em parte, nos mesmos dois estudos supraindicados para o LNG e num outro estudo controlado e aleatorizado (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), bem como num estudo sem ocultação (HRA2914-509). Foram realizadas análises semelhantes. Observou-se uma tendência no grupo UPA para um número aumentado de gravidezes com peso ou IMC aumentados. Contudo, as análises baseiam-se num número limitado de mulheres, sobretudo nas categorias de peso corporal/IMC mais altos, o que, subsequentemente, resulta em limites do intervalo de confiança de 95 % extremamente vastos e com sobreposições.

Embora as análises dos dados dos três ensaios controlados aleatorizados nos quais 2098 mulheres receberam UPA apontem para um efeito fraco do peso corporal ou IMC nas taxas de gravidez, o estudo sem ocultação (n=1241) não apontou para um tal efeito. Com base nestes dados, não existe uma indicação clara de um efeito do peso ou IMC na eficácia em geral ou, mais especificamente, entre as mulheres com excesso de peso ou obesas.

Atualmente, os dados são demasiado limitados e, por conseguinte, insuficientemente precisos para se chegar a conclusões definitivas sobre se a eficácia é influenciada de forma negativa por peso corporal e IMC aumentados.

Tabela 3: Meta-análise de quatro estudos clínicos realizados com UPA

IMC (kg / m²)	Insuficiência de peso 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	Excesso de peso 25 - 30	Obesidade 30 -
N total	128	1866	699	467
N gravidezes	0	23	9	12
Taxa de gravidez	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Intervalo de confiança de 95 %	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

O CHMP concluiu que uma advertência na secção 4.4 do RCM é adequada para indicar a presença de dados limitados e inconclusivos relativamente a uma possível redução da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos e que, em todas as mulheres, a contraceção de emergência deve ser tomada logo que possível após uma relação sexual desprotegida, independentemente do peso corporal ou do IMC da mulher. Além disso, os dados da meta-análise devem ser apresentados na secção 5.1 do RCM.

As informações no RCM devem também refletir-se no folheto informativo.

Além disso, o CHMP considera que a realização de um estudo farmacodinâmico/farmacocinético (FD/FC) poderá fornecer algumas informações que podem ajudar a caracterizar adicionalmente o risco de diminuição da eficácia nas mulheres com peso corporal/IMC altos e inibição da ovulação. Tendo em conta a necessidade de caracterizar adicionalmente este risco, recomenda-se vivamente que os titulares das AIM investiguem o efeito farmacodinâmico (inibição da ovulação) do LNG em mulheres obesas no futuro.

Conclusão geral

No caso de todos os contraceptivos de emergência contendo LNG, concluiu-se que existem dados limitados e inconsistentes quanto ao efeito de peso corporal alto/IMC alto na eficácia contraceptiva. Nos três estudos da OMS (Von Hertzen et al., 1998 e 2002; Dada et al., 2010), não se observou qualquer tendência para uma redução da eficácia com peso corporal/IMC aumentados, ao passo que nos dois outros estudos (Creinin et al., 2006 e Glasier et al., 2010), se observou uma eficácia contraceptiva reduzida com peso corporal ou IMC aumentados. Ambas as meta-análises excluíram o uso não conforme dos contraceptivos de emergência contendo LNG, ou seja, uma toma decorridas mais de 72 horas de uma relação sexual desprotegida e mulheres que haviam tido diversas relações desprotegidas.

Relativamente aos contraceptivos de emergência contendo UPA (ellaOne), concluiu-se que dados limitados e inconclusivos sugerem uma possível redução da eficácia do UPA com peso corporal aumentado em mulheres. Além disso, em todas as mulheres, a contraceção de emergência deve ser tomada logo que possível após uma relação sexual desprotegida.

Perfil benefício-risco

O Comité concluiu que o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA se mantém positivo para todas as mulheres, independentemente do peso corporal/IMC, sujeito à inclusão das advertências e alterações acordadas na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA,
- o Comité reviu todos os dados dos estudos clínicos, literatura publicada, experiência de pós-comercialização no mercado, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), relativamente à eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA, sobretudo no que se refere a um possível efeito de peso/IMC altos das mulheres,
- o CHMP concluiu que os dados disponíveis são limitados e não fundamentam uma conclusão definitiva de que o peso corporal aumentado reduz a eficácia dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA. Devem ser incluídos dados disponíveis na informação

do medicamento mas, para já, não se recomendam quaisquer restrições de utilização com base no peso corporal/IMC,

- o Comité considerou que, tendo em conta os dados atualmente disponíveis, o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA é favorável, sujeito à inclusão das advertências e alterações na informação do medicamento. Mais especificamente, dados limitados mas inconclusivos sugerem uma possível redução da eficácia destes medicamentos com peso corporal aumentado nas mulheres,

o Comité, por conseguinte, concluiu que o perfil benefício-risco dos contraceptivos de emergência contendo LNG ou UPA se mantém positivo, sujeito à inclusão das advertências e alterações acordadas na informação do medicamento.