

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele contraceptive de urgență care conțin levonorgestrel sau ulipristal acetat

Contraceptivele de urgență pot fi folosite pentru a preveni o sarcină nedorită în urma unui contact sexual neprotejat sau în cazul eșecului unei metode contraceptive. Contraceptivele de urgență pot fi clasificate în contraceptive de urgență care conțin levonorgestrel (LNG) și contraceptive de urgență care conțin ulipristal acetat (UPA), iar acestea acționează prin inhibarea și/sau întârzierea ovulației.

Utilizarea contracepției de urgență este o metodă ocazională mult mai puțin eficientă în comparație cu majoritatea produselor contraceptive cu utilizare regulată, de exemplu, contraceptive hormonale combinate, pilulele care conțin numai gestagen și diferite metode cu acțiune de lungă durată, cum sunt dispozitivele sau implanturile intrauterine.

La 16 ianuarie 2014, agenția suedeză a transmis o notificare cu privire la o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE privind toate contraceptivele de urgență care conțin LNG sau UPA, solicitând CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase. S-a solicitat CHMP să evalueze dacă eficacitatea contraceptivelor de urgență este afectată în raport cu greutatea corporală și/sau indicele de masă corporală (IMC) al femeilor.

CHMP a evaluat toate datele obținute din studiile clinice, literatura de specialitate publicată, experiența ulterioară introducerii pe piață, inclusiv răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, privind eficacitatea medicamentelor contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA, în special în ceea ce privește legătura cu greutatea/IMC mare al femeilor.

Levonorgestrel (LNG)

LNG este un progestogen obținut prin sinteză. Pentru contracepția de urgență, trebuie luat un comprimat de LNG de 1,5 mg sau două comprimate de LNG de 0,75 mg o dată. Produsele sunt indicate în contracepția de urgență în interval de 72 de ore (3 zile) de la contactul sexual neprotejat sau de la eșecul măsurii contraceptive și au fost aprobate în mai mult de 100 de țări din întreaga lume, fiind folosite de mai bine de 30 de ani.

În literatura publică de specialitate sunt disponibile opt studii relevante cu contraceptive de urgență care conțin LNG.

În cursul prezentării datelor, a fost furnizată o analiză a trei studii realizate de OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998¹ și 2002²; Dada *et al.*, 2010³), precum și o analiză privind alte două studii (Creinin *et al.*, 2006⁴; Glasier *et al.*, 2010⁵).

Celelalte studii au fost prezentate sub forma literaturii de specialitate publicate.

Datele obținute din studiile clinice care au evaluat efectul greutății corporale/IMC mare asupra eficacității contraceptivului sunt limitate și neconcludente. În metaanaliza care a inclus cele trei studii realizate de OMS, care au inclus în principal femeii din rasa africană și din rasa asiatică, nu a fost

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.

observată nicio tendință de reducere a eficacității odată cu creșterea greutateii corporale/IMC (Tabelul 1). În schimb, în cele două studii comparative realizate de Creinin și colegii (2006) și de Glasier și colegii (2010), care au inclus în principal femeii din rasa caucaziană, a fost observată o eficacitate contraceptivă redusă odată cu creșterea greutateii corporale sau a IMC (Tabelul 2). Ambele metaanalize au exclus administrarea realizată mai târziu de 72 de ore după actul sexual neprotejat (adică utilizarea LNG în afara indicațiilor terapeutice) și femeile care au avut acte sexuale neprotejate ulterior.

Tabelul 1: Metaanaliza celor trei studii realizate de OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 și 2002; Dada *et al.*, 2010)

| IMC (kg/m ²) | Subponderale 0-18,5 | Greutate normală 18,5-25 | Supraponderale 25-30 | Obeze ≥ 30 |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| N total | 600 | 3 952 | 1 051 | 256 |
| N sarcini | 11 | 39 | 6 | 3 |
| Rata sarcinilor | 1,83% | 0,99% | 0,57% | 1,17% |
| Interval de încredere | 0,92 – 3,26 | 0,70 – 1,35 | 0,21 – 1,24 | 0,24 – 3,39 |

Tabelul 2: Metaanaliza studiilor realizate de Creinin *et al.*, 2006 și Glasier *et al.*, 2010

| IMC (kg/m ²) | Subponderale 0-18,5 | Greutate normală 18,5-25 | Supraponderale 25-30 | Obeze ≥ 30 |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| N total | 64 | 933 | 339 | 212 |
| N sarcini | 1 | 9 | 8 | 11 |
| Rata sarcinilor | 1,56% | 0,96% | 2,36% | 5,19% |
| Interval de încredere | 0,04 – 8,40 | 0,44 – 1,82 | 1,02 – 4,60 | 2,62 – 9,09 |

În prezent, datele sunt prea limitate și, prin urmare, insuficient de exacte pentru a concluziona cu certitudine dacă eficacitatea este influențată negativ de creșterea greutateii corporale și a IMC; de exemplu, pentru categoria obeze (IMC ≥ 30) au fost raportate trei sarcini în prima analiză și 11 sarcini în a doua. Nu se cunoaște explicația pentru rezultatele contradictorii din cele două metaanalize. Pe ansamblu, datele actuale nu sunt considerate suficient de robuste pentru a susține recomandarea existentă de reducere a eficacității la femeile cu greutatea corporală mai mare de 75 kg și ineficacitatea la femeile cu greutatea corporală mai mare de 80 kg, astfel cum este inclusă în prezent în informațiile referitoare la produs ale unuia din medicamentele contraceptive de urgență care conțin LNG (Norlevo).

Impactul asupra fertilității femeii și al capacității contraceptivelor de urgență de a preveni sarcina este afectat de o serie de factori diferiți, de exemplu, momentul administrării în raport cu actul sexual, probabilitatea de concepție, acte sexuale neprotejate ulterioare, vârsta, rasa, infecții anterioare ale tractului genital, fertilitatea masculină etc. Acest lucru este reflectat în intervalul larg de valori ale fracției de evitare din diferite studii. Prin urmare, chiar dacă datele din unele studii sugerează o capacitate mai scăzută a contraceptivelor de urgență care conțin LNG în prevenirea sarcinilor la femeile cu o greutate/IMC mai mare, acesta este numai unul din factorii care influențează efectul și este dificil de definit o anumită valoare de prag pentru greutate/IMC la care să nu fie prezent niciun efect.

În general, pentru contraceptivele de urgență care conțin LNG s-a concluzionat că datele privind efectul greutateii corporale/IMC mare asupra eficacității contraceptivului sunt limitate.

CHMP a propus introducerea unui avertisment la punctul 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) ca fiind o măsură adecvată și uzuală de reducere la minimum a riscului care să reflecte faptul că datele privind o posibilă reducere a eficacității la femeile cu o greutate corporală/IMC mare sunt limitate și neconcludente. În plus, datele celor două metaanalize trebuie să fie reflectate la punctul 5.1 din RCP. De asemenea, aceste informații trebuie să fie reflectate în prospect. Suplimentar, întrucât datele disponibile nu susțin cu certitudine concluzia că efectul contraceptiv al acestora este redus la femeile cu greutate corporală mare, în acest moment nu se recomandă nicio ajustare a dozei și trebuie eliminată orice informație existentă deja la punctul 4.2 din RCP care face referire la efect și la greutatea corporală.

Ulipristal acetat (UPA)

Ulipristal acetat (UPA) (30 mg) (ellaOne) este un modulator al receptorilor pentru progesteron, cu administrare pe cale orală, obținut prin sinteză, care acționează prin legarea cu afinitate mare de receptorul uman pentru progesteron. Produsul este indicat pentru contracepția de urgență în interval de 120 de ore (5 zile) de la contactul sexual neprotejat sau de la eșecul măsurii contraceptive. UPA a fost aprobat în 73 de țări din întreaga lume și se comercializează de cinci ani.

Datele utilizate în analizele efectului UPA în raport cu greutatea/IMC se bazează parțial pe aceleași două studii menționate anterior pentru LNG și pe un alt studiu randomizat controlat (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), precum și pe un studiu deschis (HRA2914-509). Au fost realizate analize similare. În grupul UPA a fost observată o tendință de creștere a numărului de sarcini odată cu creșterea greutatei sau a IMC. Totuși, analizele se bazează pe un număr limitat de femei, în special din categoriile cu cele mai mari greutăți corporale/IMC, care au rezultat ulterior în limite de încredere 95% foarte largi și suprapuse.

Deși analizele datelor din trei studii randomizate controlate, în cadrul cărora 2 098 de femei au primit UPA, indică un efect scăzut al greutatei corporale sau IMC asupra ratelor sarcinilor, studiul deschis (n=1 241) nu a indicat un astfel de efect. Din aceste date nu reiese o indicație clară a unui efect al greutatei sau IMC asupra eficacității în general sau în mod specific în rândul femeilor supraponderale sau obeze.

În prezent, datele sunt prea limitate și, prin urmare, insuficient de exacte pentru a concluziona cu certitudine dacă eficacitatea este influențată negativ de creșterea greutatei corporale și a IMC.

Tabelul 3: Metaanaliza celor patru studii clinice realizate cu UPA

| IMC (kg/m²) | Subponderale 0-18,5 | Greutate normală 18,5-25 | Supraponderale 25-30 | Obeze 30 - |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------|
| N total | 128 | 1 866 | 699 | 467 |
| N sarcini | 0 | 23 | 9 | 12 |
| Rata sarcinilor | 0,00% | 1,23% | 1,29% | 2,57% |
| Interval de încredere 95% | 0,00 – 2,84 | 0,78 – 1,84 | 0,59 – 2,43 | 1,34 - 4,45 |

CHMP a concluzionat că introducerea unui avertisment la punctul 4.4 din RCP este adecvată pentru a indica faptul că datele privind o posibilă reducere a eficacității la femeile cu o greutate corporală/IMC mare sunt limitate și neconcludente și că la toate femeile contracepția de urgență trebuie luată cât mai

curând posibil după un act sexual neprotejat, indiferent de greutatea corporală sau IMC al femeii. Suplimentar, datele metaanalizei trebuie prezentate la punctul 5.1 din RCP.

De asemenea, informațiile din RCP trebuie să fie reflectate în prospect.

În plus, CHMP consideră că realizarea unui studiu farmacodinamic/farmacocinetic poate furniza unele informații care pot ajuta la caracterizarea suplimentară a riscului de scădere a eficacității la femeile cu greutate corporală/IMC mare și de inhibare a ovulației. Având în vedere necesitatea de a caracteriza suplimentar acest risc, titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li se recomandă să investigheze pe viitor efectul farmacodinamic al LNG (inhibarea ovulației) la femeile obeze.

Concluzie generală

În general, pentru contraceptivele de urgență care conțin LNG s-a concluzionat că datele privind efectul greutății corporale/IMC mare asupra eficacității contraceptivului sunt limitate și contradictorii. În cele trei studii realizate de OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 și 2002; Dada *et al.*, 2010) nu a fost observată o tendință de reducere a eficacității odată cu creșterea greutății corporale/IMC, cu toate că în celelalte două studii (Creinin *et al.*, 2006 și Glasier *et al.*, 2010) a fost observată o eficacitate contraceptivă redusă odată cu creșterea greutății corporale sau a IMC. Ambele metaanalize au exclus utilizarea în afara indicațiilor terapeutice a contraceptivelor de urgență care conțin LNG, adică administrarea realizată mai târziu de 72 de ore după actul sexual neprotejat, și femeile care au avut acte sexuale neprotejate ulterior.

Pentru produsele contraceptive de urgență care conțin UPA (ellaOne) s-a concluzionat că datele limitate și neconcludente sugerează că este posibil ca eficacitatea UPA să fie redusă odată cu creșterea greutății corporale la femei. Suplimentar, la toate femeile contracepția de urgență trebuie luată cât mai curând posibil după un act sexual neprotejat.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA rămâne pozitiv pentru toate femeile, indiferent de greutatea corporală/IMC, sub rezerva avertismentelor și modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Motivele modificării condițiilor autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA.
- Comitetul a evaluat toate datele obținute din studiile clinice, literatura de specialitate publicată, experiența ulterioară introducerii pe piață, inclusiv răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, privind eficacitatea medicamentelor contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA, în special în ceea ce privește un posibil efect al greutății/IMC mare al femeilor.
- CHMP a concluzionat că datele disponibile sunt limitate și nu susțin o concluzie clară că greutatea corporală reduce eficacitatea medicamentelor contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA. Datele disponibile trebuie incluse în informațiile referitoare la produs, însă în acest moment nu sunt recomandate restricții de utilizare pe baza greutății corporale/IMC.
- Ținând cont de datele disponibile în prezent, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA este favorabil sub

rezerva avertismentelor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs. În special, datele limitate, dar neconcludente sugerează că este posibil ca eficacitatea acestor medicamente să fie redusă odată cu creșterea greutateii corporale la femei.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele contraceptive de urgență care conțin LNG sau UPA rămâne pozitiv, sub rezerva avertismentelor și modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.