

Studi clinici su Enciela®

(Gestodene 60µg/24h + Etinilestradiolo 13µg/24h)

Efficacia contraccettiva e controllo del ciclo¹

L'efficacia contraccettiva e i paraetri relativi al controllo del ciclo di Enciela® sono stati valutati in uno studio di fase 3 condotto a livello internazionale in 7 Paesi, tra cui l'Italia, e pubblicato nel 2014¹ sulla rivista *Reproductive Sciences*.

Si tratta di uno studio multicentrico di fase 3, in aperto, a gruppi paralleli, condotto in 60 centri di 7 Paesi (Germania, Italia, Francia, Spagna, Cile, Messico, Australia) su 1631 donne in età fertile (18-35 anni; 18-30 anni in caso di donne fumatrici).

Obiettivi dello studio

- Il principale obiettivo dello studio era di valutare l'efficacia contraccettiva del patch contraccettivo contenente 0,55mg di Etinilestradiolo (EE) e 2,1mg di Gestodene (GSD) equivalente a un contraccettivo orale combinato contenente 0,02mg di EE e 0,06mg di GSD.
- Obiettivi secondari dello studio erano di valutare il profilo di sanguinamento, il controllo del ciclo, il grado di *compliance* e il profilo di sicurezza del patch contraccettivo.

Metodologia

Tutte le donne hanno ricevuto il patch contraccettivo EE/GSD per 13 cicli della durata di 21 giorni (un patch alla settimana per 3 settimane), seguiti da un intervallo di sospensione di 7 giorni.

- Efficacia: la principale variabile per la misurazione dell'efficacia contraccettiva era rappresentata dal verificarsi di gravidanze indesiderate durante il periodo di studio, fino a 7 giorni dopo la rimozione dell'ultimo patch (misurazione secondo l'Indice di Pearl = numero di gravidanze per 100 donne/anno di utilizzo). Variabili di efficacia secondarie erano rappresentate dal numero di giorni con sanguinamento all'interno di 4 periodi di riferimento di 90 giorni ciascuno, e dal profilo di sanguinamento e controllo del ciclo durante 1 anno di trattamento (13 cicli della durata di 28 giorni ciascuno), riportati dalle partecipanti sui diari personali.
- Sicurezza: il profilo di sicurezza è stato valutato attraverso il monitoraggio di eventi avversi, visite ginecologiche, controllo del peso, striscio cervicale, test di gravidanza.
- Compliance: la *compliance* è stata valutata sulla base della compilazione di schede giornaliera.

Risultati dello studio

- L'Indice di Pearl nella popolazione totale dello studio dopo 7 giorni dalla rimozione dell'ultimo patch è risultato di 1.19 (non corretto) e 0.81 (corretto) rispettivamente. In riferimento alla sola popolazione europea, l'Indice di Pearl non corretto è invece risultato di 0.76 e l'Indice di Pearl corretto di 0.40.
- Percentuale di donne con episodi di sanguinamento programmato tra il 90.8% (ciclo 1) e il 97.6% (ciclo 11). L'intensità degli episodi è rimasta stabile nel corso dello studio.

- Percentuale di donne con episodi di sanguinamento/spotting intermestruale diminuita nel tempo dall'11,4 al 6,8%. L'intensità degli episodi di sanguinamento è rimasta stabile nel corso dello studio.
- Elevata compliance all'utilizzo del patch (media = 97.9%, mediana = 100%).
- Elevata adesione del patch: il completo distacco del patch si è verificato nel 5.7% dei casi.
- Il patch ha un buon profilo di sicurezza e risulta ben tollerato. I principali eventi avversi registrati sono stati mal di testa (9.5%) e reazioni cutanee sull'area di applicazione (8.5%).

In definitiva, i risultati dello studio dimostrano che il patch EE/GSD ha un'elevata efficacia contraccettiva e presenta un buon controllo del ciclo. Il patch è inoltre ben tollerato e presenta un'elevata *compliance*.

Profilo di sanguinamento e controllo del ciclo²

Il profilo di sanguinamento e il controllo del ciclo di Enciela® sono stati valutati in uno studio di fase 3 condotto negli Stati Uniti e pubblicato nel 2015² sulla rivista *Contraception*.

Si tratta di uno studio randomizzato di fase 3, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico condotto in 28 centri degli Stati Uniti su 346 donne in età fertile (18-45 anni; 18-35 anni in caso di donne fumatrici) disposte ad utilizzare un contraccettivo ormonale.

Obiettivi dello studio

- Il principale obiettivo dello studio era di valutare il profilo di sanguinamento e il controllo del ciclo del patch contraccettivo contenente 0,55mg di Etinilestradiolo (EE) e 2,1mg di Gestodene (GSD) vs un contraccettivo orale combinato contenente 0,2mg di EE e 0,1mg di Levonorgestrel (LNG).
- Obiettivi secondari dello studio erano di dimostrare l'efficacia e il profilo di sicurezza del patch contraccettivo, nonché il grado di *compliance* e la valutazione del patch da parte delle donne utilizzatrici.

Metodologia

Le donne sono state randomizzate a ricevere per ciascuno dei 28 giorni del ciclo:

- 0,55mg EE e 2,1mg GSD (patch contraccettivo) + placebo (pillola)
- 0,2mg EE e 0,1mg LNG (pillola contraccettiva) + placebo (patch)

Il patch (contraccettivo e placebo) è stato applicato nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo indifferentemente sull'esterno del braccio, sull'addome o sui glutei. Nella quarta settimana non è stato applicato nessun patch. Parallelamente, le donne hanno assunto la pillola (contraccettiva e placebo) per un periodo di 21 giorni, nel medesimo orario (+/- 2h), seguito da un intervallo di sospensione di 7 giorni.

Il controllo del ciclo è stato valutato nell'arco di due periodi della durata di 90 giorni.

L'analisi (sanguinamento, controllo del ciclo e *compliance*) è stata effettuata sulla base delle valutazioni personali fornite dalle donne arruolate.

- **Efficacia:** il profilo di sanguinamento è stato valutato in termini di emorragia da sospensione (programmata) e sanguinamento intermestruale (non programmato) in ciascuno dei due periodi di 90 giorni (valutazione personale su una scala di valori: 'nessuno' – 'leggero' – 'normale' – 'abbondante').
- **Sicurezza:** il profilo di sicurezza è stato valutato attraverso il monitoraggio di eventi avversi, visite ginecologiche, analisi di laboratorio, striscio cervicale.
- **Compliance:** la *compliance* e l'adesione del patch sono state valutate sulla base delle informazioni riportate dalle partecipanti sui diari personali.

Risultati dello studio

- Buon livello medio di *compliance* in entrambi i gruppi: 97,9% nel gruppo che ha utilizzato il patch contraccettivo, 99,8% nel gruppo che ha assunto la pillola contraccettiva.
- Gli episodi di sanguinamento atteso si sono verificati in entrambi i gruppi in elevate % per tutto il periodo di trattamento ($p > .05$). La lunghezza media di questi episodi è stata di 5 giorni per tutti i cicli in entrambi i gruppi.
- Un numero simile di donne, in entrambi i gruppi di trattamento, ha manifestato episodi di sanguinamento intermestruale/spotting ($p > .05$).
- Nessuna gravidanza indesiderata durante il periodo di studio, fino a 7 e a 14 giorni dopo l'ultimo giorno di utilizzo del contraccettivo.
- Percentuale di donne che ha manifestato effetti collaterali equiparabile tra i due gruppi patch EE/GSD e pillola contraccettiva.

Bibliografia

- ¹ Wiegratz I et al, *Effect of a Low-Dose Contraceptive Patch on Efficacy, Bleeding Pattern and Safety: A 1-Year, Multicenter, Open-label, Uncontrolled Study*. Reproductive Sciences 2014, Vol. 21 (12) 1518-1525.
- ² Merz M et al, *Bleeding pattern and cycle control of a low-dose transdermal contraceptive patch compared with a combined oral contraceptive: a randomized study*. Contraception 91 (2015) 113-120.