

Moderatori: S. Fanti – C. Martelossi

# Nuove opportunità in contraccezione: l'associazione EE e GSD per via transdermica

**Anna Maria PAOLETTI**

Clinica Ginecologica Ostetrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia  
Dipartimento Assistenziale Integrato (DAI) Materno Infantile



Università degli Studi di Cagliari



Azienda Ospedaliero Universitaria Cagliari (AOUCA)

*Alta Specializzazione nell'Assistenza Clinica e Chirurgica*

Policlinico Universitario Duilio Casula

FERRARA 07.10.2016  
**OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2016**  
Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara

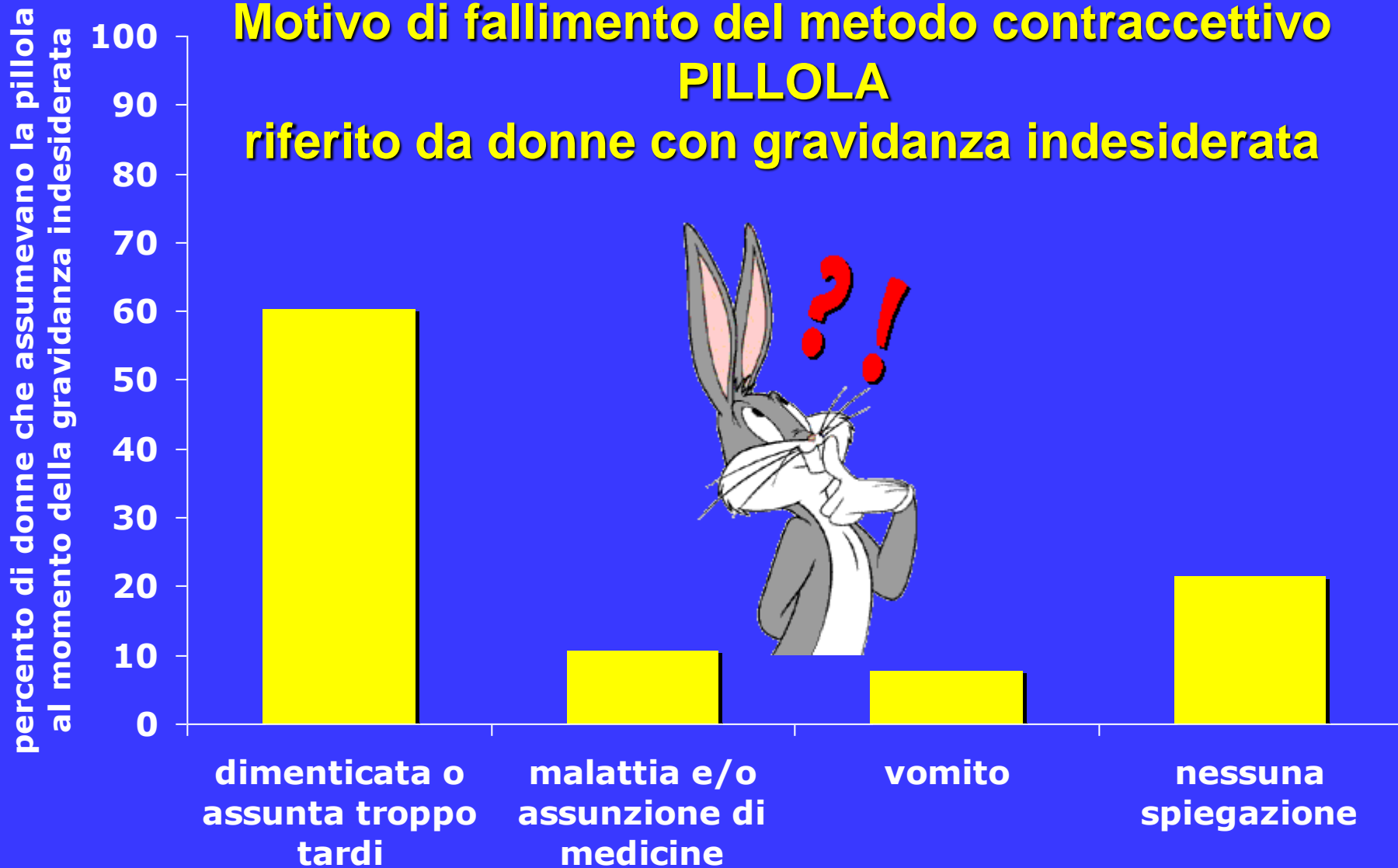


SALA IMBARCADERO  
CASTELLO ESTENSE

**Perchè una via di somministrazione  
diversa da quella orale per i  
contraccettivi ormonali ?**

- **Difficile ricordare  
l'assunzione  
giornaliera della  
«pillola»**

# Motivo di fallimento del metodo contraccettivo PILLOLA riferito da donne con gravidanza indesiderata



*Bajos N et al, Hum Reprod 2003*

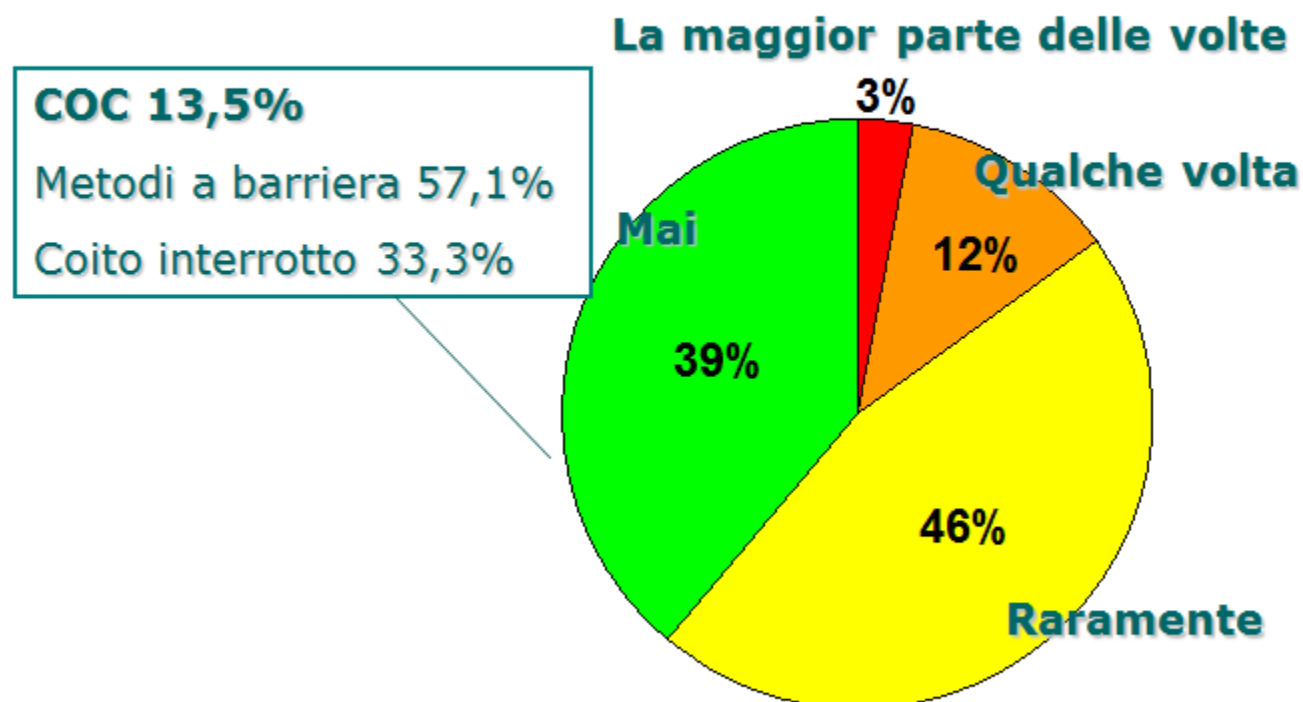
Research article

Open Access

**Satisfaction and compliance in hormonal contraception: the result of a multicentre clinical study on women's experience with the ethinylestradiol/norelgestromin contraceptive patch in Italy**

Pier Giorgio Crosignani<sup>1</sup>, Carmine Nappi<sup>2</sup>, Salvatore Ronsini<sup>3</sup>,  
Vincenzina Bruni<sup>4</sup>, Silvia Marelli<sup>5</sup>, Davide Sonnino<sup>5</sup> and The Italian EVRA  
Contrast Study Group<sup>6</sup>

## Basale - Con quale frequenza dimentica di usare l'attuale metodo contraccettivo?



*"2,5% delle utenti COC dimentica la pillola la maggior parte delle volte, l'11% la dimentica qualche volta ed il 73% poche volte"*



# PERCENTUALE DI GRAVIDANZE INDESIDERATE ENTRO IL PRIMO ANNO D'USO DEL METODO CONTRACCETTIVO

METODO	Uso comune	Uso corretto
<b>CO</b>	<b>5%</b>	<b>0-1%</b>
SOLO PROGESTINICO	5%	0-5%
<b>PROGESTINICO DEPOT</b>	<b>0-3%</b>	<b>0-3%</b>
<b>IMPIANTI SUBDERMICI</b>	<b>0-0.05%</b>	<b>0-0.05%</b>
IUD (COPPER T)	0-8%	0-6%
SISTEMA INTRAUTERINO (PROGESTERONE T)	0-2%	0.1-5%
<b>SISTEMA INTRAUTERINO (LNG20)</b>	<b>0.1%</b>	<b>0.1%</b>
<b>CONDOM MASCHILE</b>	<b>14%</b>	<b>3%</b>
CONDOM FEMMINILE	21%	5%
DIAFRAMMA	20%	6%
ASTINENZA PERIODICA (CALENDARIO)		9%
ASTINENZA PERIODICA (INDIVIDUAZIONE OVULAZIONE)		3%
ASTINENZA PERIODICA (TEMPERATURA BASALE)		2%
ASTINENZA PERIODICA (POSTOVULAZIONE)		1%
<b>STERILIZZAZIONE FEMMINILE</b>	<b>0-5%</b>	<b>0-5%</b>

m  
o  
d.  
d  
a  
K  
u  
b  
b  
a  
a  
e  
t  
a  
l,  
L  
a  
n  
c  
e  
t  
2  
0  
0  
0

# CEROTTO

Liberazione dei  
principi attivi



Strato  
Corneo

Diffusione  
nell'epidermide  
e nel derma

## SOMMINISTRAZIONE FARMACI PER VIA TRANSDERMICA

### ■ VANTAGGI

- RILASCIO CONTINUO
- NON PICCHI, MA DOSI COSTANTI
- PIU' LUNGO INTERVALLO DI TRATTAMENTO
- NO PRIMO PASSAGGIO EPATICO E DEGRADAZIONE ENZIMI GASTRO-INTESTINALI
- MIGLIORE ACCETTABILITA'
- VIA ALTERNATIVA PER SOGGETTI INABILI ALLA VIA ORALE
- EFFETTO TERMINA CON DISTACCO CEROTTO
- DOSE NON CONDIZIONATA DA VOMITO O DIARREA

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Schema 21 + 7																		1	2	3	4	5	6	7			

# **SOMMINISTRAZIONE FARMACI PER VIA TRANSDERMICA**

## **■ S V A N T A G G I**

- SOLO PICCOLE MOLECOLE LIPOFILE PASSANO ATTRAVERSO LA CUTE
- LE MOLECOLE DEVONO ESSERE POTENTI PERCHE' LE DIMENSIONI DEL CEROTTO LIMITANO I LIVELLI ASSORBIBILI
- NON CONSIGLIATO PER ALTE DOSI DEL FARMACO
- ADESIVITA' CONDIZIONATA DA TIPO DI CEROTTO E CONDIZIONI AMBIENTALI
- IRRITAZIONE DELLA CUTE E REAZIONI DI IPERSENSIBILITA'

# Il sistema contraccettivo transdermico EVRA: Applicazione del cerotto



Il patch: 20-cm<sup>2</sup> 3 strati, tra cui una pellicola da rimuovere per l'applicazione, uno strato adesivo medicato, e uno strato protettivo di poliestere esterno. Ogni cerotto deve essere applicato ad un'area unica, che potrebbe essere vicino al luogo dell'ultima patch. Le utenti possono fare il bagno e nuotare come al solito, ma non devono applicare oli, creme, cosmetici nella zona del patch.

## References:

Abrams LS et al. J Clin Pharmacol. 2001;41(11):1232-1237.

Abrams LS et al. J Clin Pharmacol. 2001;41(12):1301-1309.

Abrams LS et al. Contraception. 2001;64(5):287-294.

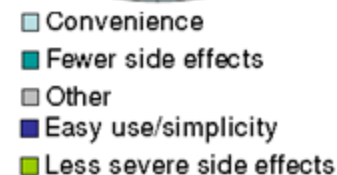
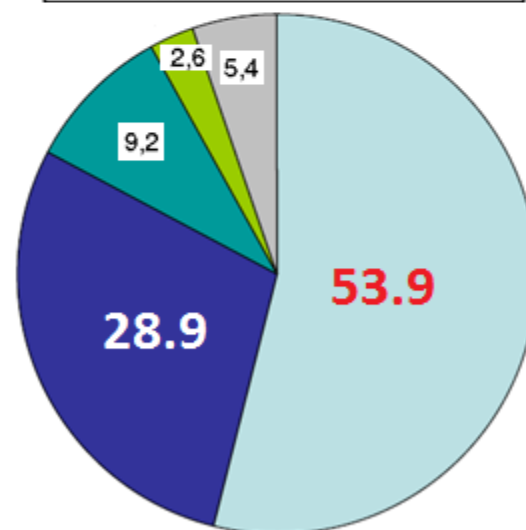
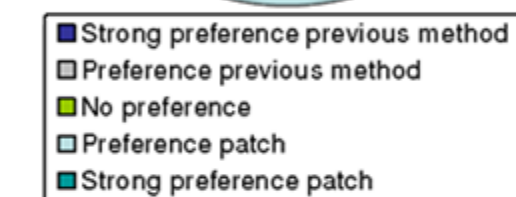
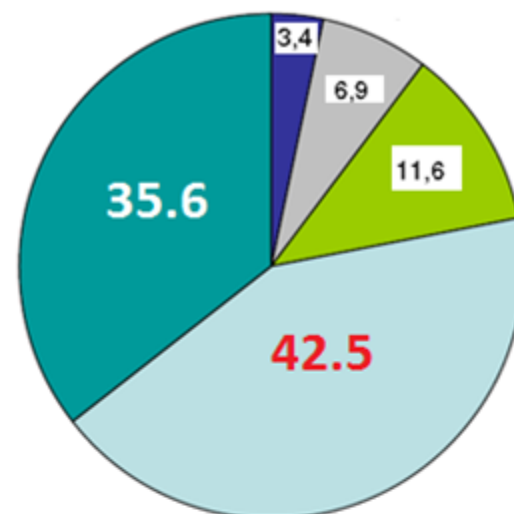
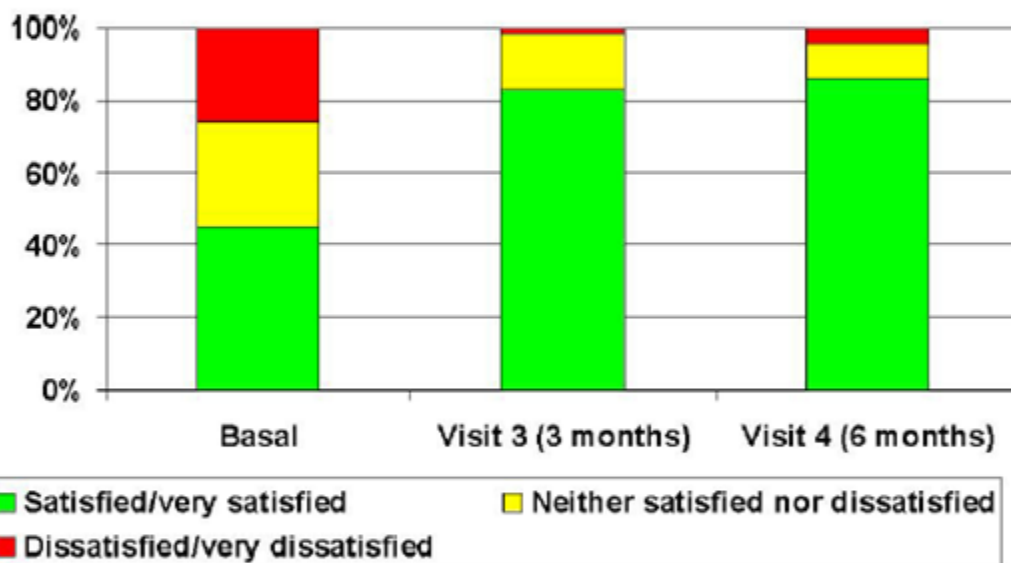
Creasy GW et al. Semin Reprod Med. 2001;19(4):373-380.

Research article

[Open Access](#)

**Satisfaction and compliance in hormonal contraception: the result of a multicentre clinical study on women's experience with the ethinylestradiol/norelgestromin contraceptive patch in Italy**

Pier Giorgio Crosignani<sup>1</sup>, Carmine Nappi<sup>2</sup>, Salvatore Ronsini<sup>3</sup>, Vincenzina Bruni<sup>\*4</sup>, Silvia Marelli<sup>5</sup>, Davide Sonnino<sup>5</sup> and The Italian EVRA Contrast Study Group<sup>6</sup>

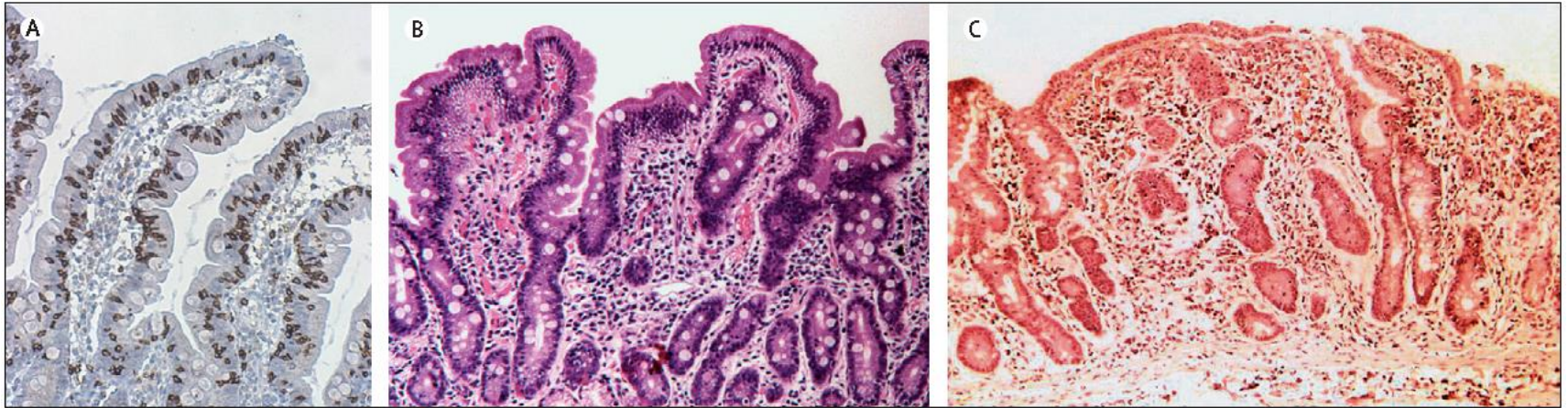


**Perchè una via di somministrazione  
diversa da quella orale per i  
contraccettivi ormonali ?**

- **Presenza di  
problematiche di  
assorbimento  
intestinale**



# MALATTIA CELIACA



**The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project.** Mustalahti K, et al e i membri dello studio Europeo sull'epidemiologia della celiachia. *Annals of Medicine* 2010; 42:587-95.-721

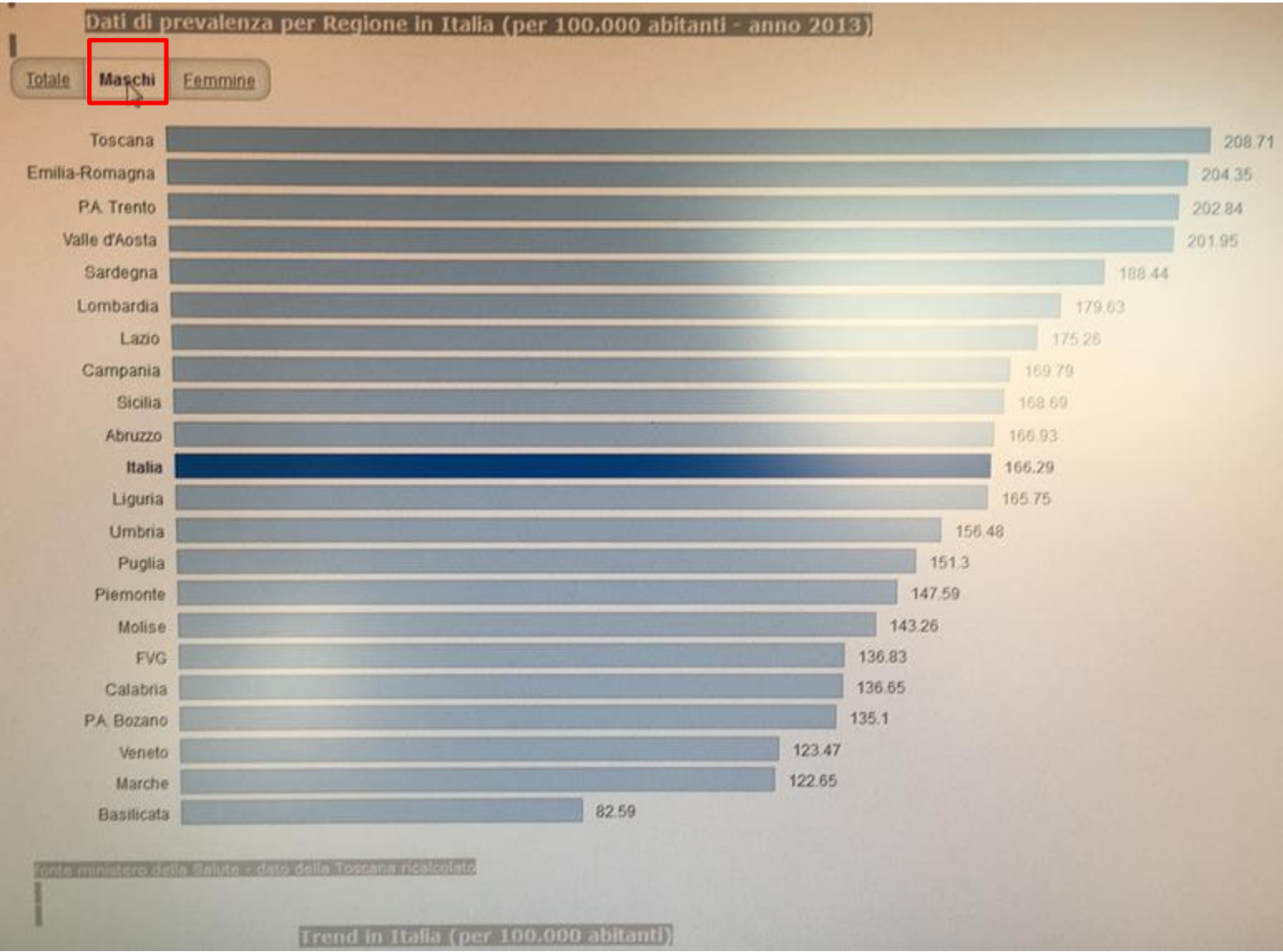
	FINLANDIA	GERMANIA	ITALIA	REGNO UNITO
Prevalenza celiachia bambini (%)	non valutata	non valutata	1,1	0,9
Prevalenza celiachia adulti (%)	2	0,2-0,3	0,7	1,5

# EPICENTRO Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità





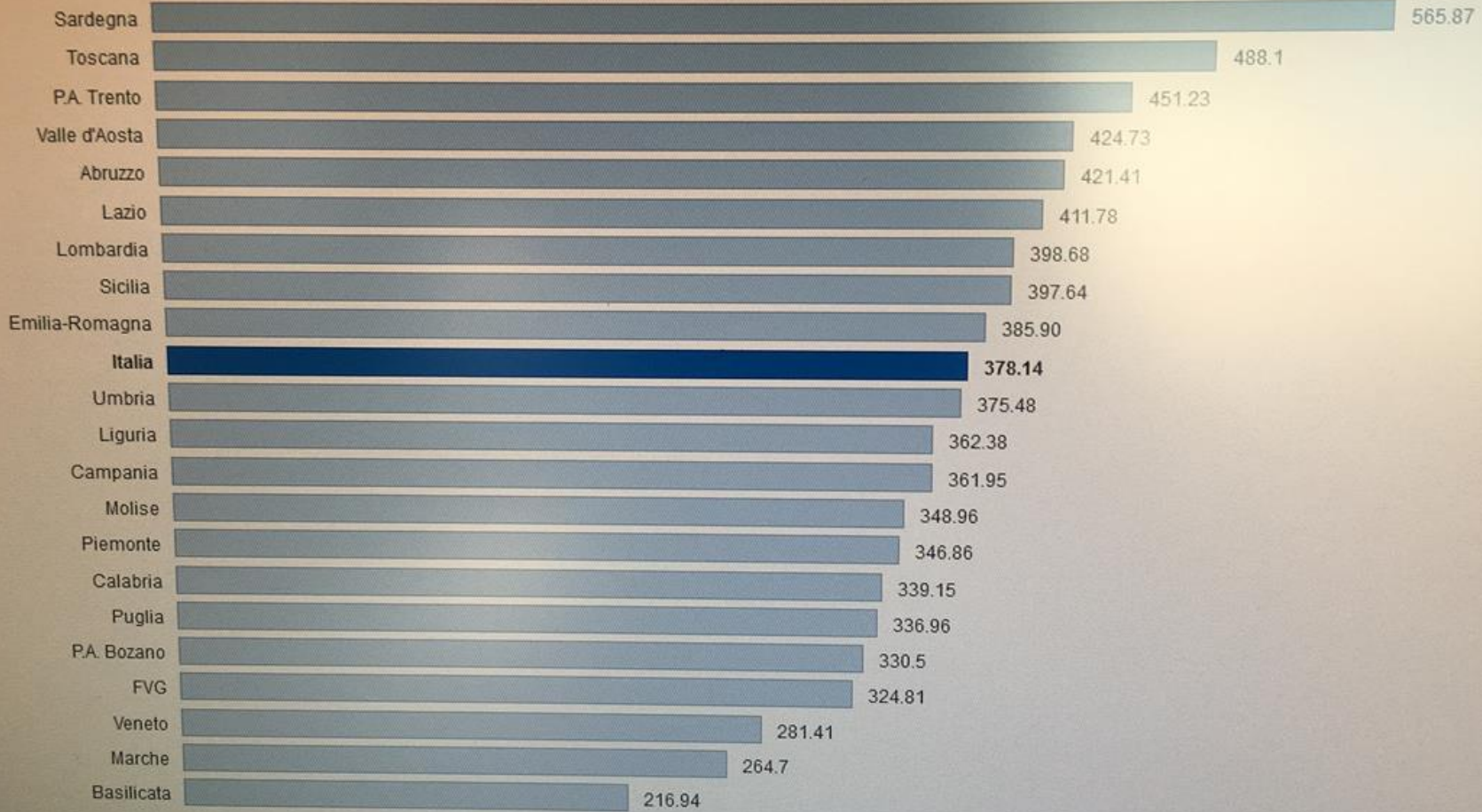
# EPICENTRO Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità



# EPICENTRO Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità

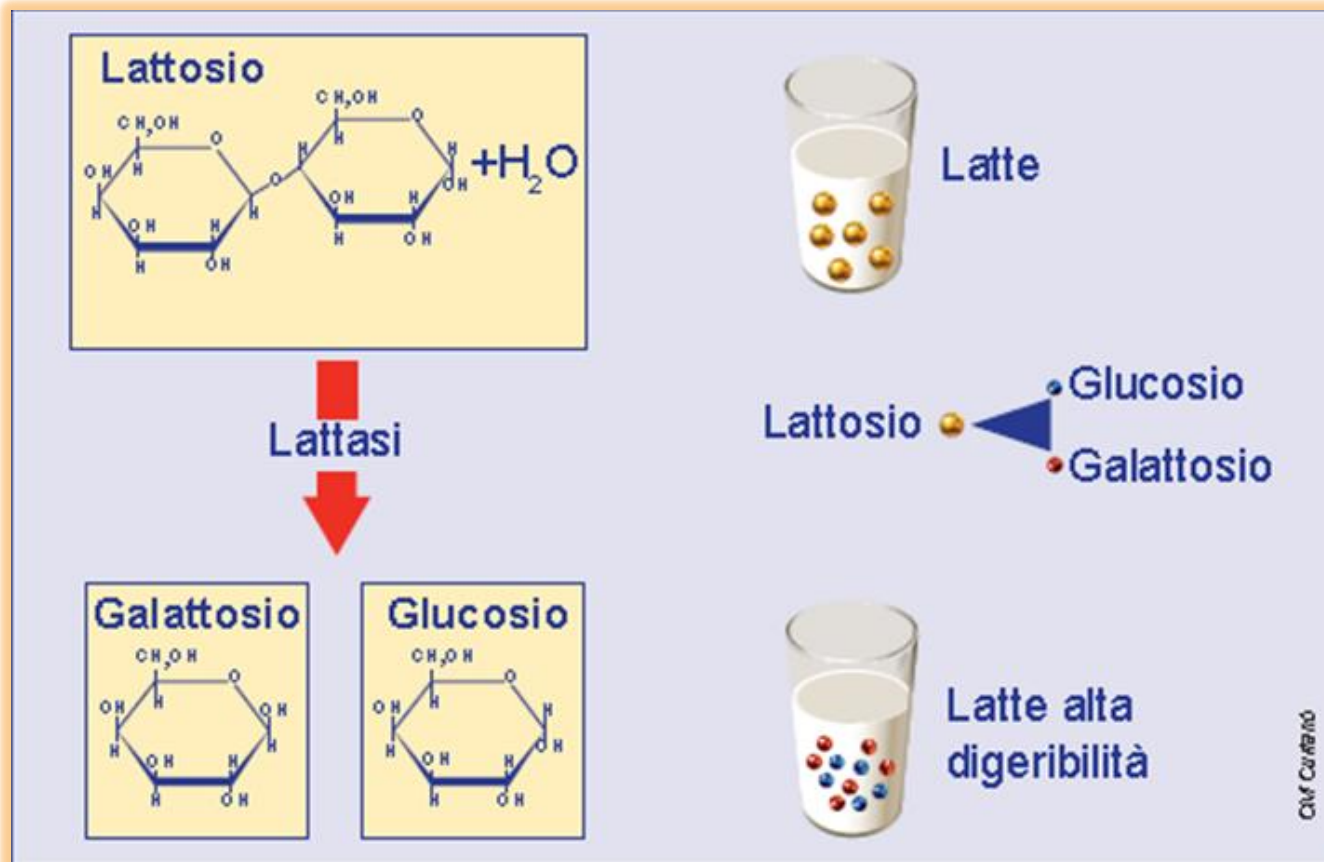
Dati di prevalenza per Regione in Italia (per 100.000 abitanti - anno 2013)

Totale Maschi **Femmine**



fonte ministero della Salute - dato della Toscana ricalcolato

**INTOLLERANZA AL LATTOSIO:** o più correttamente, maldigestione di lattosio, condizione caratterizzata da disturbi gastrointestinali che insorgono dopo l'ingestione di alimenti contenenti questo zucchero, per mancata produzione da parte delle cellule del duodeno dell'enzima lattasi che scinde il lattosio in glucosio e galattosio, affinché vengano assorbiti. Non è un'allergia: le eventuali allergie al latte sono infatti sostenute da particolari proteine contenute nello stesso.



  
**Dispense per la scuola**

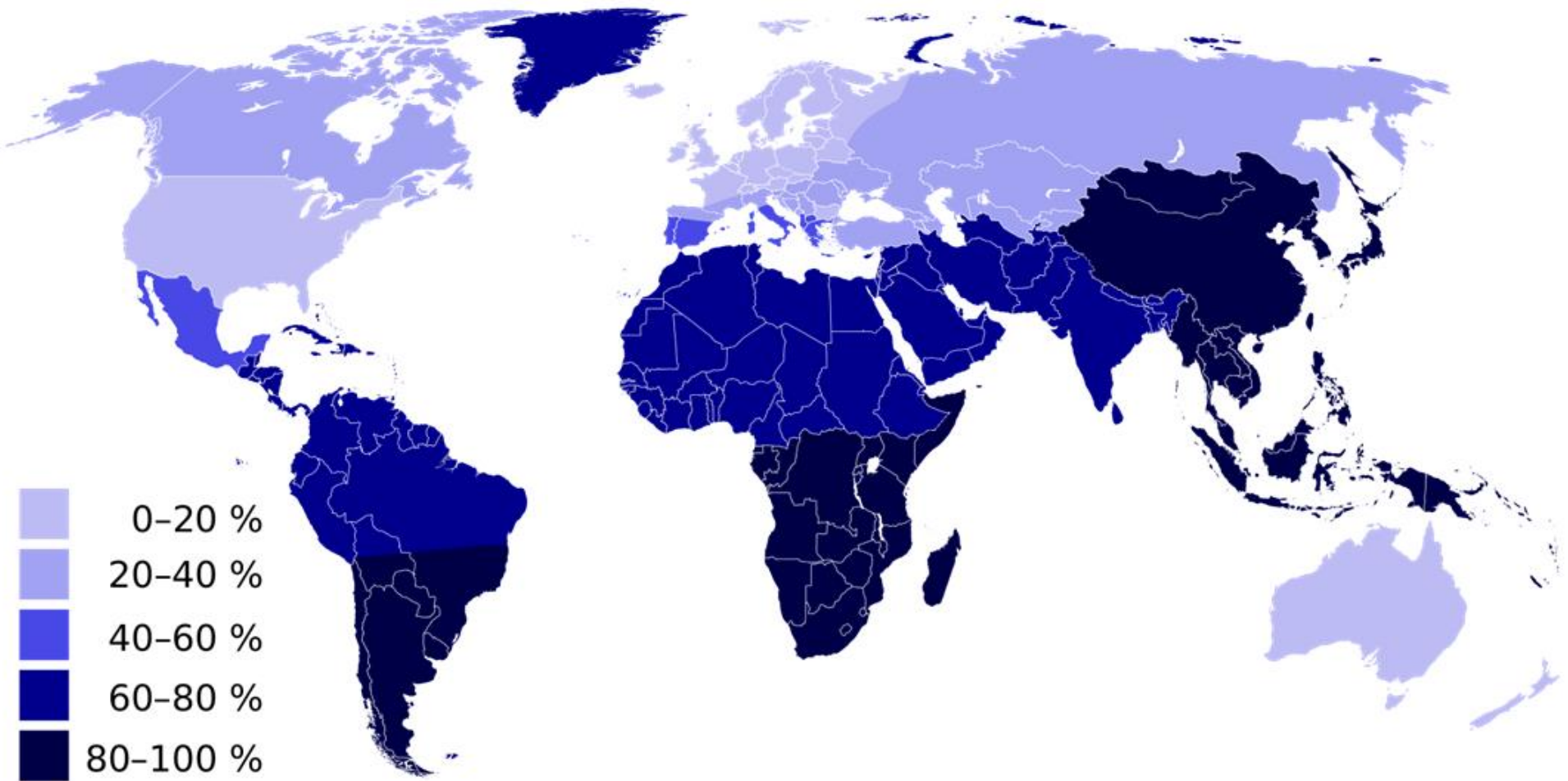
**Istituto Superiore di Sanità**  
Presidente: Enrico Garaci  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39-0649901  
Fax +39-0649387118

[www.iss.it](http://www.iss.it)



# Prevalenza della intolleranza al lattosio



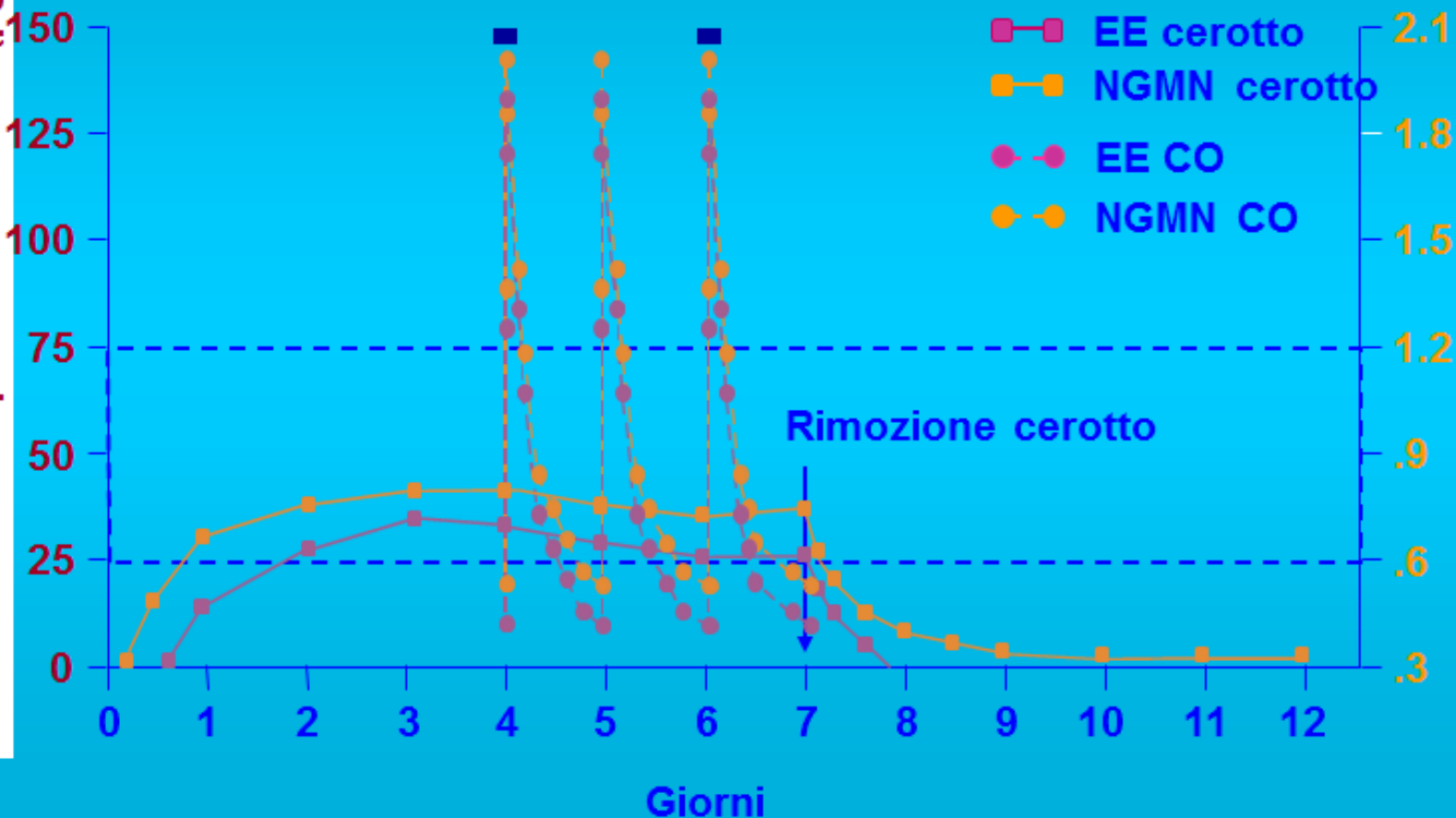


## CEROTTO EVRA

norelgestromina (NGMN) 6 mg + 600 mcg etinilestradiolo (EE)

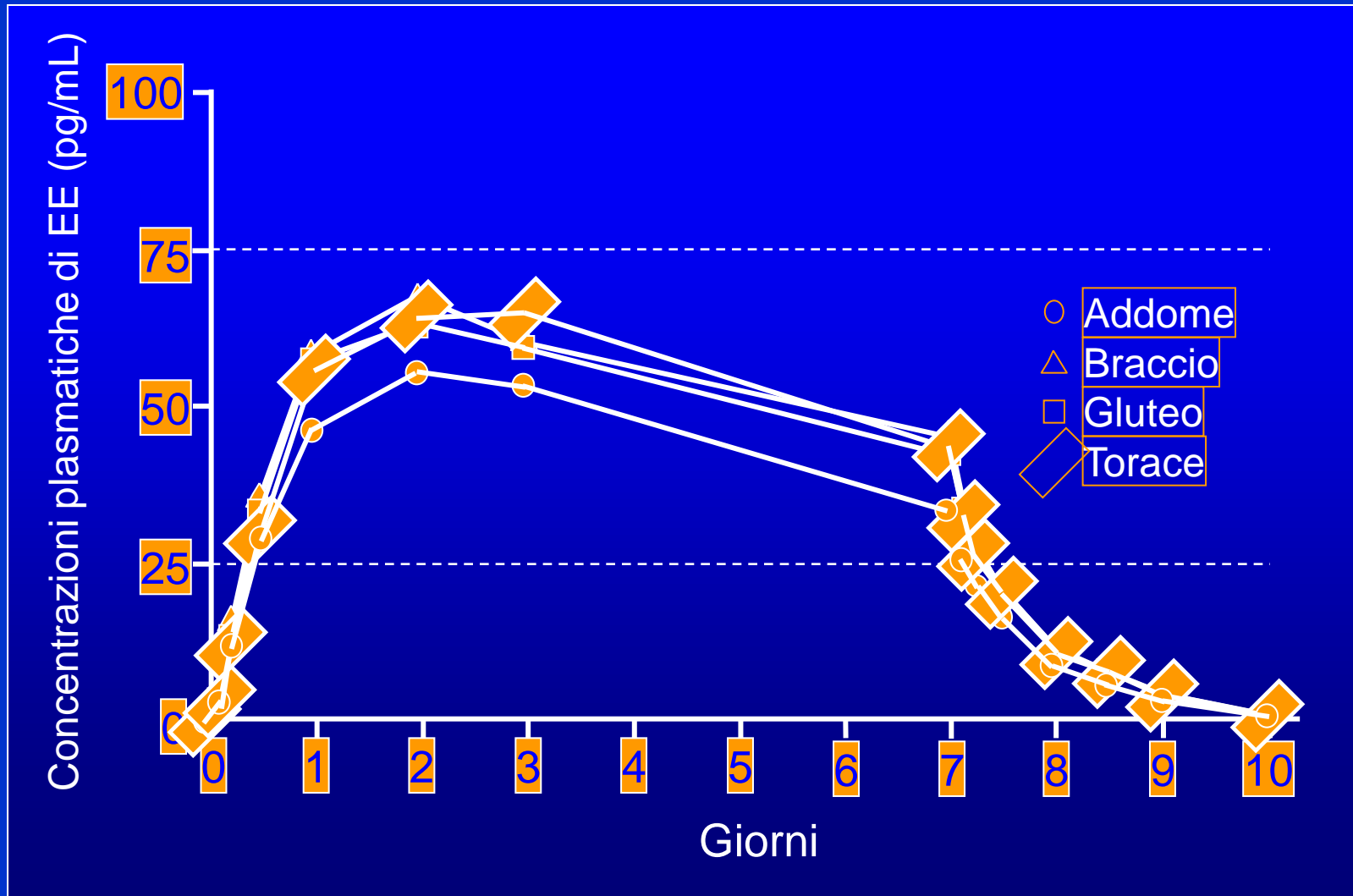
**Livelli plasmatici costanti e continui di EE e NGMN con EVRA vs contraccettivo orale**

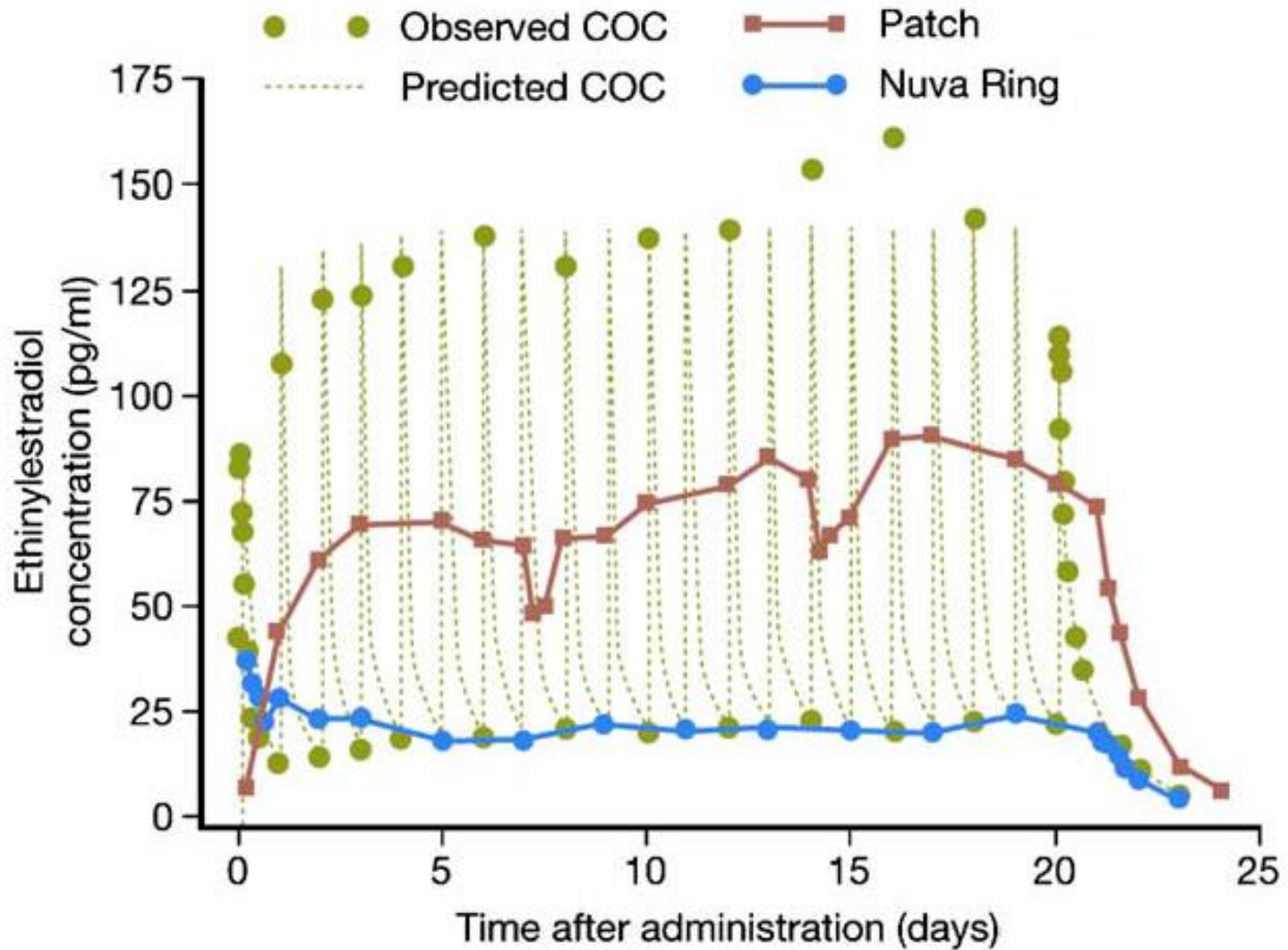
Concentrazione plasmatica di EE (pg/mL)



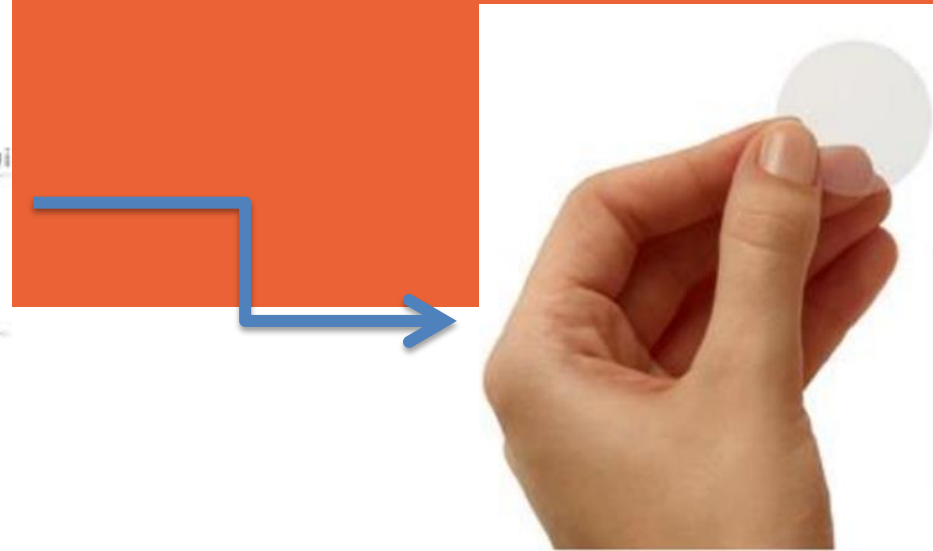
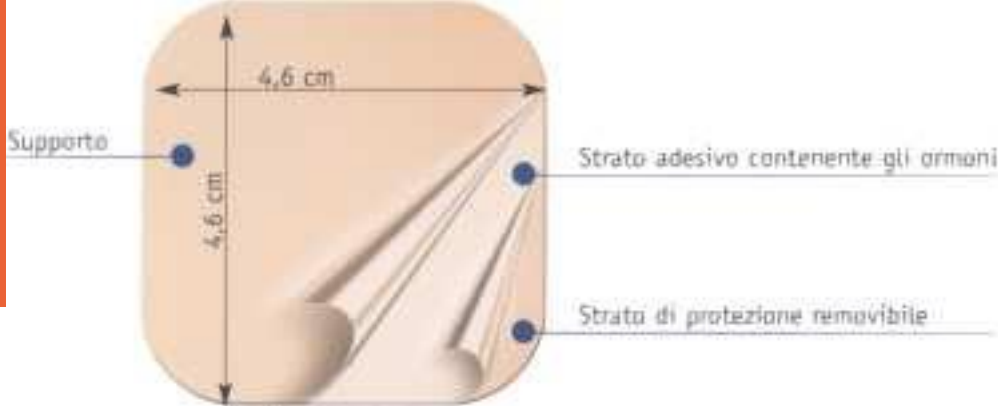
Concentrazione plasmatica di NGMN (ng/mL)

## Equivalenza dei siti di applicazione





van den Heuvel MW et al. Contraception. 2005;72:168-74.



**Quadrato,  
Non trasparente  
4.6 cm ogni lato.  
Costituito da tre  
strati**



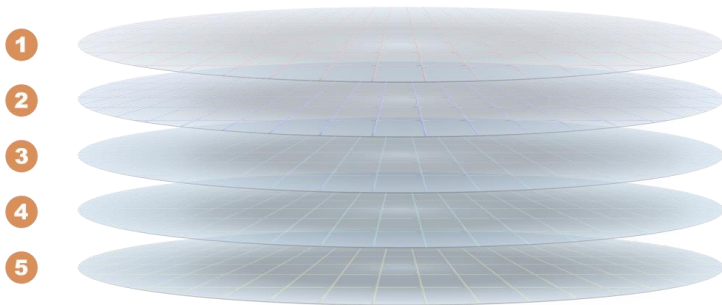
**Rotondo,  
trasparente,  
diametro 3,7 cm**





# Patch GSD/EE: struttura matrice

## Matrice di nuova tecnologia costituita da 5 strati



- 1. Rivestimento esterno in alluminio**
- 2. Strato adesivo**  
*Con strato assorbente UV per protezione dalla luce*
- 3. Strato intermedio**  
*Prevenzione della migrazione dei componenti*
- 4. Matrice adesiva**  
*Con polimero non polare (poliisobutilene) con limitata solubilità al Gestodene (non più del 3% del peso), contenente bassi dosaggi di EE e GSD*
- 5. Strato di rilascio**



# Patch GSD/EE: componenti e posologia

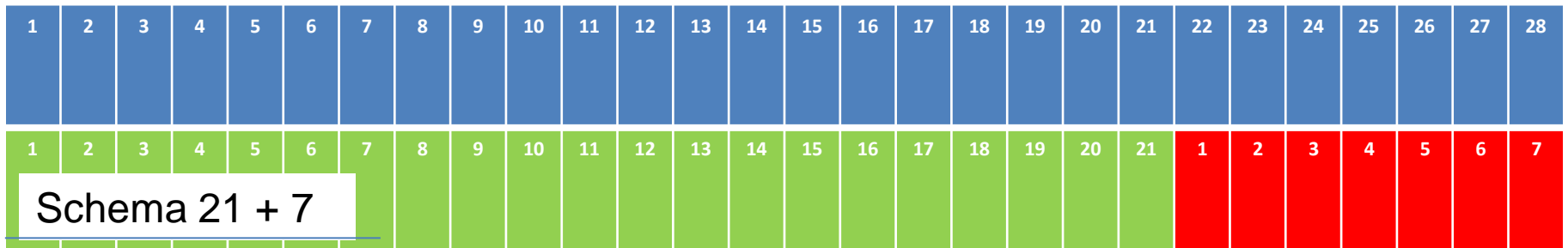
## 2.10 mg di gestodene (GSD) + 550 mcg di etinilestradiolo (EE)

60 µg GESTODENE/24 h

13 µg ETINILESTRADIOLO/24 h

Il patch viene usato in cicli di 28 giorni (4 settimane):

- per tre settimane consecutive (21 giorni) viene applicato un nuovo patch alla settimana e il patch usato viene rimosso
- nella quarta settimana non viene applicato alcun patch



**GESTODENE**

# GSD caratteristiche

Progestin	Progestogenic	Anti-gonadotropic	Anti-estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17 $\alpha$ -Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethiodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
<b>Gestoden</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Progestin	TFD (mg/Cycle)	OID (mg/Day)	ODP (mg/Day)
Progesterone	4200	300	
Medroxyprogesterone acetate	50		
Megestrol acetate	50		
Chlormadinone acetate	25	1.7	2.0
Cyproterone acetate	20	1.0	2.0
Dienogest	6	1.0	2.0-3.0
Tibolone		2.5	
Norethisterone	120	0.4	0.5
Norethisterone acetate	50	0.5	0.6
Norgestimate	7	0.2	0.25
Levonorgestrel	5	0.06	0.1-0.15
Desogestrel/3-keto-desogestrel	2	0.06	0.15
<b>Gestodene</b>	<b>3</b>	<b>0.04</b>	<b>0.06-0.075</b>
Drospirenone	50	2.0	3.0
Nomegestrol acetate	100	1.25	2.5
Promegestone	10	0.5	

TFD: transformation dose in women; OID: ovulation-inhibiting dose in women (without additional estrogen); ODP: oral dose contained in available preparations

- GSD appartiene alla famiglia dei derivati del 19-nortestosterone (similmente al norgestimato, LNG, DSG)
- GSD è uno dei più potenti progestinici utilizzati nella contraccezione ormonale
- GSD ha un'elevata efficacia endometriale come dimostrato da una bassa dose di trasformazione (TFD)
- Queste caratteristiche di GSD sono simili a quelle di LNG



# PHARMACOKINETICS

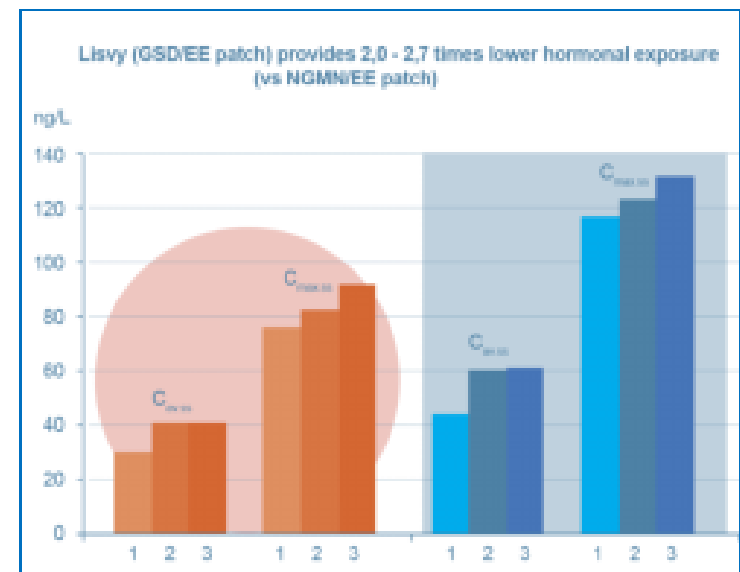
# Pharmacokinetics: GSD/EE patch vs NGMN/EE patch

**Multi-center, open-label, randomized, comparative phase III (incl. population PK) study**  
**N=200 GSD/EE patch    N=198 EVRA patch for 7 cycles**

Table 4. Geometric mean (CV %) PK parameters for EE after application of the EE/GSD patch and the EE/NGMN patch, by application site in study 2. Parameters were estimated using the population PK model EE for the third week of treatment cycle 3 (also representative of treatment cycles 1 and 7 because steady state was effectively achieved by week 3 in all treatment cycles).

Application site	Parameter	Unit	EE/GSD patch*	0.6 mg EE/6 mg NGMN patch	0.6 mg EE/6 mg NGMN patch: EE/GSD patch
Abdomen			n = 37	n = 33	
	AUC <sub>0-168,ss</sub>	ng×h/L	4,971 (26.1%)	12,739 (33.4%)	2.6
	C <sub>avg,ss</sub>	ng/L	29.6 (26.1%)	75.8 (33.4%)	2.6
	C <sub>max,ss</sub>	ng/L	43.7 (18.2%)	117 (23.0%)	2.7
Arm			n = 37	n = 41	
	AUC <sub>0-168,ss</sub>	ng×h/L	6,780 (30.8%)	13,839 (24.4%)	2.0
	C <sub>avg,ss</sub>	ng/L	40.4 (30.8%)	82.4 (24.4%)	2.0
	C <sub>max,ss</sub>	ng/L	60.4 (21.5%)	123 (16.9%)	2.0
Buttocks			n = 42	n = 53	
	AUC <sub>0-168,ss</sub>	ng×h/L	6,845 (28.2%)	15,335 (24.3%)	2.2
	C <sub>avg,ss</sub>	ng/L	40.7 (28.2%)	91.3 (24.3%)	2.2
	C <sub>max,ss</sub>	ng/L	60.7 (19.6%)	132 (17.3%)	2.2

\*EE/GSD patch: 0.55 mg EE/2.1 mg GSD. AUC<sub>0-168,ss</sub> = area under the concentration-time curve at steady state; C<sub>avg,ss</sub> = average serum concentration at steady state; C<sub>max,ss</sub> = maximum serum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; EE = ethinyl estradiol; GSD = gestodene; NGMN = norelgestromin; PK = pharmacokinetic.



**Average steady-state serum concentration, and maximum steady-state serum concentration for EE was 2.0 – 2.7-fold higher for the NGMN/EE patch vs. the GSD/EE patch**

# Confronto della AUC e Cmax di nuvaring vs evra vs COC con LNG e Enciela

## NuvaRing vs NGMN/EE patch vs LNG/EE COC EE serum concentrations over time

- Van den Heuvel MW: Single center, randomised, open-label, parallel-group trial; n=24, aged between 18-40 years
  - 21 days of treatment with a contraceptive vaginal ring releasing 15 µg EE and 120 µg ENG (NuvaRing®)
  - 3 consecutive 7-day applications of a contraceptive transdermal patch releasing 20 µg EE and 150 µg norelgestromin daily (EVRA®)
  - 21 days of treatment with the COC containing 30 µg of EE and 150 µg levonorgestrel.
- Hoffman B: open-label, randomized, intra-individual, crossover, phase I study, n=50

**ENCIELA**

Van den Heuvel MW 2005	NuvaRing (n=8)	Patch (n=6)	COC (n=8)
$C_{max}$ (pg/mL)	37.1 ± 5.1	105 ± 12.4	168 ± 29.5
$C_{av}$ (pg/mL)	21.1 ± 5.01	70.9 ± 11.0	43.5 ± 5.66
$t_{max}$ (h)	6.0 (6.0 - 11.8)	372.0 (240 - 456)	386 (337 - 434)
$t_{1/2}$ (h)	20.7 ± 4.1	20.2 ± 2.9	24.4 ± 7.0
$AUC_{0-21}$ (ng·h/mL)	10.6 ± 2.5	35.8 ± 5.5	21.9 ± 2.9
$AUC_{0-max}$ (ng·h/mL)	11.1 ± 2.7	37.5 ± 5.7	22.5 ± 2.9
$AUC_{0-∞}$ (ng·h/mL)	11.2 ± 2.7	37.7 ± 5.6	22.7 ± 2.8

Values are arithmetic means with standard deviations, except for  $t_{max}$ , which is presented as median values (with ranges).

Hoffman B 2014	Lisvy patch (n=22)
$C_{max}$ (pg/mL)	37.5 (24.4 %)
$C_{av}$ (pg/mL)	27.0 (22.4%)
$t_{max}$ (h)	35.0 (12.0 -72.2)
$t_{1/2}$ (h)	22.9 (20.1%)
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	—
$AUC_{0-168/7}$ (ng·h/mL)	0.65 (22.4%)
$AUC_{0-168}$ (ng·h/mL)	4.53 (22.4%)

Values are geometric means with intraindividual coefficient of variation

- The mean  $AUC_{0-21}$  of EVRA patch is 3.4 times higher than of NuvaRing and 1.6 times higher than COC's
- The highest mean  $C_{max}$  is measured for COCs and it is 4.5 times higher than of NuvaRing and 1.6 times higher than the  $C_{max}$  of EVRA patch



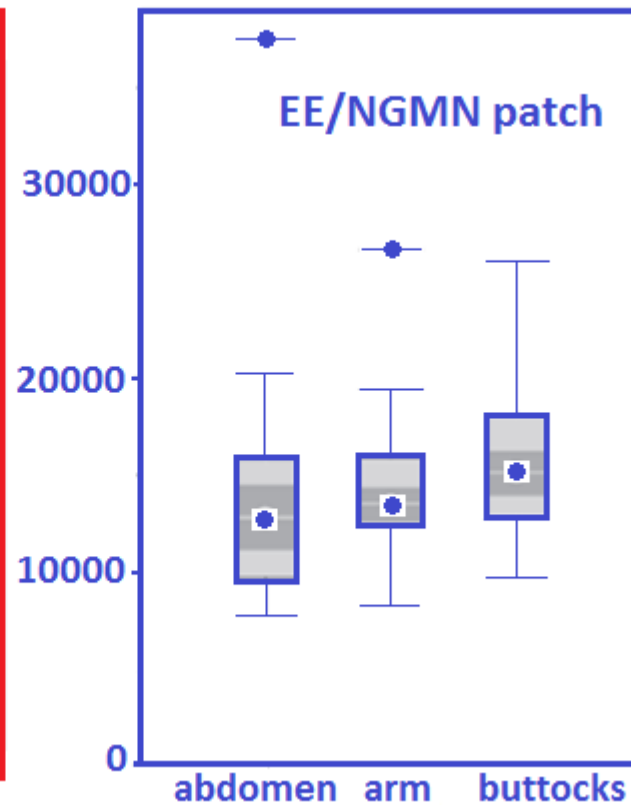
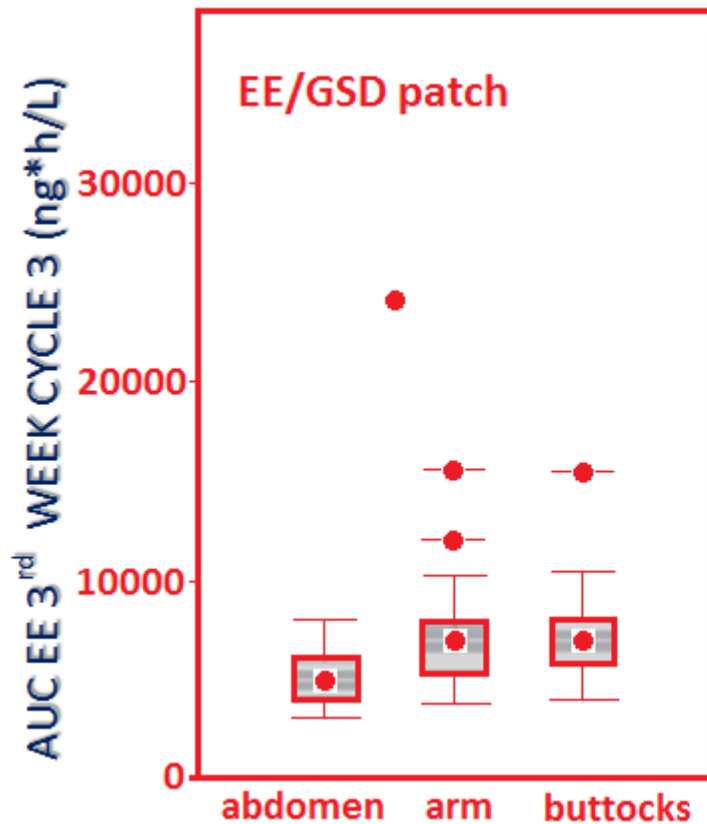
# Pharmacokinetic overview of ethinyl estradiol dose and bioavailability using two transdermal contraceptive systems and a standard combined oral contraceptive

©2014 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle  
ISSN 0946-1965

DOI 10.5414/CP202064  
e-pub: October 8, 2014

Birte Hofmann, Isabel Reinecke, Barbara Schuett, Martin Merz, and Christian Zurth

Bayer Pharma AG, Berlin, Germany



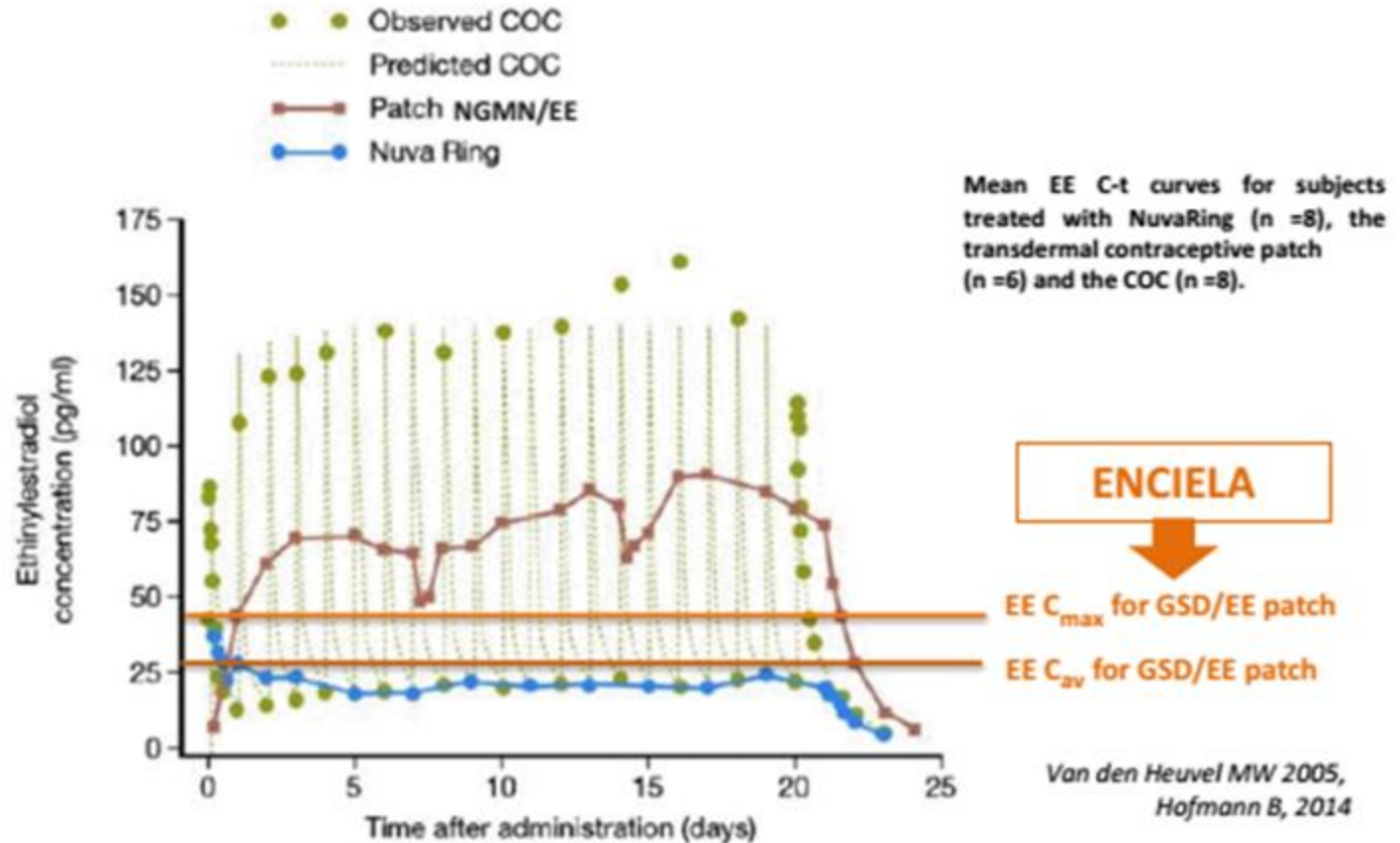
Concentrazioni di EE più basse con cerotto contenente GSD ed EE



# Confronto delle concentrazioni di EE con nuvaring vs evra vs COC con LNG e Enciela

## NuvaRing vs NGMN/EE patch vs LNG/EE COC EE serum concentrations over time

- Single center, randomised, open-label, parallel-group trial; n=24, aged between 18-40 years
- The active phase :
  - 21 days of treatment with a contraceptive vaginal ring releasing 15 µg EE and 120 µg ENG (NuvaRing®)
  - 3 consecutive 7-day applications of a contraceptive transdermal patch releasing 20 µg EE and 150 µg norelgestromin daily (EVRA®)
  - 21 days of treatment with the COC containing 30 µg of EE and 150 µg levonorgestrel.



Una meta-analisi del rischio relativo di trombosi venosa per ogni contraccettivo ormonale, pubblicata in una Cochrane Review nel 2014, mostra che per il GSD il rischio varia a seconda della quantità di EE associata: con l'associazione GSD + 20 EE (20 mcg equivale alla dose estrogenica contenuta in GSD/EE patch) il rischio è inferiore rispetto a quello con l'associazione GSD + 30 EE, e praticamente sovrapponibile a quello del LNG.

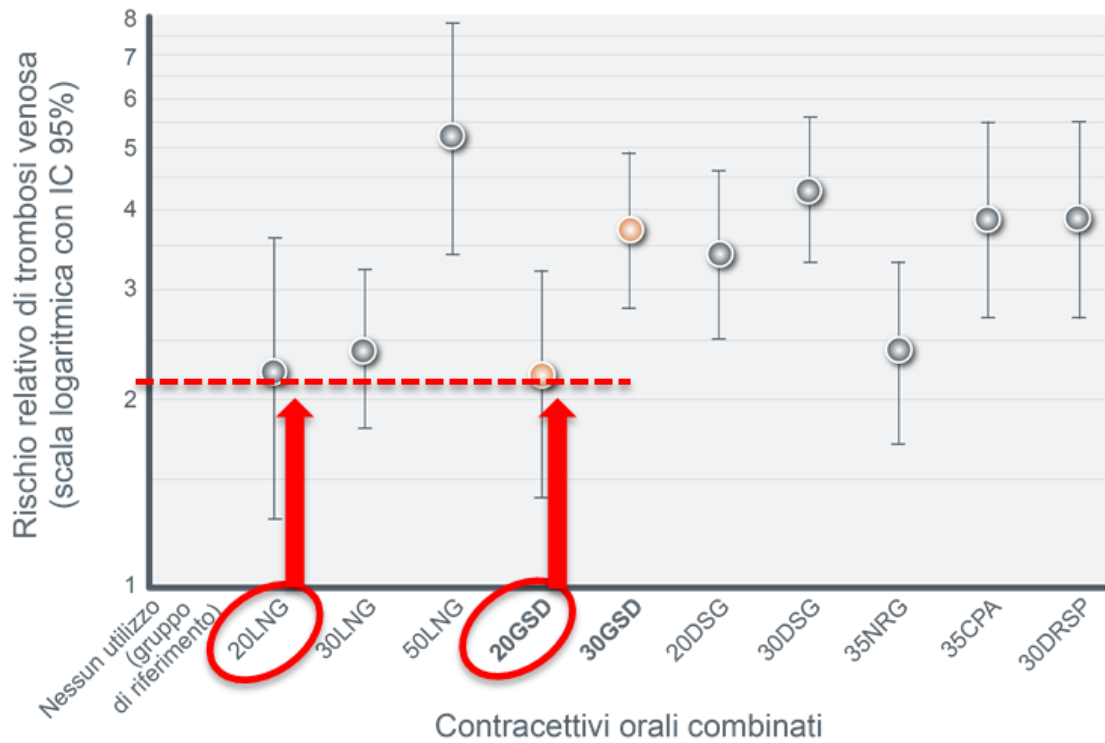
Combined oral contraceptives versus thrombosis (Review)  
di Susan M. Hughes MD, Kenneth F. Yao MD, Susan M. Wang A, Elizabeth M. Hogue  
1, Deborah DM



Reviewers' conclusions are presented in the Reviewers' Conclusions section of the Review and in the Summary of Findings table.

WILEY

## Meta-analisi del rischio relativo di trombosi venosa per i contraccettivi ormonali combinati



In attesa dei dati che deriveranno dallo studio PASS EURAS-CORA (nel 2022)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo



# Pharmacokinetics in women with higher BMI

open-label, crossover, randomized, phase II study

GSD/EE patch BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> N=51, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> N=49, BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> N=44 for 3 cycles

		(BMI $\leq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) n=51	(BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> and $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> ) n=49	(BMI $>35$ kg/m <sup>2</sup> ) n=44
EE AUC (0-168) <sub>ss</sub> [ng*h/L]	Geometric mean	3527	3059	2964
	Min.	2003	1868	1502
	Max.	9224	9436	5825
	CV-G (%)	27.4	30.2	27.2
EE C <sub>max, ss</sub> [ng/L]	Geometric mean	26.6	23.9	23.3
	Min.	17.4	16.5	14.1
	Max.	59.5	60.7	39.9
	CV-G (%)	21.5	23.6	20.6
GSD AUC (0-168) <sub>ss</sub> [mcg*h/L]	Geometric mean	598	476	416
	Min.	233	234	193
	Max.	1136	864	1304
	CV-G (%)	34.9	31.0	44.3
GSD C <sub>max, ss</sub> [mcg/L]	Geometric mean	4.15	3.38	2.99
	Min.	1.91	1.92	1.51
	Max.	7.40	5.81	8.42
	CV-G (%)	31.3	28.0	39.7
SHBG C <sub>av, ss</sub> [nmol/L]	Geometric mean	239	195	168
	Min.	99.2	99.8	67.6
	Max.	404	325	448
	CV-G (%)	30.9	30.4	43.7

- The serum concentrations of GSD and EE during treatment with GSD/EE patch are dependent on the body weight or body mass index of the woman.
- In obese women with a body mass index  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, the average serum concentrations of GSD is approx. 20 % and EE is approx. 30% lower than those observed in women with a normal body mass indices.
- The clearance of EE increased with body weight within the range of this study (48.3-166 kg), thus the exposure of EE decreased. Hence, the impact of body weight on the clearance of EE was limited.
- No additional effect of body weight on SHBG and GSD could be quantified.

# PHARMACODYNAMICS



# Pharmacodynamics in the average population

open-label, crossover, randomized, phase II study

GSD/EE patch BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> N=51, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> N=49, BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> N=44 for 3 cycles

Number of women in each BMI group achieving each Hoogland score in Cycle 2 and Cycle 3 (PPS)

Hoogland score	Group 1 (BMI $\leq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Group 2 (BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> and $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> )	Group 3 (BMI $>35$ kg/m <sup>2</sup> )
<b>Cycle 2, n (%)</b>	<b>50 (100)</b>	<b>44 (100)</b>	<b>41 (100)</b>
1=No activity	34 (68.0)	19 (43.2)	21 (51.2)
2=Potential activity	6 (12.0)	8 (18.2)	11 (26.8)
3=Non-active FLS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4=Active FLS	9 (18.0)	13 (29.5)	8 (19.5)
5=LUF	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)
6=Ovulation	1 (2.0)	2 (4.5)	1 (2.4)
<b>Cycle 3, n (%)</b>	<b>49 (100)</b>	<b>40 (100)</b>	<b>40 (100)</b>
1=No activity	30 (61.2)	21 (52.5)	25 (62.5)
2=Potential activity	12 (24.5)	9 (22.5)	4 (10.0)
3=Non-active FLS	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
4=Active FLS	7 (14.3)	7 (17.5)	9 (22.5)
5=LUF	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
6=Ovulation	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)

**GSD/EE patch provides high suppression on the follicular development, allows ovulation in <2% of follicles in women with BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, which contribute to the high contraceptive efficacy.**

Westhoff C, 2014

Score	Ovarian activity	Size of FLS (mm)	E <sub>2</sub> concentration in serum (nmol/L)	Progesterone concentration in serum (nmol/L)
1	No activity	$\leq 10$	-	-
2	Potential activity	$>10$	-	-
3	Non-active FLS	$>13$	$\leq 0.1$	-
4	Active FLS	$>13$	$>0.1$	$\leq 5$
5	LUF	$>13$ , persisting	$>0.1$	$>5$
6	Ovulation	$>13$ , regressed	$>0.1$	$>5$

# Follicular development

open-label, crossover, randomized, phase II study

GSD/EE patch BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> N=60, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> N=57, BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> N=56 for 3 cycles

Number of women achieving a max. follicle size  $>13$  mm in pretreatment and the second and third treatment cycles (PPS)

Cycle	Max. follicle size (mm)	Group 1		Group 2		Group 3		p value*
		BMI $\leq 30$ kg/m <sup>2</sup>		BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> and $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup>		BMI $>35$ kg/m <sup>2</sup>		
		n=56	%	n=55	%	n=47	%	
Pretreatment	Total, n	56	100	55	100	47	100	0.17
	$>13$	43	76.8	38	69.1	28	59.6	
Cycle 2	Total, n	51	100	52	100	43	100	0.24
	$>13$	11	21.6	18	34.6	9	20.9	
Cycle 3	Total, n	51	100	43	100	41	100	0.24
	$>13$	7	13.7	11	25.6	11	26.8	

\* Calculated using Fisher's Exact Test.

- GSD/EE patch provides high suppression on the follicular development
- There is no statistically significant differences between BMI groups in terms of the follicular size  $>13$  mm, which show EE/GSD patch provided effective ovulation inhibition, even in women with higher BMI.
- Data on contraceptive efficacy in women with Body Mass Index  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> are limited

## *Influenza del peso corporeo e dell'indice di massa corporea*

Le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo e di gestodene durante il trattamento con Enciela dipendono dal peso corporeo o dall'indice di massa corporea della donna. Nelle donne obese con indice di massa corporea  $>35$  kg/m<sup>2</sup>, le concentrazioni sieriche medie di etinilestradiolo e di gestodene sono inferiori rispettivamente del 24 e del 30% rispetto a quelle osservate nelle donne con un indice di massa corporea  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Ciò non ha portato a risultati diversi per quanto riguarda la farmacodinamica e l'efficacia nelle donne obese. I dati in donne con indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sono limitati.

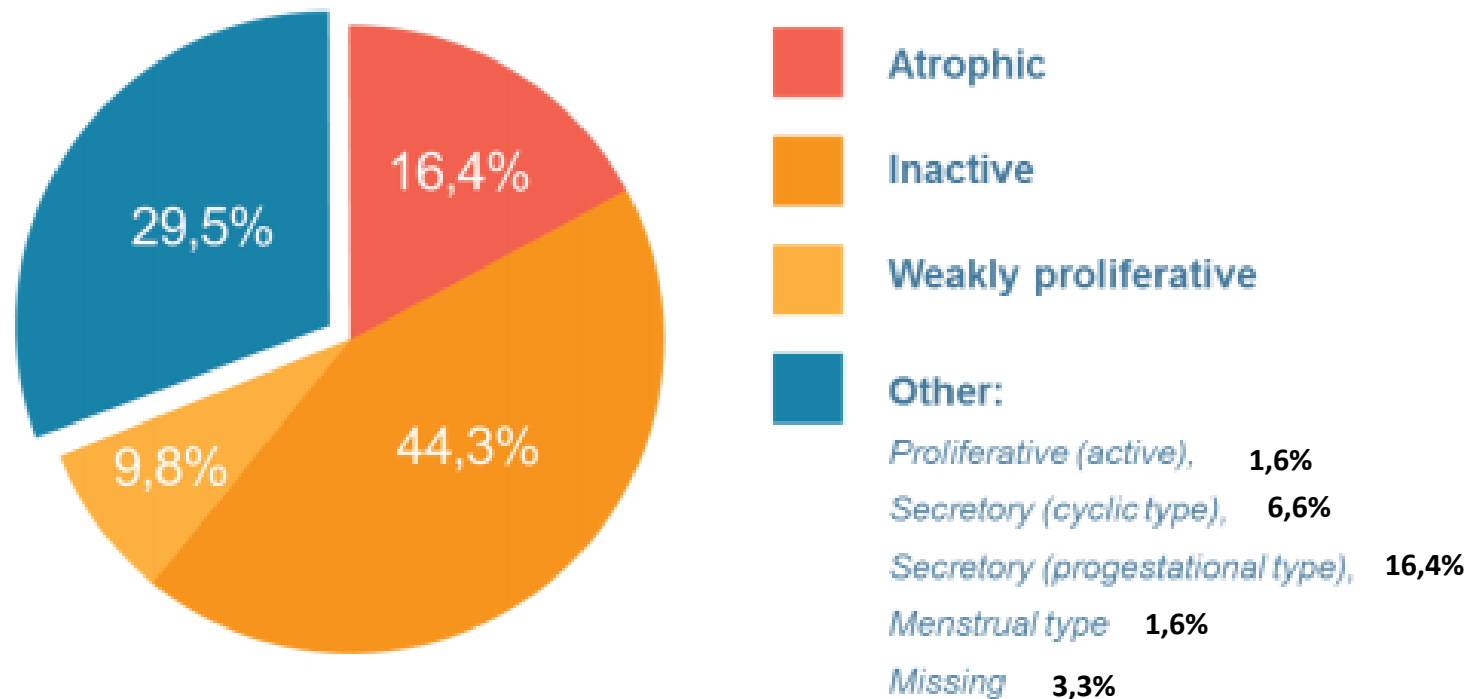
RCP ENCIELA

# Endometrial effects

open-label, uncontrolled, phase II study

N=89 GSD/EE patch for 13 cycles

Endometrial biopsies were taken at baseline and at cycle 13 (between days 7 and 21) by aspiration technique



- There was clear suppression of endometrial proliferation in response to application of GSD/EE patch.
- Based on biopsy samples the endometrium was strongly suppressed in over two-thirds of the women.

# **EFFICACIA CONTRACCETTIVA**



# Efficacia contraccettiva: indice di Pearl

Popolazione	Fallimento del metodo (IP corretto)	Fallimento del metodo + errore utilizzo (IP non corretto)
Europa, America Latina e Australia (Età 18-35 anni, BMI $\leq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	0.82 (IC 95% limite superiore: 1.55)	1.19 (IC 95% limite superiore: 2.00)
Europa (Età 18-35 anni, BMI $\leq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	0.40 (IC 95% limite superiore: 1.18)	0.76 (IC 95% limite superiore: 1.66)

**GSD/EE patch possiede un'elevata efficacia contraccettiva dimostrata in diversi studi condotti in popolazione in età fertile in Europa, America Latina e Australia**

Wiegratz I, 2014;



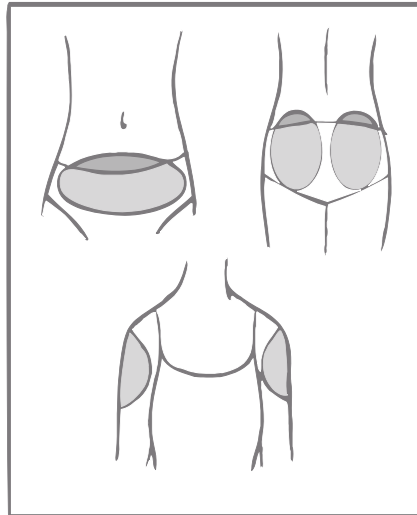
**ADESIONE/DISTACCO**

# GSD/EE PATCH: applicazione corretta

GSD/EE patch deve essere applicato esclusivamente nei seguenti punti:

- ❑ **addome**
- ❑ **glutei**
- ❑ **parte esterna del braccio**

Le aree su cui applicare il patch **devono essere variate ad ogni applicazione**, usando zone diverse dello stesso punto di applicazione:



Si deve premere fermamente sul patch con il palmo della mano **per 30 secondi**, assicurandosi che i bordi siano ben incollati.



# GSD/EE PATCH: applicazione corretta

Le **principali cause di distacco** possono essere le seguenti:

- insufficiente pressione di applicazione (meno di 30 secondi)
- utilizzo di lozioni, creme, oli, polveri, trucco o altri prodotti sulla zona di applicazione
- applicazione su zone di sfregamento con indumenti aderenti (es. cintura sull'addome e glutei, manica molto stretta sul braccio)
- applicazione su pelle tagliata, arrossata, irritata, non integra o bagnata
- applicazione nello stesso punto del patch precedente
- applicazione in zone diverse da quelle raccomandate (soprattutto se coperte di peli)



# ADESIONE/DISTACCO

Periodo di trattamento (3 sett.)	Adesione (completa o distacco < 50%)*	Distacco ( $\geq 50\%$ )*
Normali attività quotidiane	91,1%	8,9%
Nuoto	96,0%	4,0%
Esercizio fisico	92,7%	7,3%
Sauna	92,5%	7,5%
Idromassaggio	90,2%	9,8%

*(Data on file)*

**\* Nello studio di Hochel 2014 è stato considerato clinicamente significativo (cioè tale da compromettere l'efficacia contraccettiva del patch) solo un distacco  $\geq 50\%$  della superficie totale del patch; il distacco di una quota minore di superficie non ha invece impatto sull'efficacia in quanto non è influenzata la farmacodinamica (biodisponibilità) dei principi attivi ormonali contenuti nel patch.**



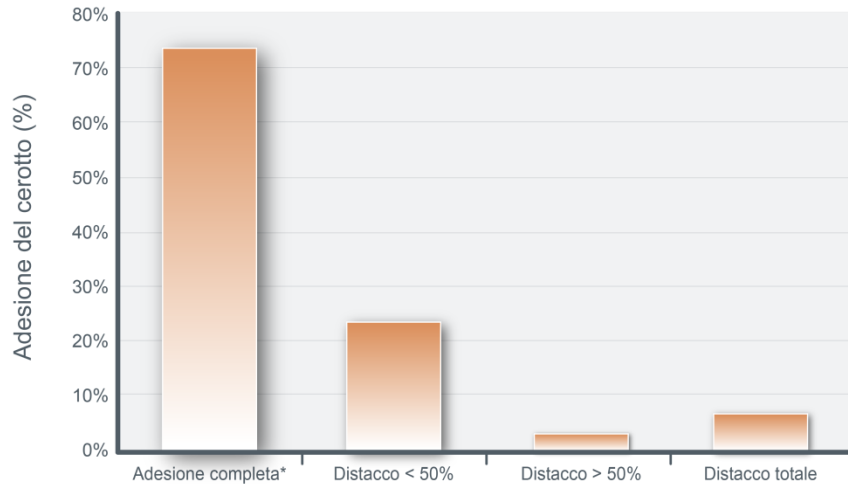
# ADESIONE/DISTACCO



- Fase I, in aperto, randomizzato, confronto intra-individuale, studio crossover, monocentrico,
- 1 centro (Germania)
- Obiettivo primario: valutare la biodisponibilità relativa in tre diversi siti di applicazione
- **Obiettivo secondario: valutare l'adesione del patch e il profilo di sicurezza**
- 40 donne randomizzate (età 18-45)
- GSD/EE patch 4x7 gg per sito di applicazione (basso addome, glutei, braccio esterno-superiore)
- 1 ciclo



# ADESIONE/DISTACCO



\*Nessun sollevamento o sollevamento dei margini  $\leq 10\%$

GSD/EEpatch					
Reference	Fell off	Lifting of 50-75%	Lifting of 25-50%	Lifting of 10-25%	Lifting of $\leq 10\%$
Höchel J 2014	4.6%	0.38%	3%	19%	27%

- **L'adesione di GSD EE patch è stata considerata buona, senza differenze notevoli tra i siti di applicazione**
- **Il 73% di tutti i patch era completamente attaccato**
- **La % di distacco clinicamente rilevante del patch (distacco totale e distacco > 50%) risulta <5% (rispettivamente 4,6% di distacco totale e <1% di distacco > 50% di distacco)**





# ADESIONE/DISTACCO

**E' interessante notare che i distacchi si sono verificati nella totalità dei casi nelle prime due settimane di applicazione, mentre nelle successive non si è verificato alcun distacco.**

**Ciò è fortemente indicativo del fatto che esiste una sorta di “curva di apprendimento” nell'applicazione del patch: l'applicazione diviene via via più corretta con l'aumentare dell'uso.**



**Distacco del patch:  
settimana 1, 2 → 4,6%  
settimana 3, 4 → 0%**



# PROFILO MESTRUALE

# PROFILO MESTRUALE

Original Article

## Effect of a Low-Dose Contraceptive Patch on Efficacy, Bleeding Pattern, and Safety: A 1-Year, Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study

Inka Wiegratz, MD<sup>1,2</sup>, Susana Bassol, MD<sup>3</sup>, Edith Weisberg, MBBS<sup>4</sup>, Uwe Mellinger<sup>5</sup>, and Martin Merz, PhD<sup>6</sup>

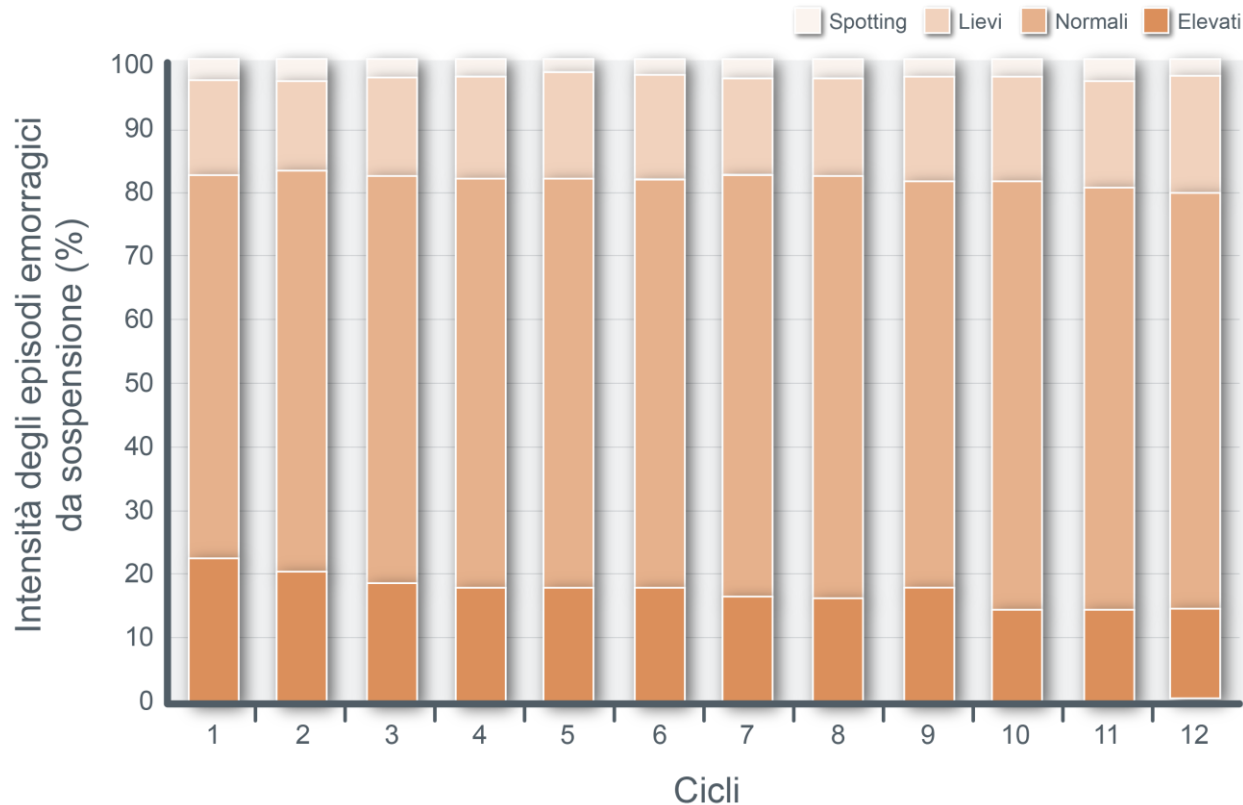
Reproductive Sciences  
2014, Vol. 21(12) 1518-1525  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permission:  
[sagepub.com/journalsPermissions.nav](http://sagepub.com/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/1933719114532840  
[rs.sagepub.com](http://rs.sagepub.com)



- Fase III, non controllato, in aperto, multicentrico
- n. 60 centri (Europa, America latina, Australia)
- Obiettivo primario: efficacia contraccettiva (tasso di gravidanza)
- Obiettivo secondario: profilo di sanguinamento, controllo del ciclo, compliance, sicurezza
- n. 1631 donne (età 18-35, se fumatrici 18-30, BMI  $\leq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
- GSD /EE patch 13 cicli



# PROFILO MESTRUALE



**% di donne con sanguinamento atteso:**

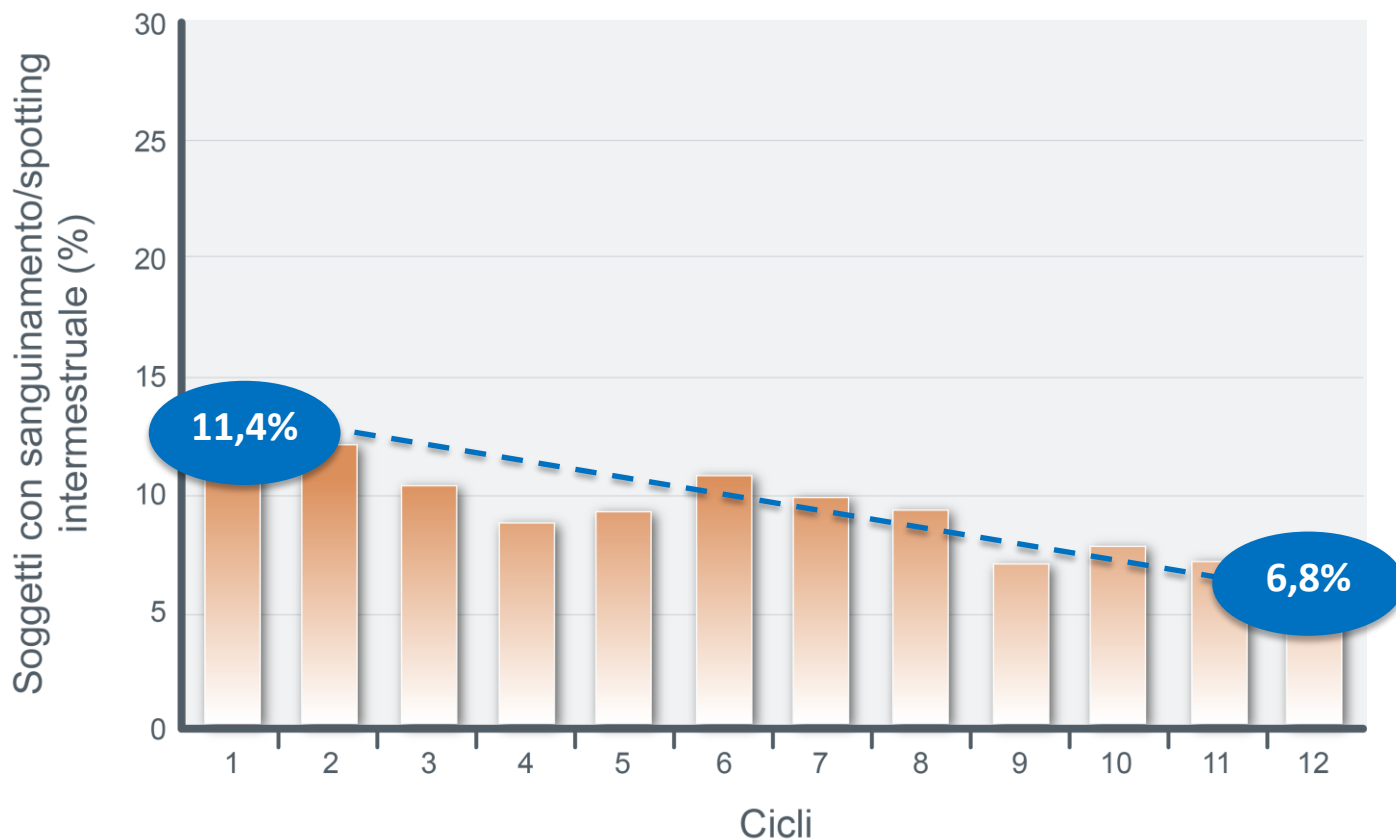
**Ciclo 1 – 90,8%**

**Ciclo 11 – 97,6%**

- **Quasi tutte le donne durante i cicli da 1 a 12 hanno avuto sanguinamento da sospensione in percentuali variabili dal 90,8% (ciclo 1) al 97,6% (ciclo 11).**
- **L'intensità degli episodi di sanguinamento atteso è rimasta stabile nel corso dello studio**



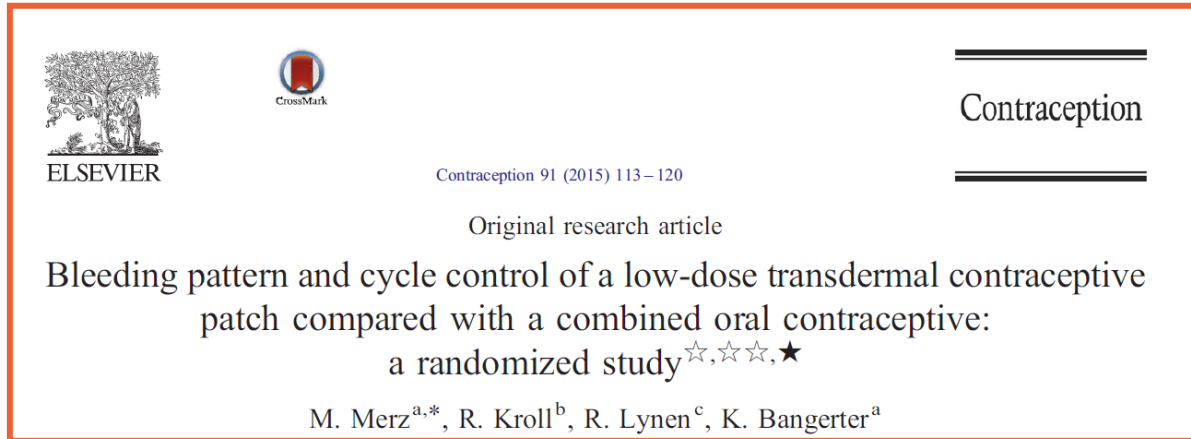
# PROFILO MESTRUALE



**La % di donne con episodi di sanguinamento intermestruale/spotting diminuisce nel tempo dall'11,4% al 6,8% rispettivamente nei cicli 1 e 12**



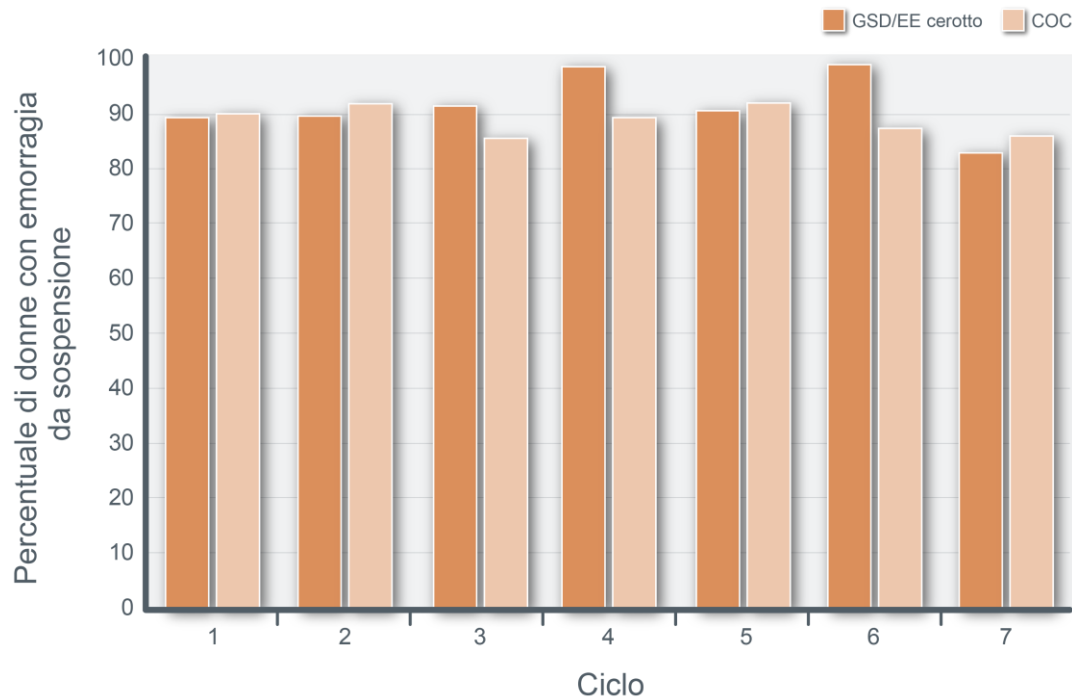
# PROFILO MESTRUALE vs COC LNG/EE20



- **Fase III, multicentrico, controllato in doppio cieco, double-dummy, randomizzato, a gruppi paralleli**
- **n. 28 centri (USA)**
- **Obiettivo primario: valutare il profilo di sanguinamento e il controllo del ciclo**
- **Obiettivo secondario: valutare l'efficacia contraccettiva e il profilo di sicurezza**
- **n. 397 donne (età 18-45, se fumatrici età max 35, senza limiti di BMI)**
- **2 gruppi di trattamento: GSD/EE patch (n. 199) e LNG/EE COC (n. 198)**
- **7 cicli**



# PROFILO MESTRUALE vs COC LNG/EE20

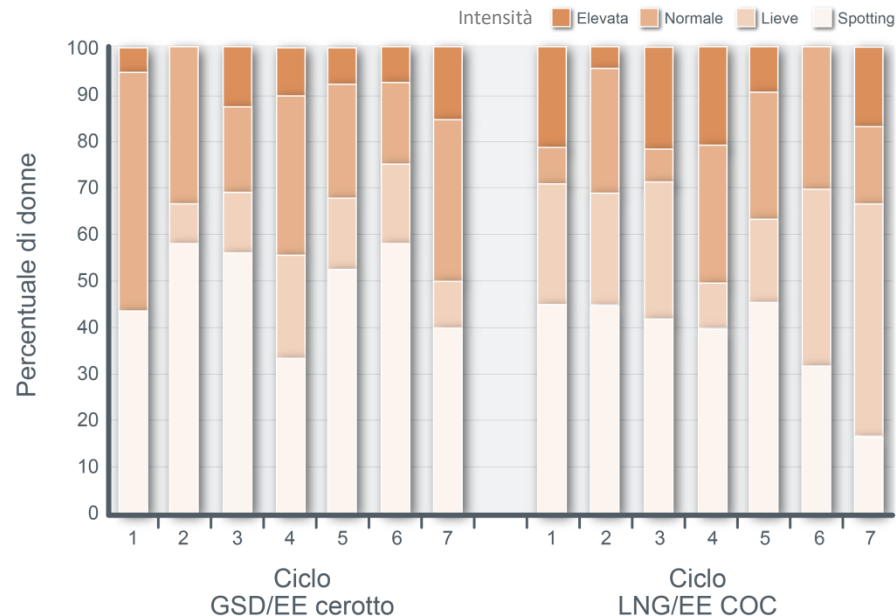
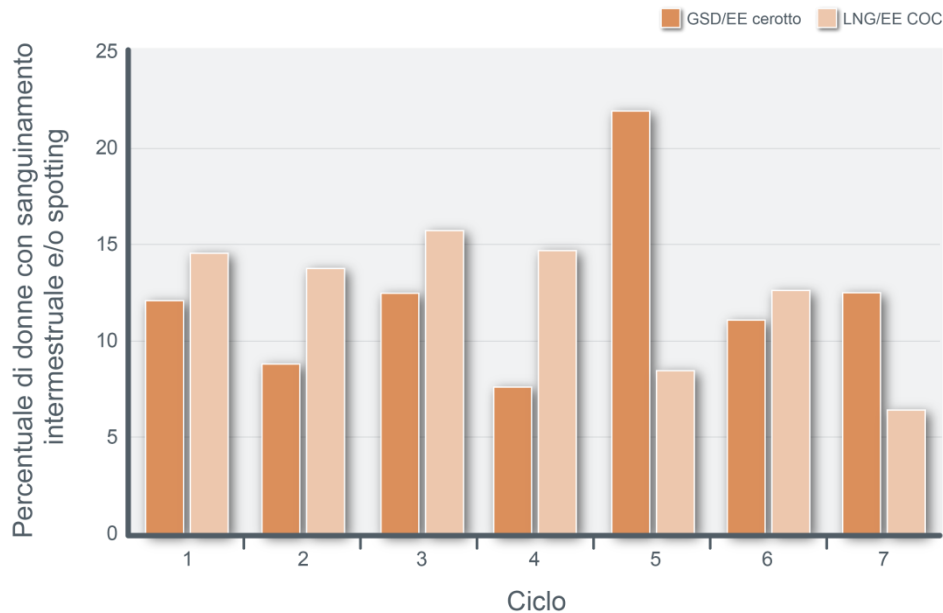


- Gli episodi di sanguinamento atteso si sono verificati in entrambi i gruppi di trattamento in elevata % per tutto il periodo di trattamento di 7 cicli
- La durata mediana degli episodi è stata di 5 giorni per tutti i cicli in entrambi i gruppi di trattamento
- L'assenza di episodi di sanguinamento atteso (amenorrea) è stata più spesso osservata nel gruppo COC nei cicli di trattamento 4 (10,3% vs 1,7%) e 6 (12,6% vs 0,9%)





# PROFILO MESTRUALE vs COC LNG/EE20



- % simile di soggetti in entrambi i gruppi di trattamento con episodi di sanguinamento intermestruale/spotting
- L'intensità massima degli episodi di sanguinamento intermestruale era comparabile tra i gruppi di trattamento

# PROFILO MESTRUALE vs NGMN/EE patch



Contraception

Contraception 91 (2015) 105–112

Original research article

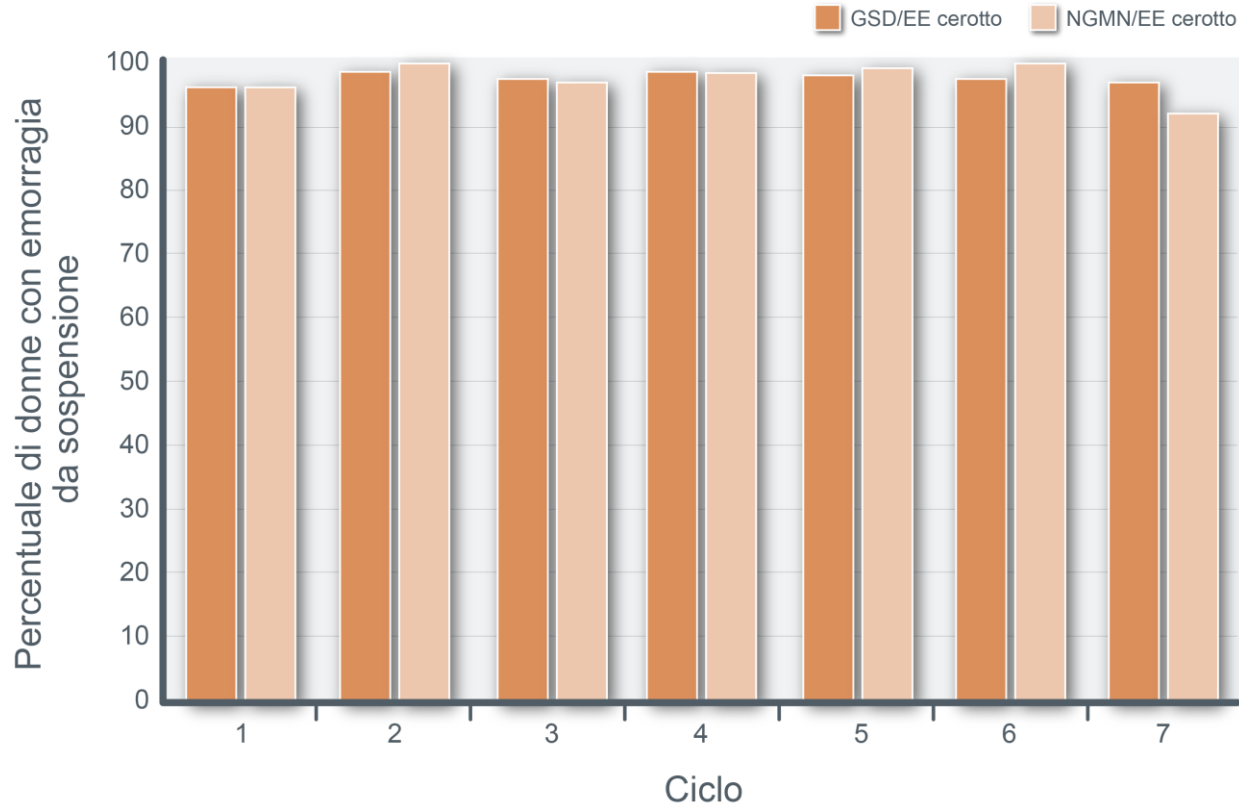
A comparison of bleeding patterns and cycle control using two  
transdermal contraceptive systems: a multicenter, open-label,  
randomized study<sup>☆,☆☆,★★</sup>

D. Gruber<sup>a</sup>, A. Skřivánek<sup>b</sup>, M. Serrani<sup>c</sup>, V. Lanius<sup>c</sup>, M. Merz<sup>c,\*</sup>

- **Fase III, multicentrico, in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli**
- **n. 24 centri (Europa)**
- **Obiettivo: valutare comparativamente il profilo di sanguinamento e il controllo del ciclo**
- **n. 406 donne (età 18-35, se fumatrici con età max 30, BMI  $\leq$  30kg/m<sup>2</sup>)**
- **2 gruppi di trattamento: GSD/EE patch (n. 204) e NGMN/EE patch (n. 202)**
- **7 cicli**

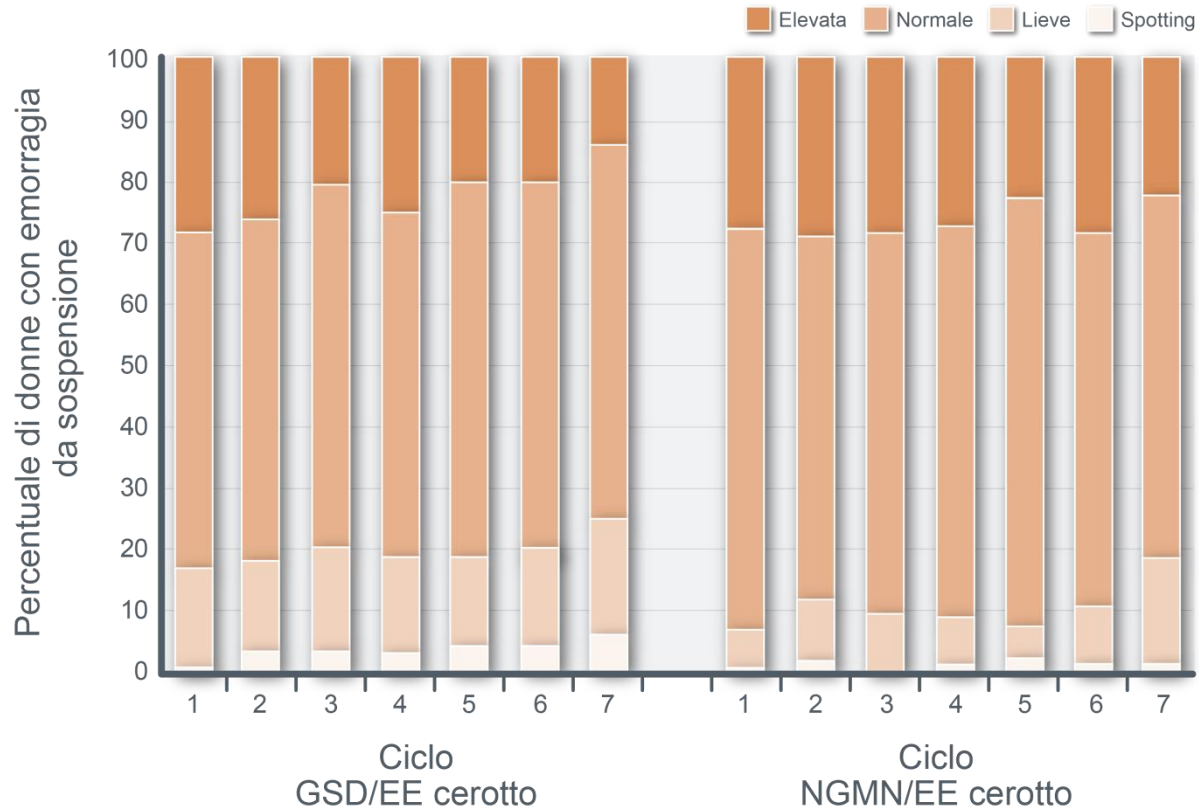


# PROFILO MESTRUALE vs NGMN/EE patch



**In entrambi i gruppi di trattamento la frequenza di sanguinamento da sospensione era simile (90-95% delle donne durante tutto il periodo di studio)**

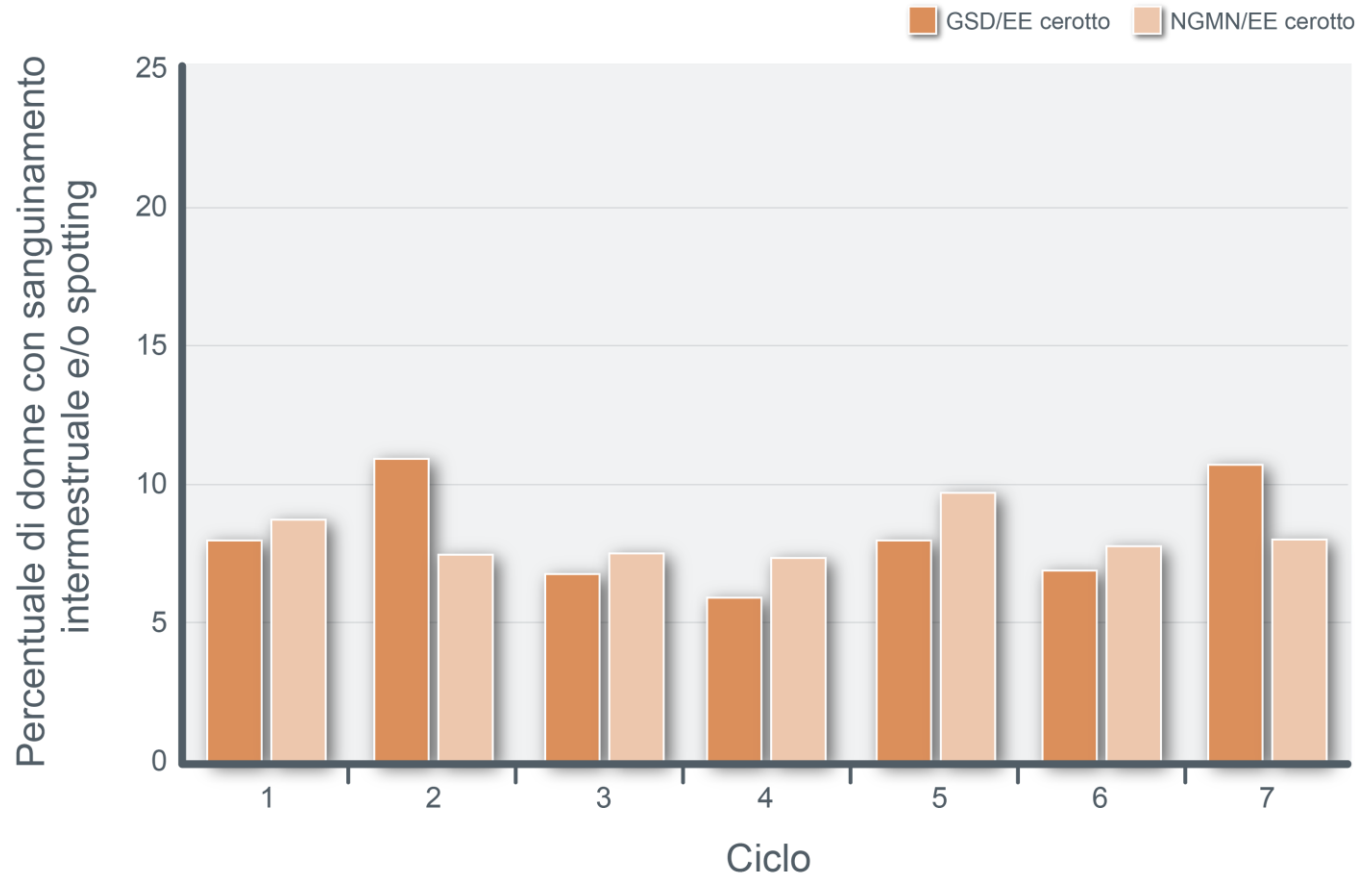
# PROFILO MESTRUALE vs NGMN/EE patch



**Con GSD/EE patch si hanno mestruazioni meno intense**



# PROFILO MESTRUALE vs NGMN/EE patch



**In entrambi i gruppi di trattamento il numero di soggetti con sanguinamento intermestruale/spotting è stato simile**



# TOLLERABILITÀ E SICUREZZA



# TOLLERABILITÀ

## COMPLIANCE AL TRATTAMENTO

**97,9% (Wiegratz 2014)**

**99,2 % (Gruber 2015)**

**97,9% (Merz 2015)**

- **Buon profilo di sicurezza**
- **La maggior parte degli eventi avversi di grado lieve e moderato**
- **Reazioni avverse più frequenti: reazioni nel punto di applicazione (*rash, prurito, irritazioni, eritema e ipersensibilità*), per lo più di grado lieve, che si risolvono spontaneamente**



# TOLLERABILITÀ



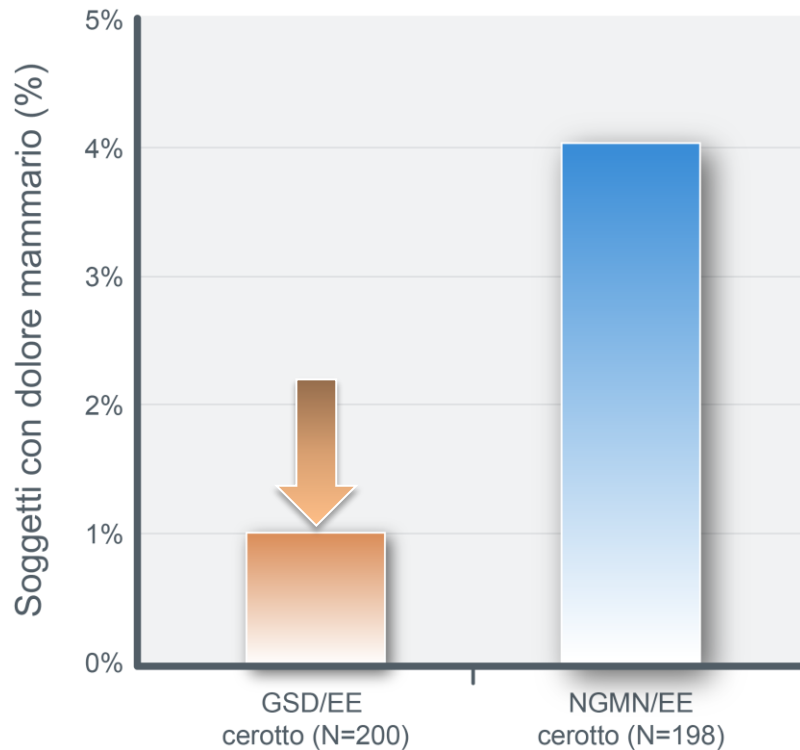
No clinically significant trends or safety signals were observed in the other safety parameters monitored. Most laboratory values were within normal limits at baseline and during the study. Heart rate and body weight remained stable over the course of the study.

**Supplementary Table 1.** Most common drug-related TEAEs occurring in  $\geq 1\%$  of women in either treatment arm (FAS).

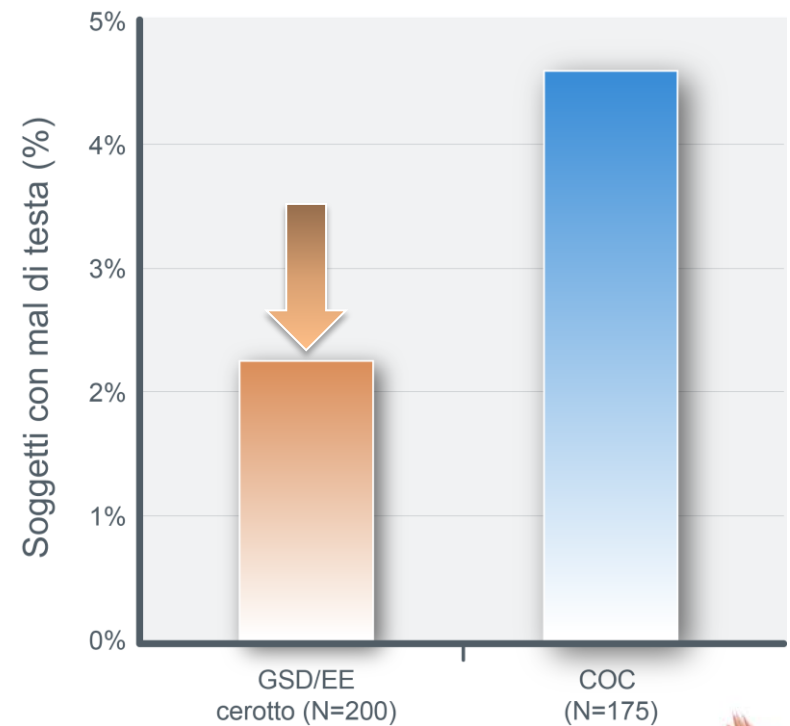
MedDRA Preferred Term <sup>a</sup>	EE/GSD patch <sup>b</sup> (n=171) n (%)	COC <sup>c</sup> (n=175) n (%)
<b>At least 1 drug-related TEAE</b>	<b>42 (24.6)</b>	<b>48 (27.4)</b>
Application-site pruritus	6 (3.5)	6 (3.4)
Headache	4 (2.3)	8 (4.6)
<b>Weight increased</b>	<b>4 (2.3)</b>	<b>7 (4.0)</b>
Application-site erythema	3 (1.8)	7 (4.0)
Application-site irritation	4 (2.3)	5 (2.9)
Nausea	4 (2.3)	5 (2.9)
Application-site rash	2 (1.2)	5 (2.9)
Metrorrhagia	4 (2.3)	1 (0.6)
Breast tenderness	3 (1.8)	2 (1.1)
Application-site reaction	2 (1.2)	3 (1.7)
Acne	3 (1.8)	1 (0.6)
Dysmenorrhea	2 (1.2)	2 (1.1)
Rash	1 (0.6)	3 (1.7)
Breast enlargement	2 (1.2)	0 (0.0)
Breast pain	2 (1.2)	0 (0.0)
Erythema	2 (1.2)	0 (0.0)
Application-site dryness	0 (0.0)	2 (1.1)
<b>Blood triglycerides increased</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>2 (1.1)</b>

# TOLLERABILITÀ

E' stata evidenziata una minor incidenza di alcuni effetti collaterali estrogeno-correlati col GSD/EE patch rispetto al patch con NGMN e al COC con LNG/EE 20 mcg, dovuta verosimilmente al suo minor contenuto estrogenico



Gruber 2015



Merz 2015



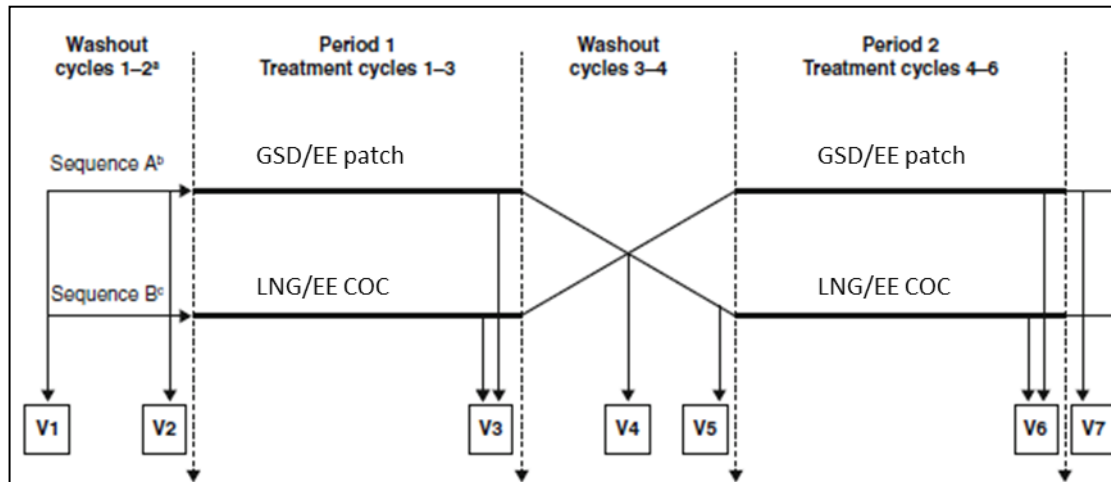
# SICUREZZA

Drugs R D (2013) 13:223–233  
DOI 10.1007/s40268-013-0028-2

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Investigation of the Hemostatic Effect of a Transdermal Patch Containing 0.55 mg Ethinyl Estradiol and 2.1 mg Gestodene Compared with a Monophasic Oral Contraceptive Containing 0.03 mg Ethinyl Estradiol and 0.15 mg Levonorgestrel: An Open-Label, Randomized, Crossover Study

Wolfgang Junge · Doris Heger-Mahn ·  
Dietmar Trummer · Martin Merz



Studio di Fase II, in aperto, crossover, randomizzato

- GSD/EE patch (n.14)
  - LNG 0.15 mg /EE0.03 mg COC (n.15)
- per 3 cicli



# SICUREZZA

## RISULTATI

### Endpoint primario:

- ❑ **Protrombina frammenti 1 + 2 (parametro procoagulatorio): non ci sono stati effetti statisticamente significativi**
- ❑ **D-dimero (fibrinolisi): sono state osservate solo lievi differenze non statisticamente significative nelle concentrazioni tra i due gruppi in entrambi i periodi di trattamento;**

### Endpoint secondario:

- ❑ **parametri procoagulatori (fibrinogeno, fattore II, fattore VII, attività del fattore VIII): nessuna variazione di rilevanza clinica**
- ❑ **parametri anti-coagulatori (antitrombina III, proteina C, proteina S, APC - resistenza alla proteina C attivata, rapporto di sensibilità): nessuna variazione di rilevanza clinica**

**L'effetto di GSD/EE patch e LNG/EE COC  
sugli endpoints emostatici è paragonabile**



# CONCLUSIONI

- ❑ GSD/EE patch è contraddistinto da **un'elevata efficacia contraccettiva**.  
. L'Indice di Pearl per la popolazione europea è pari a 0,40 (corretto) e 0,76 (non corretto).
- ❑ **Il controllo del ciclo** con GSD/EE patch è molto buono, considerando il basso contenuto ormonale.
- ❑ Minore incidenza di **effetti collaterali estrogeno-dipendenti** grazie al basso contenuto estrogenico
- ❑ **Vantaggi della via transdermica:**
  - produce livelli ematici ormonali più stabili
  - consente una somministrazione meno frequente, favorendo una miglior compliance
  - elimina la variabilità dell'assorbimento gastrointestinale (vomito, diarrea, malassorbimento)
  - non contiene lattosio né glutine (intolleranze)

