

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících levonorgestrel nebo ulipristal acetát

Postkoitální antikoncepční přípravky lze používat k prevenci nechtěného otěhotnění po nechráněném pohlavním styku nebo v případě selhání některé antikoncepční metody. Postkoitální antikoncepční přípravky lze rozdělit na přípravky obsahující levonorgestrel (LNG) a ulipristal acetát (UPA), které působí prostřednictvím inhibice a/nebo oddálení ovulace.

Použití postkoitální antikoncepce je příležitostná metoda, která je mnohem méně účinná než většina antikoncepčních přípravků používaných pravidelně, např. kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků, tablet s obsahem samotného gestagenu a různých dlouhodobě působících metod, jako nitroděložních tělísek a implantátů.

Dne 16. ledna 2014 zaslala švédská agentura oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES týkající se všech postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG nebo UPA a požádala výbor CHMP o vydání stanoviska, zda mají být rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena. Výbor CHMP byl požádán, aby posoudil, zda je účinnost postkoitálních antikoncepčních přípravků ovlivněna tělesnou hmotností žen a/nebo jejich indexem tělesné hmotnosti (BMI).

Výbor CHMP přezkoumal veškeré údaje z klinických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravků na trh, včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci týkajících se účinnosti postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA, zejména v souvislosti s vysokou hmotností / hodnotou BMI žen.

Levonorgestrel (LNG)

LNG je syntetický gestagen. Pro účely postkoitální antikoncepce je třeba užít jednu tabletu s 1,5 mg LNG nebo dvě tablety po 0,75 mg LNG najednou. Přípravky jsou indikovány k postkoitální antikoncepci do 72 hodin (3 dnů) po nechráněném pohlavním styku nebo selhání antikoncepce, byly schváleny ve více než 100 zemích na celém světě a používají se více než 30 let.

Ve veřejné literatuře je dostupných osm vhodných studií s postkoitálními antikoncepčními přípravky obsahujícími LNG.

V průběhu předložení údajů byla poskytnuta analýza tří studií WHO (Von Hertzen a kol., 1998¹ a 2002²; Dada a kol., 2010³) a analýza dvou dalších studií (Creinin a kol., 2006⁴; Glasier a kol., 2010⁵).

Zbývající část studií byla předložena ve formě publikované literatury.

Údaje z klinických studií, které hodnotily vliv vysoké tělesné hmotnosti / hodnoty BMI na antikoncepční účinnost, jsou omezené a nejednoznačné. V metaanalýze zahrnující tři studie WHO, které zahrnovaly převážně africké a asijské ženy, nebyl pozorován žádný trend ke snížení účinnosti při zvyšující se tělesné hmotnosti / hodnotě BMI (tab. 1). Naopak ve dvou srovnávacích studiích Creinina a kol. (2006) a Glasiera a kol. (2010), které zahrnovaly převážně bělošské ženy, byla při se zvyšující se tělesné

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.

hmotnosti nebo hodnotě BMI pozorována snížená antikoncepční účinnost (tab. 2). V obou metaanalýzách byly vyloučeny ženy, které přípravek užíly později než za 72 hodin po nechráněném pohlavním styku (tj. použití LNG mimo rámec schválených indikací), a ženy, které měly další nechráněné pohlavní styky.

Tabulka 1: Metaanalýza tří studií WHO (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a kol., 2010)

BMI (kg/m ²)	Podváha 0–18,5	Normální hmotnost 18,5–25	Nadváha 25–30	Obezita ≥ 30
Počet celkem	600	3 952	1 051	256
Počet otěhotnění	11	39	6	3
Podíl otěhotnění	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Interval spolehlivosti	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabulka 2: Metaanalýza studií Creinina a kol., 2006 a Glasiera a kol., 2010

BMI (kg/m ²)	Podváha 0–18,5	Normální hmotnost 18,5–25	Nadváha 25–30	Obezita ≥ 30
Počet celkem	64	933	339	212
Počet otěhotnění	1	9	8	11
Podíl otěhotnění	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval spolehlivosti	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Údaje jsou v současné době příliš omezené a tudíž nedostatečně přesné na odvození jednoznačných závěrů ohledně toho, zda je účinnost nepříznivě ovlivněna zvýšenou tělesnou hmotností a hodnotou BMI. Například v kategorii obézních žen (BMI ≥ 30) byla v první analýze hlášena tři otěhotnění a ve druhé analýze jedenáct otěhotnění. Vysvětlení protichůdných výsledků obou metaanalýz není známo. Celkově vzato nejsou současné údaje považovány za dostatečně průkazné na podložení aktuálního doporučení týkajícího se snížené účinnosti u žen s tělesnou hmotností nad 75 kg a neúčinnosti u žen s tělesnou hmotností nad 80 kg, která je v současné době zařazena do informací o přípravku jednoho postkoitálního antikoncepčního léčivého přípravku obsahujícího LNG (Norlevo).

Na fertilitu žen a schopnost postkoitálních antikoncepčních přípravků zabránit otěhotnění má vliv celá řada různých faktorů, např. čas podání postkoitální antikoncepce vzhledem k pohlavnímu styku, pravděpodobnost početí, další nechráněné pohlavní styky, věk, rasa, prodělané infekce pohlavního ústrojí, fertilita muže atd. To se odráží v širokém rozpětí odhadů podílu prevence početí v různých studiích. Proto i když údaje z některých studií naznačují nižší schopnost postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG zabránit otěhotnění u žen s vyšší tělesnou hmotností / hodnotou BMI, jde pouze o jeden z faktorů, které ovlivňují účinnost, a je obtížné určit hranici tělesné hmotnosti / hodnoty BMI, při které není dosaženo účinku.

Celkově bylo u postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG dosaženo závěru, že není dostatek údajů o vlivu vysoké tělesné hmotnosti / hodnoty BMI na antikoncepční účinnost.

Výbor CHMP vyslovil názor, že upozornění v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku je vhodným rutinním opatřením pro minimalizaci rizik odrážejícím nedostatečnost a nejednoznačnost údajů týkajících se potenciální snížené účinnosti u žen s vysokou tělesnou hmotností / hodnotou BMI. Údaje ze dvou metaanalýz je třeba dále zohlednit v bodě 5.1 souhrnu údajů o přípravku. Tato informace by se měla promítnout i do příbalové informace. Dále vzhledem k tomu, že omezené dostupné údaje nikterak spolehlivě nepodporují závěr, že by antikoncepční účinek byl u žen s vysokou tělesnou hmotností snížen, není v této fázi doporučena žádná úprava dávky a je třeba odstranit všechny informace, které jsou nyní zařazeny v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku a týkají se účinku a tělesné hmotnosti.

Ulipristal acetát (UPA)

Ulipristal acetát (UPA) (30 mg) (ellaOne) je perorální syntetický modulátor progesteronových receptorů, který působí prostřednictvím vazby s vysokou afinitou na lidské progesteronové receptory. Přípravek je indikován k postkoitální antikoncepci do 120 hodin (5 dní) po nechráněném pohlavním styku nebo selhání antikoncepce. UPA byl schválen v 73 zemích na celém světě a je na trhu již pět let.

Údaje použité v analýzách účinku UPA v souvislosti s hmotností / hodnotou BMI vycházejí částečně ze stejných studií, dvou výše uvedených studií pro LNG a další randomizované kontrolované studie (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) a také z otevřené studie (HRA2914-509). Byly provedeny podobné analýzy. Ve skupině s UPA byl pozorován trend ke zvýšení počtu otěhotnění se zvyšující se hmotností nebo hodnotou BMI. Analýzy nicméně vycházejí z omezeného počtu žen, zejména v nejvyšších váhových/BMI kategoriích, což následně vede k velmi širokým a překrývajícím se 95% intervalům spolehlivosti.

I když analýzy údajů ze tří randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých dostávalo UPA 2 098 žen, ukazují slabý vliv tělesné hmotnosti nebo BMI na podíl otěhotnění, otevřená studie (n = 1241) žádný takový vliv neukázala. Z těchto údajů nijak jasně nevyplývá vliv hmotnosti nebo hodnoty BMI na účinnost obecně ani specificky u žen s nadváhou nebo obezních žen.

Údaje jsou v současné době příliš omezené a tudíž nedostatečně přesné na odvození jednoznačných závěrů ohledně toho, zda je účinnost nepříznivě ovlivněna zvýšenou tělesnou hmotností a hodnotou BMI.

Tabulka 3: Metaanalýza čtyř klinických studií provedených s UPA

BMI (kg/m ²)	Podváha 0–18,5	Normální hmotnost 18,5–25	Nadváha 25–30	Obezita 30–
Počet celkem	128	1 866	699	467
Počet otěhotnění	0	23	9	12
Podíl otěhotnění	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
95% interval spolehlivosti	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Výbor CHMP dospěl k závěru, že upozornění v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku by mělo obsahovat informaci, že ohledně potenciální snížené účinnosti u žen s vysokou tělesnou hmotností / hodnotou BMI jsou k dispozici jen omezené a nejednoznačné údaje a že u všech žen by měla být postkoitální antikoncepce podána co nejdříve po nechráněném pohlavním styku bez ohledu na tělesnou hmotnost nebo hodnotu BMI ženy. Údaje z metaanalýzy je třeba dále uvést v bodě 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

Informace v souhrnu údajů o přípravku by se měly promítnout i do příbalové informace.

Kromě toho se výbor CHMP domnívá, že určité informace, které by mohly pomoci blíže charakterizovat riziko snížené účinnosti u žen s vysokou tělesnou hmotností / hodnotou BMI a inhibicí ovulace, by mohlo přinést provedení studie farmakodynamiky/farmakokinetiky (PD/PK). Vzhledem k nutnosti blíže charakterizovat toto riziko se držitelům rozhodnutí o registraci důrazně doporučuje zhodnotit v budoucnu farmakodynamický účinek (inhibici ovulace) LNG u obézních žen.

Celkový závěr

Celkově bylo u postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG dosaženo závěru, že není dostatek jednoznačných údajů o účinku vysoké tělesné hmotnosti / hodnoty BMI na antikoncepční účinnost. Ve třech studiích WHO (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a kol., 2010) nebyl pozorován trend ke snížení účinnosti se zvyšující se tělesnou hmotností / hodnotou BMI, zatímco ve dvou dalších studiích (Creinin a kol., 2006 a Glasier a kol., 2010) byla se zvyšující se tělesnou hmotností nebo hodnotou BMI pozorována snížená antikoncepční účinnost. V obou metaanalýzách byly vyloučeny ženy s užitím postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG mimo rámec schválených indikací, tj. později než za 72 hodin po nechráněném pohlavním styku, a ženy, které měly další nechráněné pohlavní styky.

U postkoitálních antikoncepčních přípravků obsahujících UPA (ellaOne) bylo dosaženo závěru, že omezené a nejednoznačné údaje naznačují možnou sníženou účinnost UPA při zvýšené tělesné hmotnosti žen. Kromě toho by měla být postkoitální antikoncepce u všech žen podána co nejdříve po nechráněném pohlavním styku.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA je i nadále příznivý u všech žen bez ohledu na tělesnou hmotnost / hodnotu BMI, za předpokladu odsouhlasených upozornění a změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA,
- výbor přezkoumal veškeré údaje z klinických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravků na trh včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci týkajících se účinnosti postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA zejména v souvislosti s možným vlivem vysoké hmotnosti / hodnoty BMI žen,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že dostupné údaje jsou omezené a nepodporují jednoznačný závěr, že zvýšená tělesná hmotnost snižuje účinnost postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA. Dostupné údaje je třeba uvést v informacích o přípravku, v této fázi ale nejsou žádná omezení na základě tělesné hmotnosti / hodnoty BMI doporučena,
- výbor dospěl k názoru, že z hlediska aktuálně dostupných údajů je poměr přínosů a rizik postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA příznivý, za předpokladu upozornění a dalších změn v informacích o přípravku. Omezené, ale nejednoznačné údaje konkrétně naznačují možnou sníženou účinnost těchto léčivých přípravků při zvýšené tělesné hmotnosti žen,

výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik postkoitálních antikoncepčních léčivých přípravků obsahujících LNG nebo UPA je i nadále příznivý, za předpokladu odsouhlasených upozornění a změn v informacích o přípravku.