

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af postcoitale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat

Postcoitale kontraceptiva kan anvendes til at forhindre utilsigtet graviditet efter ubeskyttet samleje eller ved svigt af præventionsmidler. Postcoitale kontraceptiva kan inddeles i midler indeholdende levonorgestrel og midler indeholdende ulipristalacetat og virker ved at hindre og/eller forsinke ovulationen.

Postcoital kontraception er en metode til lejlighedsvis brug og er langt mindre effektiv end de fleste antikonceptionsmidler til regelmæssig brug, f.eks. kombinerede hormonale kontraceptiva, piller med gestagen alene og forskellige langtidsvirkende metoder, såsom intrauterin spiral og intrauterint implantat.

Den 16. januar 2014 indbragte den svenske lægemiddelstyrelse en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for alle postcoitale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat og anmodede CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. CHMP blev anmodet om at vurdere, om virkningen af postcoitale kontraceptiva afhænger af kvindens legemsvægt og/eller legemsmasseindeks (BMI).

CHMP gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring, som var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne om effektiviteten af postcoitale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat, navnlig vedrørende sammenhængen med høj vægt/højt BMI hos kvinden.

Levonorgestrel

Levonorgestrel er et syntetisk gestagen. Til postcoital kontraception tages 1 tablet med 1,5 mg levonorgestrel eller 2 tabletter med 0,75 mg levonorgestrel samtidig. Lægemidlerne, der er indiceret til postcoital kontraception inden for 72 timer (3 døgn) efter ubeskyttet samleje eller svigt af præventionsmidler, er godkendt i over 100 lande verden over og har været anvendt i over 30 år.

I litteraturen foreligger otte relevante undersøgelser med levonorgestrel-holdige postcoitale kontraceptiva.

Ved indsendelsen af data blev der forelagt en analyse af tre WHO-undersøgelser (Von Hertzen et al., 1998 ¹ og 2002 ²; Dada et al., 2010 ³) og en analyse af to andre undersøgelser (Creinin et al., 2006 ⁴; Glasier et al., 2010 ⁵).

Resten af undersøgelserne er forelagt i form af publiceret litteratur.

Der findes kun begrænsede og inkonklusive data fra kliniske undersøgelser, hvor virkningen af høj legemsvægt/højt BMI på den antikonceptive virkning blev vurderet. I metaanalysen af de tre WHO-undersøgelser, der hovedsagelig omfattede afrikanske og asiatiske kvinder, sås ingen tendens til nedsat effektivitet med stigende legemsvægt/BMI (tabel 1). I modsætning hertil viste de to sammenlignende undersøgelser, der var udført af Creinin et al. (2006) og Glasier et al. (2010) og primært omfattede

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.

kaukasiske kvinder, at den antikonceptive virkning aftog med stigende legemsvægt eller BMI (tabel 2). Begge metaanalyser ekskluderede indtagelse senere end 72 timer efter ubeskyttet samleje (dvs. ikke godkendt anvendelse af levonorgestrel) samt kvinder, som havde yderligere ubeskyttede samlejer.

Tabel 1: Metaanalyse af tre WHO-undersøgelser (Von Hertzen et al., 1998 og 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Undervægtig 0 - 18.5	Normal 18.5-25	Overvægtig 25-30	Adipøs ≥ 30
N total	600	3952	1051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Graviditetsrate	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Sikkerhedsinterval	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabel 2: Metaanalyse af undersøgelserne udført af Creinin et al., 2006 og Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Undervægtig 0 - 18.5	Normal 18.5-25	Overvægtig 25-30	Adipøs ≥ 30
N total	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Graviditetsrate	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Sikkerhedsinterval	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Dataene er på nuværende tidspunkt for begrænsede og derfor ikke tilstrækkeligt præcise til, at der kan drages afgørende konklusioner om, hvorvidt virkningen nedsættes af øget legemsvægt og BMI; f.eks. blev der for kategorien adipøs (BMI ≥30) indberettet 3 graviditeter i den første analyse og 11 graviditeter i den anden. Det vides ikke, hvad der er forklaringen på de modstridende resultater i de to metaanalyser. Alt i alt anses de nuværende data for ikke for tilstrækkeligt solide til at støtte anbefalingen om nedsat virkning hos kvinder med legemsvægt over 75 kg og manglende virkning hos kvinder med legemsvægt over 80 kg, således som den angives i den nuværende produktinformation for det ene levonorgestrel-holdige postcoitale kontraceptivum (Norlevo).

En række forskellige faktorer har indvirkning på kvinders fertilitet og på postcoitale kontraceptivas evne til at forhindre graviditet, f.eks. tidspunktet for indtagelse af postcoital kontrception i forhold til samlejet, sandsynligheden for konception, yderligere ubeskyttede samlejer, alder, etnisk tilhørsforhold, tidligere infektioner af de kvindelige kønsveje, fertiliteten hos manden osv. Dette afspejles i den store spændvidde af estimerne for forhindring af graviditet i forskellige undersøgelser. Selv om data fra nogle undersøgelser tyder på lavere evne af levonorgestrel-holdige postcoitale kontraceptiva til at forhindre graviditet hos kvinder med større vægt/BMI, er dette kun én faktor med indflydelse på virkningen, og det er vanskeligt at fastlægge et bestemt afskæringspunkt for vægt/BMI, hvor der ikke nogen virkning.

Overordnet konkluderedes det for levonorgestrel-holdige postcoitale kontraceptiva, at der kun findes begrænsede data om betydningen af høj vægt/højt BMI for den antikonceptive virkning.

CHMP fremførte, at en advarsel i produktresuméets afsnit 4.4 er en passende rutinemæssig risikominimeringsforanstaltning til at afspejle de begrænsede og inkonklusive foreliggende data om mulig nedsat virkning hos kvinder med høj legemsvægt/højt BMI. Desuden bør dataene fra de to metaanalyser afspejles i produktresuméets afsnit 5.1. Disse oplysninger bør ligeledes afspejles i indlægssedlen. Da de begrænsede foreliggende data endvidere ikke med sikkerhed støtter konklusionen om nedsat antikonceptiv virkning hos kvinder med høj legemsvægt, anbefales der i dette stade ingen dosisjustering, og eventuelle oplysninger herom i produktresuméets afsnit 4.2 med omtale af virkning og legemsvægt bør slettes.

Ulipristalacetat

Ulipristalacetat (30 mg) (ellaOne) er en oral, syntetisk progesteron-receptormodulator med høj affinitet til den humane progesteronreceptor. Lægemidlet er indiceret til postcoital kontrception inden for 120 timer (5 døgn) efter ubeskyttet samleje eller svigt af præventionsmidler. Ulipristalacetat er godkendt i 73 lande verden over og har været markedsført i fem år.

De data, der er anvendt til analyse af virkningen af ulipristalacetat i relation til øget vækst/BMI, bygger delvis på de samme to ovennævnte undersøgelser vedrørende levonorgestrel, samt en anden randomiseret, kontrolleret undersøgelse (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) og en åben undersøgelse (HRA2914-509). Der blev foretaget tilsvarende analyser. I ulipristalacetat-grupperne var der tendens til tiltagende antal graviditeter med stigende vægt eller BMI. Analyserne byggede imidlertid på et begrænset antal kvinder, navnlig i kategorierne med størst legemsvægt/BMI, hvilket efterfølgende resulterer i meget brede, overlappende 95% sikkerhedsintervaller.

Skønt analyserne af data fra de tre randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvor 2 098 kvinder fik ulipristalacetat, tyder på en svag virkning af legemsvægt eller BMI på graviditetsraten, viste den åbne undersøgelse (n=1 241) ingen sådan virkning. Disse data giver ingen klar indikation af, at vægt eller BMI har betydning for virkningen i almindelighed eller hos overvægtige eller adipøse kvinder i særdeleshed.

Dataene er på nuværende tidspunkt for begrænsede og derfor ikke tilstrækkelig præcise til, at der kan drages afgørende konklusioner om, hvorvidt virkningen påvirkes negativt af øget legemsvægt og BMI.

Tabel 3: Metaanalyse af fire kliniske undersøgelser med ulipristalacetat

BMI (kg / m ²)	Undervægtig 0 - 18.5	Normal 18.5 - 25	Overvægtig 25 - 30	Adipøs 30 -
N total	128	1866	699	467
N graviditeter	0	23	9	12
Graviditetsrate	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
95 % sikkerhedsinterv al	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

CHMP konkluderede, at produktresuméets afsnit 4.4 bør indeholde en advarsel om, at der foreligger begrænsede og inkonklusive data om en mulig nedsat virkning hos kvinder med høj legemsvægt/højt BMI, og at postcoital kontrception hos alle kvinder bør tages snarest muligt efter ubeskyttet samleje uanset kvindens vægt eller BMI. Desuden bør dataene fra metaanalysen afspejles i produktresuméets afsnit 5.1.

Oplysningerne i produktresuméet bør ligeledes afspejles i indlægssedlen.

Derudover er CHMP af den opfattelse, at en farmakodynamisk/farmakokinetisk undersøgelse muligvis vil kunne give oplysninger til yderligere karakterisering af risikoen for nedsat virkning hos kvinder med høj legemsvægt/højt BMI og ovulationshæmning. I betragtning af behovet for yderligere karakterisering af denne risiko anbefales det kraftigt, at markedsføringstilladelsesindehaverne undersøger den farmakodynamiske virkning (ovulationshæmning) af levonorgestrel hos adipøse kvinder i fremtiden.

Samlet konklusion

For levonorgestrel-holdige postcoitale kontrceptiva konkluderes det overordnet, at der kun findes begrænsede og ikke samstemmende data om indvirkningen af høj vægt/højt BMI på den antikonceptive virkning. I tre WHO-undersøgelser (Von Hertzen et al., 1998 and 2002, og Dada et al., 2010) sås ingen tendens til nedsat virkning med stigende legemsvægt/BMI, mens der i de to andre undersøgelser (Creinin et al., 2006 og Glasier et al., 2010) iagttoges nedsat antikonceptiv virkning med stigende legemsvægt eller BMI. Begge metaanalyser ekskluderede ikke-godkendt brug af levonorgestrel-holdige postcoitale kontrceptiva, dvs. indtagelse senere end 72 timer efter ubeskyttet samleje, samt kvinder, som havde yderligere ubeskyttede samlejer.

For ulipristalacetat-holdige postcoitale antikonceptiva (ellaOne) konkluderes det, at begrænsede og inkonklusive data tyder på, at virkningen af ulipristalacetat kan aftage med stigende legemsvægt. Hos alle kvinder bør indtagelse af postcoital antikonception desuden finde sted snarest muligt efter ubeskyttet samleje.

Benefit/risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat fortsat er positivt for alle kvinder uanset legemsvægt/BMI under forudsætning af de vedtagne advarsler og ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat,
- udvalget gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring, herunder besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, om virkningen af postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat, navnlig hvad angår en mulig betydning af høj vægt/højt BMI hos kvinden,
- CHMP konkluderede, at de foreliggende data er begrænsede og ikke støtter en endelig konklusion om, at øget legemsvægt nedsætter virkningen af postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat. De foreliggende data bør indgå i produktinformationen, men på dette stade anbefales ingen begrænsninger i anvendelsen baseret på legemsvægt/BMI,
- udvalget fandt på baggrund af de foreliggende data, at benefit/risk-forholdet er positivt for postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat under forudsætning af advarsler og andre ændringer af produktinformationen. Navnlig tyder begrænsede og inkonklusive data på, at virkningen af disse lægemidler kan være nedsat ved højere legemsvægt hos kvinder,

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for postcoitale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel eller ulipristalacetat fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne advarsler og ændringer af produktinformationen.