

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Schlussfolgerungen

Der CHMP berücksichtigte die folgende Empfehlung des PRAC vom 10. Oktober 2013 in Bezug auf kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Norelgestromin, Norgestimat oder Nomegestrol enthalten.

1. Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Arzneimittel, die Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Norelgestromin, Norgestimat oder Nomegestrol enthalten, sind in der Europäischen Union als kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC) zugelassen. Sie sind mit unterschiedlichen Dosen von Ethinylestradiol (EE) oder Estradiol (E2) kombiniert.

Im Februar 2013 leitete die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf der Grundlage ein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser kombinierten hormonalen Kontrazeptiva im derzeit zugelassenen Anwendungsgebiet der Kontrazeption aufgrund des erhöhten Risikos von Thromboembolien (TE) nicht mehr positiv sei und es daher im Interesse der Union sei, die Angelegenheit an den PRAC zu verweisen. Der PRAC wurde aufgefordert, eine Empfehlung dazu abzugeben, ob das Anwendungsgebiet von Arzneimitteln, die Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Norelgestromin, Norgestimat oder Nomegestrol in Kombination mit einem Östrogen (Ethinylestradiol oder Estradiol) enthalten, beschränkt und/oder andere regulatorische Maßnahmen ergriffen werden sollten.

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der veröffentlichten Literatur, Erfahrungen nach der Markteinführung, einschließlich von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichter und bei mündlichen Erklärungen gegebener Antworten, sowie die Auffassungen einer *Ad-hoc*-Expertengruppe zur Wirksamkeit und Sicherheit von CHC, insbesondere in Bezug auf das Risiko von Thromboembolien.

Thromboembolische Ereignisse (TE) sind unerwünschte Ereignisse, die üblicherweise in einer Beinvene (tiefe Venenthrombose, TVT) auftreten. Wenn die Diagnose nicht gestellt und keine Behandlung eingeleitet wird oder wenn deutliche Symptome einer Thrombose nicht feststellbar sind, kann das Gerinnsel in die Lunge (Lungenembolie, LE) oder das Gehirn (zerebrale Embolie, ZE) wandern. Eine Fehldiagnose ist möglich, da TE mit diffusen Symptomen einhergehen und ein seltenes Ereignis in einer Population gesunder junger Frauen sind. Insgesamt könnten venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) in 1-2 % der Fälle tödlich verlaufen. Zu den bekannten Risikofaktoren für VTE zählen VTE in der Vorgeschichte, Schwangerschaft, Trauma, operative Eingriffe, Immobilisierung (z. B. nach einem operativen Eingriff oder langen Flügen), Adipositas und Rauchen (d. h. alle Situationen eines prothrombotischen Zustandes). Es existieren auch bestimmte erblich bedingte thrombophile Defekte, die das Risiko erhöhen. Ein Überprüfen der persönlichen und familiären Vorgeschichte in Hinblick auf VTE vor Verschreibung kombinierter CHC wird daher in den Produktinformationen der Arzneimittel empfohlen.

Viele Studien haben das VTE-Risiko und ihre Komplikationen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) unter Anwenderinnen verschiedener CHC bewertet. Die aktuelle Überprüfung bestätigte die vorherige Annahme, dass der Grad des VTE-Risikos bei CHC, die niedrige Dosen von Ethinylestradiol (Ethinylestradiol <50 µg) enthalten, gering ist. Es wurden jedoch Unterschiede beim VTE-Risiko zwischen den meisten Arzneimitteln abhängig vom enthaltenen Progestogen-Typ beobachtet. Auf Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten schlussfolgerte der PRAC, dass das VTE-Risiko zwischen den Arzneimitteln verschieden ist, wobei Arzneimittel mit niedrigerem Risiko jene sind, welche die Progestogene Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat enthalten. Bei einigen

Arzneimitteln (d. h. Chlormadinon, Dienogest, Nomegestrol) liegen derzeit keine hinreichenden Daten vor, um Risikovergleiche zu den Arzneimitteln mit niedrigerem Risiko herzustellen. Für Chlormadinon wird dies anhand einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*Post Authorisation Safety Study, PASS*), die im Folgenden näher erläutert wird, untersucht werden. Zu Dienogest und Nomegestrol laufen Studien und die Ergebnisse werden eingereicht, sobald sie verfügbar sind.

Das VTE-Risiko im Zusammenhang mit CHC unterscheidet sich zwischen den Arzneimitteln je nach enthaltenem Progestogen-Typ. Nach Beurteilung aller verfügbaren Daten schlussfolgerte der PRAC,

- dass die geschätzte Inzidenz des Risikos bei CHC, welche die Progestogene Levonorgestrel, Norgestimat und Norethisteron enthalten, am niedrigsten ist: Es wird geschätzt, dass jedes Jahr 5 bis 7 Fälle von VTE pro 10 000 Frauen, die diese Arzneimittel anwenden, auftreten werden;
- dass die geschätzte Inzidenz des Risikos bei den Progestogenen Etonogestrel und Norelgestromin mit jährlich 6 bis 12 Fällen pro 10 000 Frauen höher ist;
- dass die geschätzte Inzidenz des Risikos bei den Progestogenen Gestoden, Desogestrel und Drospirenon mit jährlich 9 bis 12 Fällen pro 10 000 Frauen ebenfalls höher ist;
- dass die verfügbaren Daten zu CHC, die Chlormadinon, Dienogest und Nomegestrol enthalten, nicht hinreichend sind, um einschätzen zu können, wie hoch das Risiko im Vergleich zu anderen CHC ist.

Zum Vergleich: Bei Frauen, die keine CHC anwenden (Nichtanwenderinnen) und nicht schwanger sind, treten jährlich etwa 2 Fälle von VTE pro 10 000 Frauen auf.

Es wurde nachgewiesen, dass das VTE-Risiko während des ersten Jahres, in dem eine Frau die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva beginnt oder in dem sie nach einem Zeitraum von mindestens einem Monat, in dem sie diese nicht angewendet hat, die Anwendung wieder aufnimmt, am höchsten ist (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Nach einem anfänglich höheren Risiko während des ersten Jahres der Anwendung sinkt das Risiko auf ein konstant niedrigeres Niveau. Das VTE-Risiko ist bei Bestehen intrinsischer Faktoren ebenfalls erhöht. Angesichts dessen, dass sich Risikofaktoren für VTE im Laufe der Zeit ändern, stellte der PRAC fest, dass das Risiko der einzelnen Patientinnen regelmäßig neu beurteilt werden sollte.

Es ist bekannt, dass das Risiko arterieller Thromboembolien (ATE) (Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei Anwendung von CHC ebenfalls erhöht ist. Allerdings liegt keine Evidenz für Unterschiede zwischen den CHC bezüglich ihres relativen Risikos für ATE vor.

Daher erkannte der PRAC auf Grundlage der verfügbaren Evidenz an, dass der Nutzen der Anwendung eines CHC gegenüber den Risiken schwerer unerwünschter Ereignisse bei den meisten Frauen deutlich überwiegt. Es bestand keine Evidenz für Unterschiede bezüglich der nützlichen Wirkung zwischen diesen Arzneimitteln. Allerdings empfahl der PRAC Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich einer Erweiterung des Wortlauts der Produktinformationen, um das aktuelle Wissen um die Risiken (Inzidenzrate) sowie die Symptome von VTE und ATE aufzunehmen und über Situationen aufzuklären, in denen diese Arzneimittel kontraindiziert sind. Insbesondere sollten diese Arzneimittel bei Patientinnen mit multiplen Risikofaktoren, Patientinnen nach einer größeren Operation mit länger andauernder Immobilisierung, Patientinnen, die rauchen, und Patientinnen mit Thromboembolie in der Vorgeschichte oder einer erblich bedingten Prädisposition für Thromboembolien kontraindiziert sein. Darüber hinaus wurden proaktive Informationen zur Mitteilung der Ergebnisse der vorliegenden Überprüfung und zur Hervorhebung des Risikos für thromboembolische Ereignisse anhand einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) empfohlen.

Außerdem erlegte der PRAC eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung auf, um das relative Risiko thromboembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit Chlormadinon im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen Arzneimitteln besser zu charakterisieren.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der PRAC schlussfolgerte nach Berücksichtigung der oben genannten Punkte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der im Anhang I aufgeführten Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Kontrazeption vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise und anderen Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist. Darüber hinaus sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Chlormadinon eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchführen.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für kombinierte hormonale Kontrazeptiva.
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der veröffentlichten Literatur, Erfahrungen nach der Markteinführung, einschließlich von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichter und bei mündlichen Erklärungen gegebener Antworten, zur Wirksamkeit und Sicherheit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, insbesondere in Bezug auf das Risiko von Thromboembolien. Der PRAC bestätigte das bekannte Risiko für Thromboembolien kombinierter hormonaler Kontrazeptiva und empfahl eine deutliche Kennzeichnung der Symptome thromboembolischer Ereignisse sowie der Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse.
- Der PRAC war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis kombinierter hormonaler Kontrazeptiva angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten vorbehaltlich von Einschränkungen, Warnhinweisen und anderen Änderungen an den Produktinformationen positiv ist. Insbesondere sollten diese Arzneimittel bei Patientinnen mit multiplen Risikofaktoren (Übergewicht, Rauchen, Bluthochdruck, steigendes Alter usw.), Patientinnen nach einer größeren Operation mit länger andauernder Immobilisierung und Patientinnen mit venöser Thrombose in der Vorgeschichte oder einer erblich bedingten Prädisposition für venöse Thrombosen kontraindiziert sein. Weitere Änderungen an den Produktinformationen werden dazu beitragen, das medizinische Fachpersonal und Frauen besser über das Risiko für Thromboembolien zu informieren.
- Der PRAC ist der Auffassung, dass der Nutzen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva im Anwendungsgebiet der Kontrazeption weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.
- Der PRAC war der Ansicht, dass für kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Chlormadinon enthalten, weitere Daten erforderlich sind, und erlegte die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung zur Bewertung des relativen Risikos thromboembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen Arzneimitteln auf –

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der im Anhang I aufgeführten Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Kontrazeption vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen, Einschränkungen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen sowie zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

2. Detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Gründen für die Empfehlung im Großen und Ganzen zu. Allerdings war der CHMP der Ansicht, dass der Abschnitt zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden sollte, um das erhöhte VTE-Risiko in der postpartalen Phase aufzunehmen, damit eine Übereinstimmung mit dem Abschnitt der Warnhinweise der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sichergestellt ist.

Der folgende Satz wurde daher in den Abschnitt zur Schwangerschaft der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen:

„Das erhöhte VTE-Risiko während der postpartalen Phase sollte berücksichtigt werden, wenn mit der Anwendung von [Phantasiebezeichnung] erneut begonnen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“

Es wurden keine weiteren Änderungen als erforderlich erachtet.

Gutachten des CHMP

Der CHMP ist unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 10. Oktober 2013 gemäß Artikel 107k Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG der Ansicht, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden und Norgestimat enthalten, geändert werden sollten. Die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen sind in Anhang III aufgeführt.

Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Chlormadinon enthalten, unterliegen den Bedingungen, die in Anhang IV dargelegt sind.