

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Levonorgestrel oder Ulipristalacetat enthaltender Notfallkontrazeptiva

Notfallkontrazeptiva können zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Falle eines Versagens einer Verhütungsmethode angewendet werden. Notfallkontrazeptiva können in Levonorgestrel (LNG) und Ulipristalacetat (UPA) enthaltende Notfallkontrazeptiva unterteilt werden und wirken durch die Hemmung und/oder Verzögerung des Eisprungs.

Notfallkontrazeptiva sind keine regelmäßige Empfängnisverhütungsmethode und wesentlich weniger wirksam als die meisten Kontrazeptiva zur regelmäßigen Anwendung, z. B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Gestagen-Pille und verschiedene langwirkende Methoden, wie etwa die Spirale und Implantate.

Am 16. Januar 2014 sendete die schwedische Behörde eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf alle Notfallkontrazeptiva, die LNG oder UPA enthalten, und forderte den CHMP auf, ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten. Der CHMP wurde aufgefordert zu beurteilen, ob die Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva verhältnismäßig zum Körpergewicht und/oder Body-Mass-Index (BMI) der Frauen beeinträchtigt wird.

Der CHMP überprüfte alle Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und Erfahrung nach der Markteinführung, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten, zur Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva, die LNG oder UPA enthalten, insbesondere im Verhältnis zu hohem Körpergewicht/BMI bei Frauen.

Levonorgestrel (LNG)

LNG ist ein synthetisches Progestagen. Zur Notfallkontrazeption müssen entweder eine Tablette mit 1,5 mg LNG oder gleichzeitig zwei Tabletten mit 0,75 mg LNG eingenommen werden. Die Arzneimittel sind zur Notfallkontrazeption innerhalb von 72 Stunden (3 Tage) nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr oder dem Versagen einer Verhütungsmethode angezeigt. Sie sind in mehr als 100 Ländern weltweit zugelassen und werden seit über 30 Jahren angewendet.

Acht relevante Studien mit LNG enthaltenden Notfallkontrazeptiva wurden veröffentlicht.

Im Zuge der Einreichung der Daten wurde eine Analyse von drei WHO-Studien (Von Hertzen et al., 1998¹ und 2002²; Dada et al., 2010³) sowie eine Analyse zwei anderer Studien (Creinin et al., 2006⁴; Glasier et al., 2010⁵) vorgelegt.

Die restlichen Studien wurden in Form von veröffentlichter Literatur vorgelegt.

Es liegen begrenzte und nicht beweiskräftige Daten aus klinischen Prüfungen vor, welche die Wirkung eines hohen Körpergewichts/BMI auf die kontrazeptive Wirksamkeit bewerteten. In der Meta-Analyse, die sich mit den drei WHO-Studien, die hauptsächlich afrikanische und asiatische Frauen einschlossen,

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.

befasste, wurde keine Tendenz für eine reduzierte Wirksamkeit bei zunehmendem Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu wurde in zwei vergleichenden Studien von Creinin und Kollegen (2006) und Glasier und Kollegen (2010), die hauptsächlich kaukasische Frauen einschlossen, eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit bei zunehmendem Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 2). Beide Meta-Analysen schlossen Fälle einer Einnahme nach mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr (d. h. zulassungsüberschreitende Anwendung von LNG) und von Frauen, die weiter ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten, aus der Untersuchung aus.

Tabelle 1: Meta-Analyse der drei WHO-Studien (Von Hertzen et al., 1998 und 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Untergewicht 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Übergewicht 25-30	Adipositas ≥ 30
N gesamt	600	3 952	1 051	256
N Schwangerschaften	11	39	6	3
Schwangerschaftsrate	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidenzintervall	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabelle 2: Meta-Analyse der Studien von Creinin et al., 2006 und Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Untergewicht 0 - 18,5	Normal 18,5-25	Übergewicht 25-30	Adipositas ≥ 30
N gesamt	64	933	339	212
N Schwangerschaften	1	9	8	11
Schwangerschaftsrate	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidenzintervall	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Die Daten sind derzeit zu begrenzt und daher nicht hinreichend präzise, um definitive Schlussfolgerungen dazu zu ziehen, ob die Wirksamkeit durch zunehmendes Körpergewicht und zunehmenden BMI negativ beeinflusst wird; in der Kategorie „Adipositas“ (BMI ≥ 30) wurde zum Beispiel in der ersten Analyse über drei Schwangerschaften und in der zweiten über elf Schwangerschaften berichtet. Es ist nicht bekannt, wie die widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Meta-Analysen zu erklären sind. Zusammen genommen werden die derzeitigen Daten nicht als robust genug erachtet, um die derzeitige Empfehlung einer verringerten Wirksamkeit bei Frauen mit einem Körpergewicht von mehr als 75 kg und eine Unwirksamkeit bei Frauen mit einem Körpergewicht von über 80 kg, wie in den aktuellen Produktinformationen eines LNG enthaltenden Notfallkontrazeptivums (Norlevo) aufgeführt, zu unterstützen.

Eine Reihe unterschiedlicher Faktoren haben einen Einfluss auf die Fertilität einer Frau und die Fähigkeit eines Notfallkontrazeptivums zur Verhinderung einer Schwangerschaft, z. B. der Zeitpunkt der Einnahme des Notfallkontrazeptivums in Bezug auf den Geschlechtsverkehr, die Wahrscheinlichkeit einer Empfängnis, weiterer ungeschützter Geschlechtsverkehr, Alter, Ethnie, vorherige Infektionen des Genitaltrakts, die Fertilität des Mannes etc. Dies spiegelt sich in dem weiten Bereich der Schätzungen des Anteils eines Schutzes in den verschiedenen Studien wider. Auch wenn die Daten aus einigen Studien auf eine niedrigere Fähigkeit von LNG enthaltenden Notfallkontrazeptiva zur Verhinderung einer Schwangerschaft bei Frauen mit höherem Körpergewicht/BMI hinweisen, ist dies daher nur ein Faktor, der die Wirkung beeinflusst, und es ist schwierig einen bestimmten Grenzwert für das Gewicht/den BMI, ab dem keine Wirkung besteht, zu definieren.

Insgesamt wird in Bezug auf LNG enthaltende Notfallkontrazeptiva geschlussfolgert, dass begrenzte Daten zur Wirkung eines hohen Körpergewichts/BMI auf die kontrazeptive Wirksamkeit vorliegen.

Der CHMP erklärte, dass ein Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine angemessene Routinemaßnahme zur Risikominimierung darstellen würde, um widerzuspiegeln, dass begrenzte und nicht beweiskräftige Daten in Bezug auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit bei Frauen mit einem hohen Körpergewicht/BMI vorliegen. Weiterhin sollten die Daten aus den zwei Meta-Analysen in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dargelegt werden. Diese Informationen sollten auch in der Packungsbeilage enthalten sein. Da die verfügbaren begrenzten Daten nicht sicher die Schlussfolgerung unterstützen, dass die kontrazeptive Wirkung bei Frauen mit einem hohen Körpergewicht reduziert ist, wird zudem in diesem Stadium keine Dosisanpassung empfohlen. Jegliche Informationen, die bereits in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Bezugnahme auf die Wirkung und das Körpergewicht aufgeführt sind, sollten entfernt werden.

Ulipristalacetat (UPA)

Ulipristalacetat (UPA) (30 mg) (ellaOne) ist ein synthetischer Progesteron-Rezeptor-Modulator zum Einnehmen, der über eine hochaffine Bindung an den menschlichen Progesteron-Rezeptor wirkt. Das Arzneimittel ist zur Notfallkontrazeption innerhalb von 120 Stunden (5 Tage) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Versagen einer Verhütungsmethode angezeigt. UPA ist in 73 Ländern weltweit zugelassen und ist seit fünf Jahren auf dem Markt erhältlich.

Die in den Analysen zur Wirkung von UPA im Verhältnis zum Gewicht/BMI verwendeten Daten beruhen teils auf den gleichen zwei oben genannten Studien zu LNG sowie einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) und einer unverblindeten Studie (HRA2914-509). Es wurden ähnliche Analysen durchgeführt. Dabei wurde in der UPA-Gruppe eine Tendenz für eine zunehmende Anzahl an Schwangerschaften mit zunehmendem Gewicht oder BMI beobachtet. Allerdings beruhen die Analysen auf einer begrenzten Anzahl an Frauen, insbesondere in den Kategorien mit dem höchsten Körpergewicht/BMI, was folglich zu sehr breiten und überlappenden 95%-Konfidenzgrenzen führt.

Während die Analysen der Daten aus den drei randomisierten kontrollierten Prüfungen, in denen 2 098 Frauen UPA erhielten, auf eine schwache Wirkung des Körpergewichts oder BMI auf die Schwangerschaftsraten hinweisen, lässt die unverblindete Studie (n=1241) keine solche Wirkung erkennen. Aus diesen Daten kann kein klarer Hinweis einer Wirkung des Körpergewichts oder BMI auf die Wirksamkeit im Allgemeinen oder bei übergewichtigen oder adipösen Frauen im Speziellen abgeleitet werden.

Die Daten sind derzeit zu begrenzt und daher nicht hinreichend präzise, um definitive Schlussfolgerungen dazu zu ziehen, ob die Wirksamkeit durch zunehmendes Körpergewicht und zunehmenden BMI negativ beeinflusst wird.

Tabelle 3: Meta-Analyse von vier klinischen Studien zu UPA

BMI (kg/m²)	Untergewicht 0 - 18,5	Normal 18,5 - 25	Übergewicht 25 - 30	Adipositas ≥ 30
N gesamt	128	1 866	699	467
N Schwangerschaften	0	23	9	12
Schwangerschaftsrate	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95%- Konfidenzintervall	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

Der CHMP schlussfolgerte, dass ein Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen ist, um darauf hinzuweisen, dass begrenzte und nicht beweiskräftige Daten in Bezug auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit bei Frauen mit einem hohen Körpergewicht/BMI vorliegen und die Notfallkontrazeption bei allen Frauen so schnell wie möglich nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr erfolgen sollte, ungeachtet des Körpergewichts oder BMI der Frau. Weiterhin sollten die Daten aus der Meta-Analyse in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt werden.

Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollten auch in der Packungsbeilage enthalten sein.

Darüber hinaus ist der CHMP der Meinung, dass die Durchführung einer pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Studie (PD/PK-Studie) Informationen liefern kann, die bei der weiteren Charakterisierung des Risikos einer gesenkten Wirksamkeit bei Frauen mit hohem Körpergewicht/BMI und der Hemmung des Eisprungs helfen können. Unter Berücksichtigung des Bedarfs einer weiteren Charakterisierung dieses Risikos wird den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausdrücklich empfohlen, die pharmakodynamische Wirkung (Hemmung des Eisprungs) von LNG bei adipösen Frauen in Zukunft zu untersuchen.

Übergreifende Schlussfolgerung

In Bezug auf LNG enthaltende Notfallkontrazeptiva wird geschlussfolgert, dass begrenzte und widersprüchliche Daten zur Wirkung eines hohen Körpergewichts/BMI auf die kontrazeptive Wirksamkeit vorliegen. In den drei WHO-Studien (Von Hertzen et al., 1998 und 2002; Dada et al., 2010) wurde keine Tendenz für eine reduzierte Wirksamkeit mit zunehmendem Körpergewicht/BMI beobachtet, wohingegen in den zwei anderen Studien (Creinin et al., 2006 und Glasier et al., 2010) eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit mit zunehmendem Körpergewicht oder BMI festgestellt wurde. Beide Meta-Analysen schlossen Fälle von zulassungsüberschreitender Anwendung von LNG enthaltenden Notfallkontrazeptiva, d. h. eine Einnahme nach mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr und von Frauen, die weiter ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten, aus der Untersuchung aus.

In Bezug auf UPA enthaltende Notfallkontrazeptiva (ellaOne) wird geschlussfolgert, dass begrenzte und nicht beweiskräftige Daten darauf hinweisen, dass eine reduzierte Wirksamkeit von UPA mit zunehmendem Körpergewicht bei Frauen bestehen kann. Darüber hinaus sollte die Notfallkontrazeption bei allen Frauen so schnell wie möglich nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr erfolgen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von LNG oder UPA enthaltenden Notfallkontrazeptiva bei allen Frauen, ungeachtet des Körpergewichts/BMI, vorbehaltlich der vereinbarten Warnhinweise und Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für LNG oder UPA enthaltende Notfallkontrazeptiva.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und Erfahrung nach der Markteinführung, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten, zur Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva, die

LNG oder UPA enthalten, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Wirkung von hohem Körpergewicht/BMI bei Frauen.

- Der CHMP schlussfolgerte, dass die verfügbaren Daten begrenzt sind und eine definitive Schlussfolgerung, dass ein erhöhtes Körpergewicht die Wirksamkeit von LNG oder UPA enthaltenden Notfallkontrazeptiva reduziert, nicht unterstützen. Verfügbare Daten sollten in die Produktinformationen aufgenommen werden. Jedoch werden in diesem Stadium keine Beschränkungen basierend auf dem Körpergewicht/BMI empfohlen.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von LNG oder UPA enthaltenden Notfallkontrazeptiva angesichts der derzeit verfügbaren Daten vorbehaltlich der Warnhinweise und anderen Änderungen der Produktinformationen positiv ist. Insbesondere weisen begrenzte, jedoch nicht beweiskräftige Daten darauf hin, dass eventuell eine reduzierte Wirksamkeit dieser Arzneimittel mit zunehmendem Körpergewicht bei Frauen besteht –

kam der Ausschuss daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von LNG oder UPA enthaltenden Notfallkontrazeptiva vorbehaltlich der vereinbarten Warnhinweise und Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.