

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

### A levonorgesztrel vagy uliprisztál-acetát tartalmú sürgősségi fogamzásgátló készítmények tudományos értékelésének átfogó összegzése

A sürgősségi fogamzásgátlókat a nem kívánt terhesség megelőzésére alkalmazzák védekezés nélküli szexuális együttlétet követően, illetve a fogamzásgátló módszer sikertelensége esetén. A sürgősségi fogamzásgátlók feloszthatók levonorgesztrel (LNG) és uliprisztál-acetát (UPA) tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókra, és ezek az ovuláció gátlása és/vagy késleltetése révén hatnak.

A sürgősségi fogamzásgátlás alkalmazása egy alkalmi módszer, amely sokkal kevésbé hatékony, mint a legtöbb, rendszeresen alkalmazott fogamzásgátló készítmény, például a kombinált hormonális fogamzásgátlók, a csak gesztagén tabletták és a különböző hosszú hatású módszerek, mint amilyenek a méhen belüli eszközök és implantátumok.

2014. január 16-án a svéd ügynökség a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztést nyújtott be valamennyi, LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátló vonatkozásában, amelyben a CHMP véleményét kérte azzal kapcsolatban, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. A CHMP-t arra kérték, hogy vizsgálja meg, hogy a nők testtömege és/vagy testtömegindexe (BMI) befolyásolja-e a sürgősségi fogamzásgátlók hatékonyságát.

A CHMP áttekintette a klinikai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók hatékonyságára vonatkozóan, különösen a nők nagy testtömegével/BMI értékével kapcsolatosan.

### Levonorgesztrel (LNG)

A levonorgesztrel egy szintetikus progesztagén. Sürgősségi fogamzásgátlás céljára egy tablettát 1,5 mg-os vagy egy időben két tablettát 0,75 mg-os LNG-t kell bevenni. A készítmények a védekezés nélküli szexuális együttlétet vagy a fogamzásgátlás sikertelenségét követően 72 órán (3 napon) belüli sürgősségi fogamzásgátlásra javallottak, világszerte több mint 100 országban engedélyezettek, és több mint 30 éve alkalmazzák azokat.

A publikált szakirodalomban nyolc, LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókkal végzett, releváns vizsgálat található.

Az adatok benyújtása során egy elemzést mutattak be három WHO vizsgálatról (Von Hertzen *et al.*, 1998 <sup>1</sup> és 2002 <sup>2</sup>; Dada *et al.*, 2010 <sup>3</sup>), valamint egy elemzést két másik vizsgálatról (Creinin *et al.*, 2006 <sup>4</sup>; Glasier *et al.*, 2010 <sup>5</sup>).

A többi vizsgálatot publikált szakirodalom formájában nyújtották be.

Korlátozott és következtetlen adatok nyerhetők azokból a klinikai vizsgálatokból, amelyek a nagy testtömeg/magas BMI által a fogamzásgátló hatékonyságra kifejtett hatást értékelték. A három, főként afrikai és ázsiai nőkkel végzett WHO vizsgálatot magában foglaló metaanalízisben a növekvő testtömeg/BMI esetén nem figyeltek meg csökkenő hatékonysági trendet (1. táblázat). Ezzel szemben

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Creinin MD *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.

<sup>5</sup> Glasier A *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62.

Creinin és munkatársai (2006), valamint Glasier és munkatársai (2010) összehasonlító vizsgálatában, amelyekben főként kaukázusi nők vettek részt, a növekvő testtömeggel vagy BMI értékkel csökkenő fogamzásgátló hatékonyságot figyeltek meg (2. táblázat). Mindkét metaanalízisben kizárták a védekezés nélküli együttlétet követő 72 óránál későbbi gyógyszerbevételt (vagyis az LNG indikáción túli alkalmazását), valamint azokat a nőket, akiknél további, védekezés nélküli együttlétre került sor.

1. táblázat: Három WHO vizsgálat (Von Hertzen *et al.*, 1998 és 2002; Dada *et al.*, 2010) metaanalízise

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alultáplált 0 - 18,5	Normális 18,5-25	Túlsúlyos 25-30	Elhízott ≥ 30
N összes	600	3952	1051	256
N terhességek	11	39	6	3
Terhességi ráta	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Konfidencia intervallum	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

2. táblázat: Creinin *et al.*, 2006 és Glasier *et al.*, 2010 vizsgálatainak metaanalízise

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alultáplált 0 - 18,5	Normális 18,5-25	Túlsúlyos 25-30	Elhízott ≥ 30
N összes	64	933	339	212
N terhességek	1	9	8	11
Terhességi ráta	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Konfidencia intervallum	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Jelenleg az adatok túlságosan korlátozottak, és ezért nem eléggé precízek egy végleges következtetés levonásához arra vonatkozóan, hogy a megnövekedett testtömeg és BMI negatívan befolyásolja-e a hatékonyságot, például az elhízott kategóriában (BMI ≥30) az első elemzésben három terhességről számoltak be, a másodikban pedig tizenegyről. Nem ismeretes, hogy mi a magyarázata a két metaanalízisben az egymásnak ellentmondó eredményeknek. Összességében a jelenlegi adatok nem tekinthetők kellően szilárdnak, hogy alátámasszák a 75 kg testtömeg feletti nők esetében a csökkent hatékonyságra, a 80 kg feletti nőknél pedig a hatástalanságra vonatkozó jelenlegi ajánlást, ahogy az jelenleg szerepel az egyik, LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátló gyógyszer (Norlevo) terméktájékoztatójában.

Számos eltérő tényező befolyásolja egy nő termékenységét és a sürgősségi fogamzásgátlók képességét a terhesség megelőzésére, például a sürgősségi fogamzásgátló bevitelének ideje az együttlétkezéphez képest, a fogamzás valószínűsége, további, védekezés nélküli együttlétek, életkor, etnikai hovatartozás, a genitális rendszer korábbi fertőzései, a férfi termékenység stb. Ez a különböző vizsgálatokban a megelőzött hányad széles terjedelmű értékeiben tükröződik. Ezért még ha a nagyobb testtömegű/BMI értékű nők esetében egyes vizsgálatokból származó adatok az LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók által a terhesség megelőzésére kifejtett, kisebb mértékű hatásra utalnak is, ez nem az egyetlen tényező, amely befolyásolja a hatást, és nehéz definiálni egy olyan bizonyos határértéket a testtömegre/BMI-re, amelynél nem jelentkezik hatás.

Az LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókat illetően összességében az a következtetés vonható le, hogy a nagy testtömeg/magas BMI által a fogamzásgátló hatékonyságra kifejtett hatásra vonatkozóan korlátozottak az adatok.

A CHMP azt javasolta, hogy egy figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 pontjában megfelelő rutin kockázatminimalizáló intézkedésnek tekinthető annak tükrözésére, hogy korlátozott és következtelen adatok állnak rendelkezésre a potenciálisan csökkent hatékonyság kapcsán nagy testtömegű/BMI értékű nők esetében. Továbbá a két metaanalízis adatait az alkalmazási előírás 5.1 pontjába kell beilleszteni. Ezt az információt a betegtájékoztatóban is tartalmaznia kell. Ezenfelül, mivel a rendelkezésre álló, korlátozott adatok nem támasztják alá bizonyossággal azt a következtetést, hogy a fogamzásgátló hatás csökken a nagy testtömegű nőknél, a dózis módosítása jelenleg nem javasolt, és törölni kell minden olyan, a hatékonyság és a testtömeg kapcsolatára utaló információt, amely már szerepel az alkalmazási előírás 4.2 pontjában.

### **Uliprisztál-acetát (UPA)**

Az uliprisztál-acetát (UPA) (ellaOne) egy orális szintetikus progeszteron receptor modulátor, amely azáltal hat, hogy nagy affinitással kötődik a humán progeszteron receptorhoz. A készítmény a védekezés nélküli szexuális együttléte vagy a fogamzásgátlás sikertelenségét követően 120 órán (5 napon) belüli sürgősségi fogamzásgátlásra javallott. Az UPA világszerte 73 országban engedélyezett, és öt éve forgalmazzák.

A testtömeggel/BMI-vel kapcsolatosan az UPA hatásának elemzésében felhasznált adatok részben ugyanazon a két, fent említett, LNG-vel végzett vizsgálaton, valamint egy másik randomizált, kontrollált vizsgálaton (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) és egy nyílt elrendezésű vizsgálaton (HRA2914-509) alapulnak. Hasonló elemzéseket végeztek. Az UPA csoportban a növekvő testtömeggel vagy BMI értékkel növekvő számú terhességi trendet figyeltek meg. Ugyanakkor az elemzések korlátozott számú nőn alapulnak, különösen a legmagasabb testtömeg/BMI kategóriában, ami következtetésképpen nagyon széles és átfedő 95%-os konfidencia intervallumokat eredményez.

Míg a 2 098, UPA-val kezelt nő részvételével végzett, három randomizált, kontrollált vizsgálatból származó adatok elemzése a testtömeg vagy BMI gyenge hatására utal a terhességi rátára, a nyílt elrendezésű vizsgálat (N=1241) nem utalt ilyen hatásra. Ezekből az adatokból nincs világos utalás a testtömeg vagy BMI által a hatékonyságra kifejtett hatásra általánosságban, illetve kifejezetten a túlsúlyos vagy elhízott nők esetében.

Jelenleg az adatok túlságosan korlátozottak, és ezért nem eléggé precízek egy végleges következtetés levonásához arra vonatkozóan, hogy a megnövekedett testtömeg és BMI negatívan befolyásolja-e a hatékonyságot.

### 3. táblázat: Az UPA-val végzett négy klinikai vizsgálat metaanalízise

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Alultáplált 0 - 18,5</b>	<b>Normális 18,5 - 25</b>	<b>Túlsúlyos 25 - 30</b>	<b>Elhízott 30 -</b>
<b>N összes</b>	128	1866	699	467
<b>N terhességek</b>	0	23	9	12
<b>Terhességi ráta</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>95%-os konfidencia intervallum</b>	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy egy figyelmeztetés az alkalmazási előírás 4.4 pontjában megfelelőnek tekinthető annak jelzésére, hogy korlátozott és következtelen adatok állnak rendelkezésre a potenciálisan csökkent hatékonyság kapcsán nagy testtömegű/BMI értékű nők

esetében, és hogy minden nő esetén a sürgősségi fogamzásgátlót a védekezés nélküli együttlétet követően a lehető leghamarabb be kell venni, függetlenül a nő testtömegétől vagy BMI értékétől. Továbbá a metaanalízis adatait az alkalmazási előírás 5.1 pontjába kell beilleszteni.

Az alkalmazási előírásban található információt a betegtájékoztatónak is tartalmaznia kell.

Ezenfelül a CHMP azon a véleményen van, hogy egy farmakodinámiás/farmakokinetikai vizsgálat elvégzése információval szolgálhat, amely segíthet a csökkent hatékonyság kockázatának további karakterizálásában nagy testtömegű/BMI értékű nőknél és ovuláció gátlás esetén. Figyelembe véve a kockázat további karakterizálásának szükségességét, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai számára erősen ajánlott, hogy a jövőben tanulmányozzák az LNG farmakodinámiás hatását (ovuláció gátlás) elhízott nőknél.

### **Átfogó következtetés**

Az LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókra vonatkozóan összességében az a következtetés vonható le, hogy a nagy testtömeg/magas BMI által a fogamzásgátló hatékonyságra kifejtett hatásra vonatkozóan az adatok korlátozottak és következtelenek. A három WHO vizsgálatban (Von Hertzen *et al.*, 1998 és 2002; Dada *et al.*, 2010) nem figyeltek meg csökkenő hatékonyságot a növekvő testtömeg/BMI mellett, míg a két másik vizsgálatban (Creinin *et al.*, 2006 és Glasier *et al.*, 2010) csökkent fogamzásgátló hatékonyságot mutattak ki a növekvő testtömeggel vagy BMI értékkel. Mindkét metaanalízisben kizárták az LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók indikáción túli alkalmazását, vagyis a védekezés nélküli együttlétet követő 72 órán túli bevételt, valamint azokat a nőket, akiknél további, védekezés nélküli együttlétre került sor.

Az UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók (ellaOna) vonatkozásában arra a következtetésre jutottak, hogy a korlátozott és következtelen adatok arra utalnak, hogy az UPA hatékonysága csökkenhet a növekvő testtömeggel. Továbbá minden nő esetén a sürgősségi fogamzásgátlót a védekezés nélküli együttlétet követően a lehető leghamarabb be kell venni.

### **Előny-kockázat profil**

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók előny-kockázat profilja pozitív marad minden nő számára, függetlenül a testtömegtől/BMI-től, a figyelmeztetések és a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

### **A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókra vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság áttekintette a klinikai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók hatékonyságára vonatkozóan, különösen a nők nagy testtömegének/BMI értékének lehetséges hatásával kapcsolatosan.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és nem támasztják alá azt a végleges következtetést, miszerint a megnövekedett testtömeg csökkenti az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók hatékonyságát. A rendelkezésre álló adatokat bele kell foglalni a terméktájékoztatóba, azonban a testtömeg/BMI alapján jelenleg nem javasolt az alkalmazás korlátozása.

- A bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók előny-kockázat profilja kedvező a figyelmeztetések és a terméktájékoztató egyéb módosításai mellett. A korlátozott, de következtelen adatok ugyanis arra utalnak, hogy a nők növekvő testtömegével ezeknek a gyógyszereknek a hatékonysága csökkenhet.

Következésképpen a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az LNG vagy UPA tartalmú sürgősségi fogamzásgátlók előny-kockázat profilja pozitív marad a figyelmeztetések és a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.