

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen, en nadere uitleg over het onderscheid in de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de conclusies

Het CHMP heeft de onderstaande aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 10 oktober 2013 met betrekking tot de gecombineerde hormonale anticonceptiva die chloormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestodeen, norelgestromin, norgestimaat of nomegestrol bevatten, beoordeeld.

1 – Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Geneesmiddelen die chloormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestodeen, norelgestromin, norgestimaat of nomegestrol bevatten, zijn toegelaten in de Europese Unie als gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Deze worden gecombineerd met verschillende doses ethinylestradiol (EE) of met oestradiol (E2).

In februari 2013 zette de Franse instantie inzake geneesmiddelen (ANSM) een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang op grond van het feit dat de baten-risicoverhouding van deze gecombineerde hormonale anticonceptiva ongunstig was geworden in de op dat moment goedgekeurde indicatie van anticonceptie als gevolg van het verhoogde risico op trombo-embolie (TE). In het belang van de Unie werd de zaak daarom verwezen naar het PRAC. Het PRAC werd verzocht een aanbeveling te doen over de vraag of de indicatie van geneesmiddelen die chloormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestodeen, norelgestromin, norgestimaat of nomegestrol bevatten, gecombineerd met een oestrogeen (ethinylestradiol of oestradiol), moet worden beperkt en/of er andere regelgevingsmaatregelen moeten worden genomen.

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, alsook de opvattingen van een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen over de werkzaamheid en veiligheid van de CHC's, in het bijzonder met betrekking tot het risico op trombo-embolie.

Trombo-embolische voorvallen zijn bijwerkingen die gewoonlijk optreden in een ader van het been (diepe veneuze trombose, DVT). Als dit niet wordt gediagnosticeerd en er geen behandeling wordt gestart, of wanneer er geen duidelijke symptomen van trombose kunnen worden vastgesteld, kan het stolsel zich naar boven naar de longen (longembolie, PE) of de hersenen (hersenembolie, CE) verplaatsen. Een foutieve diagnose is mogelijk aangezien TE zich presenteert met diffuse symptomen en een zeldzaam voorval is in een populatie van gezonde jonge vrouwen. In het algemeen zouden veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) fataal kunnen zijn in 1-2% van de gevallen. Bekende risicofactoren voor VTE zijn onder meer een voorgeschiedenis van VTE, zwangerschap, trauma, chirurgie, immobilisatie (bijv. na een chirurgische ingreep of een lange vlucht), zwaarlijvigheid en roken (d.w.z. alle situaties van een protrombotische toestand). Er zijn ook bepaalde erfelijke trombofiele defecten die het risico verhogen. Het wordt daarom aanbevolen in de productinformatie van de producten op te nemen dat de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis van VTE moeten worden gecontroleerd alvorens gecombineerde CHC-geneesmiddelen voor te schrijven.

Het risico op VTE en de complicaties ervan (diepe veneuze trombose, longembolie) is in veel onderzoeken beoordeeld bij gebruikers van verschillende CHC's. De huidige beoordeling bevestigde het eerdere inzicht dat het risico op VTE met CHC's die een lage dosis ethinylestradiol (ethinylestradiol <50 µg) bevatten klein is, maar tussen de meeste producten werden verschillen in het risico op VTE waargenomen, afhankelijk van het type progestageen dat de producten bevatten. Op grond van het geheel aan beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat de producten verschillen vertonen in de hoogte van het risico op VTE, waarbij de producten die de progestagenen levonorgestrel, norethisteron

en norgestimaat bevatten een lager risico met zich meebrengen. Voor sommige producten (d.w.z. chloormadinon, dienogest, nomegestrol) zijn er op dit moment onvoldoende gegevens om vast te stellen hoe het risico ervan zich verhoudt tot dat van de producten met een laag risico. Voor chloormadinon wordt dit onderzocht in een veiligheidsonderzoek na toelating, dat hieronder nader wordt besproken. Voor dienogest en nomegestrol lopen er onderzoeken en de resultaten zullen worden ingediend zodra deze beschikbaar zijn.

De producten vertonen verschillen in de hoogte van het risico op VTE, afhankelijk van het type progestageen dat de producten bevatten. Na beoordeling van alle beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat:

- het geschatte incidentierisico het laagste is met de CHC's die de progestagenen levonorgestrel, norgestimaat en norethisteron bevatten: naar schatting zullen er elk jaar 5 tot 7 gevallen van VTE optreden per 10 000 vrouwen die deze geneesmiddelen gebruiken;
- het geschatte incidentierisico met 6 tot 12 gevallen per jaar per 10 000 vrouwen hoger is met de progestagenen etonogestrel en norelgestromin;
- het geschatte incidentierisico met 9 tot 12 gevallen per jaar per 10 000 vrouwen ook hoger is met de progestagenen gestodeen, desogestrel en drospirenon;
- voor CHC's die chloormadinon, dienogest en nomegestrol bevatten de beschikbare gegevens ontoereikend zijn om te weten hoe het risico ervan zich verhoudt tot dat van de andere CHC's.

Ter vergelijking: bij vrouwen die geen CHC's gebruiken (niet-gebruikers) en die niet zwanger zijn, zal het aantal gevallen van VTE op ongeveer 2 per jaar per 10 000 vrouwen liggen.

Het is aangetoond dat het risico op VTE het hoogst is gedurende het eerste jaar dat een vrouw met hormonale anticonceptiva begint, of wanneer ze daar opnieuw mee begint na een periode van ten minste één maand waarin ze deze niet gebruikte (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Na aanvankelijk een hoger risico tijdens het eerste jaar van gebruik neemt het risico af tot een constant lager niveau. Het risico op VTE is tevens hoger als er sprake is van intrinsieke risicofactoren. Gezien het feit dat risicofactoren voor VTE in de tijd veranderen, merkte het PRAC op dat periodieke herbeoordeling van het individuele risico dient plaats te vinden.

Het is bekend dat het gebruik van CHC's ook een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (ATE) (myocardinfarct, cerebrovasculair accident) geeft. Er waren echter geen aanwijzingen voor verschillen tussen CHC's wat betreft hun relatieve risico op ATE.

Op grond van het beschikbare bewijs erkende het PRAC daarom dat bij de meeste vrouwen de voordelen van het gebruik van een CHC veel groter zijn dan het risico op ernstige bijwerkingen. Er waren geen aanwijzingen voor verschillen tussen deze geneesmiddelen wat betreft gunstige effecten. Het PRAC adviseerde echter standaard risicobeperkende maatregelen, waaronder een aanscherping van de formulering van de productinformatie door opname van de huidige kennis van de risico's (incidentierisico), alsook de symptomen voor VTE en ATE en een uiteenzetting van de situaties waarvoor deze producten gecontra-indiceerd zijn. In het bijzonder moeten deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd worden bij patiënten met meerdere risicofactoren, bij patiënten na een zware operatie met langdurige immobilisatie, patiënten die roken en patiënten met een voorgeschiedenis of een erfelijke aanleg voor trombo-embolie. Bovendien werd geadviseerd proactieve informatie te verspreiden door middel van een informatieve brief ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC), waarin de uitkomst van de huidige beoordeling wordt beschreven en wordt gewezen op het risico van de trombo-embolische voorvallen.

Daarnaast gelastte het PRAC een veiligheidsonderzoek na toelating om een beter inzicht te krijgen in het relatieve risico op trombo-embolische voorvallen als gevolg van chloormadinon-bevattende geneesmiddelen ten opzichte van levonorgestrel-bevattende geneesmiddelen.

Baten-risicoverhouding

Na beoordeling van al het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die worden genoemd in bijlage I in de indicatie van anticonceptie gunstig blijft, op voorwaarde van opname van de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie. Daarnaast moeten de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van chloormadinon een veiligheidsonderzoek na toelating uitvoeren.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het PRAC de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de gecombineerde hormonale anticonceptiva-bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het PRAC alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden over de werkzaamheid en veiligheid van de gecombineerde hormonale anticonceptiva-bevattende geneesmiddelen, in het bijzonder met betrekking tot het risico op trombo-embolie heeft beoordeeld. Het PRAC heeft het bekende risico op trombo-embolie van gecombineerde hormonale anticonceptiva-bevattende geneesmiddelen bevestigd, en heeft de aanbeveling gedaan tot duidelijke etikettering van de symptomen van trombo-embolische voorvallen, alsook van de risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen;
- het PRAC in het licht van de op dat moment beschikbare veiligheidsgegevens van oordeel was dat de baten-risicoverhouding van gecombineerde hormonale anticonceptiva gunstig is, met inachtneming van de beperkingen, waarschuwingen en andere wijzingen in de productinformatie. In het bijzonder moeten deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd worden bij patiënten met meerdere risicofactoren (overgewicht, roken, hypertensie, gevorderde leeftijd, enz.), bij patiënten na een zware operatie met langdurige immobilisatie en patiënten met een voorgeschiedenis of een erfelijke aanleg voor veneuze trombose. Verdere veranderingen in de productinformatie zullen ertoe bijdragen dat de professionele zorgverleners en vrouwen beter op de hoogte zijn van het risico op trombo-embolie;
- het PRAC van mening is dat de voordelen van gecombineerde hormonale anticonceptiva-bevattende geneesmiddelen nog steeds groter zijn dan de risico's in de indicatie van anticonceptie;
- het PRAC oordeelde dat verdere gegevens noodzakelijk zijn voor de gecombineerde hormonale anticonceptiva die chloormadinon bevatten en de uitvoering gelastte van een veiligheidsonderzoek na toelating (post authorisation safety study, PASS) ter beoordeling van het relatieve risico op trombo-embolische voorvallen als gevolg van deze producten ten opzichte van de levonorgestrel-bevattende producten;

concludeerde het PRAC daarom dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die worden genoemd in bijlage I in de indicatie van anticonceptie gunstig blijft, met inachtneming van de

overeengekomen voorwaarden, beperkingen, waarschuwingen, andere wijzingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen.

2 – Nadere uitleg over het onderscheid in de aanbeveling van het PRAC

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemde het CHMP in met de algehele wetenschappelijke conclusies en de redenen voor aanbeveling. Het CHMP was echter van oordeel dat de rubriek Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding van de samenvatting van productkenmerken (SPC) moet worden gewijzigd, namelijk door opname van het verhoogde risico op VTE in de post-partumperiode, om consistentie met de rubriek Waarschuwingen van de SPC te waarborgen.

De volgende zin werd daarom opgenomen in de rubriek Zwangerschap van de SPC:

“Het verhoogde risico op VTE tijdens de post-partumperiode moet in aanmerking worden genomen wanneer opnieuw wordt gestart met [fantasiennaam] (zie rubrieken 4.2 en 4.4).”

Verdere wijzigingen werden niet noodzakelijk geacht.

Het advies van het CHMP

Het CHMP is na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC van 10 oktober 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van gecombineerde hormonale anticonceptiva die chloormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestodeen, norgestimaat bevatten, moeten worden gewijzigd. De wijzigingen van de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III.

De vergunningen voor het in de handel brengen van chloormadinon-bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva zijn onderworpen aan de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.