

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor noodanticonceptie die levonorgestrel of ulipristalacetaat bevatten

Noodanticonceptiemiddelen kunnen worden gebruikt om ongewenste zwangerschap te voorkomen na onbeschermd geslachtsgemeenschap of in geval van een falende anticonceptiemethode. De noodanticonceptiemiddelen kunnen worden onderverdeeld in levonorgestrel (LNG) en ulipristalacetaat (UPA) bevattende noodanticonceptiemiddelen en ze werken door de ovulatie te remmen en/of uit te stellen.

Het gebruik van noodanticonceptie is een incidentele methode die veel minder werkzaam is in vergelijking met de meeste anticonceptieproducten die op regelmatige tijdstippen worden gebruikt, bijv. gecombineerde hormonale anticonceptiva, pillen met alleen gestageen en diverse langwerkende methodes als spiraaltjes en implantaten.

Op 16 januari 2014 diende de Zweedse instantie krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83 EG een verwijzingsbericht in met betrekking tot alle LNG of UPA bevattende noodanticonceptiemiddelen, waarin het CHMP om advies werd gevraagd over het al dan niet handhaven, wijzigen, schorsen of intrekken van de handelsvergunningen. Het CHMP werd verzocht te beoordelen of de werkzaamheid van noodanticonceptiemiddelen wordt beïnvloed door het lichaamsgewicht en/of de body mass index (BMI) van vrouwen.

Het CHMP bestudeerde alle gegevens van klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen verstrekte antwoorden, over de werkzaamheid van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie, met name met het oog op het verband met hoog gewicht/hoge BMI bij vrouwen.

Levonorgestrel (LNG)

LNG is een synthetisch progestageen. Voor noodanticonceptie moet één tablet van 1,5 mg LNG worden ingenomen, of twee tabletten van 0,75 mg LNG tegelijk. De producten zijn geïndiceerd voor noodanticonceptie binnen 72 uur (drie dagen) na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie, zijn wereldwijd in meer dan honderd landen goedgekeurd en worden al meer dan dertig jaar gebruikt.

Er zijn acht relevante onderzoeken met LNG bevattende noodanticonceptiemiddelen beschikbaar in de openbare literatuur.

Tijdens de gegevensindiening werd een analyse verstrekt van drie WHO-studies (Von Hertzen *et al.*, 1998¹ en 2002²; Dada *et al.*, 2010³), evenals een analyse van twee andere onderzoeken (Creinin *et al.*, 2006⁴; Glasier *et al.*, 2010⁵).

De rest van de onderzoeken zijn ingediend in de vorm van gepubliceerde literatuur

Er zijn beperkte en onduidelijke gegevens uit klinische proeven waarbij het effect van een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI op de anticonceptieve werkzaamheid werd beoordeeld. In de meta-

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.

analyse van de drie WHO-onderzoeken, waarin voornamelijk Afrikaanse en Aziatische vrouwen waren opgenomen, werd geen trend voor een verminderde werkzaamheid in het geval van toenemend lichaamsgewicht/toenemende BMI waargenomen (tabel 1). Daarentegen werd bij de twee vergelijkende onderzoeken van Creinin *et al.* (2006) en Glasier *et al.* (2010), waarin voornamelijk vrouwen van het Kaukasische ras waren opgenomen, een verminderde werkzaamheid waargenomen in het geval van toenemend lichaamsgewicht of toenemende BMI (tabel 2). In beide meta-analyses werden gevallen van inname later dan 72 uur na onbeschermded gemeenschap (d.w.z. off-labelgebruik van LNG) en van vrouwen die verdere onbeschermded gemeenschap hadden gehad, uitgesloten.

Tabel 1: Meta-analyse van drie WHO-onderzoeken (Von Hertzen *et al.*, 1998 en 2002; Dada *et al.*, 2010)

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0–18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas ≥ 30
Aantal personen	600	3 952	1 051	256
Aantal zwangerschappen	11	39	6	3
Zwangerschapspercentage	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Betrouwbaarheidsinterval	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabel 2: Meta-analyse van onderzoeken van Creinin *et al.*, 2006, en Glasier *et al.*, 2010

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0–18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas ≥ 30
Aantal personen	64	933	339	212
Aantal zwangerschappen	1	9	8	11
Zwangerschapspercentage	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Betrouwbaarheidsinterval	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

De gegevens zijn op dit moment te beperkt en daarom onvoldoende nauwkeurig om definitieve conclusies te trekken over de vraag of de werkzaamheid negatief wordt beïnvloed door een verhoogd lichaamsgewicht en een verhoogde BMI; voor de obesitascategorie (BMI ≥ 30) werden bijvoorbeeld drie zwangerschappen gemeld in de eerste analyse en elf zwangerschappen in de tweede. Het is onbekend wat de verklaring is voor de tegenstrijdige resultaten van beide meta-analyses. Over het geheel genomen worden de huidige gegevens niet betrouwbaar genoeg geacht om de huidige aanbeveling te ondersteunen van verminderde werkzaamheid bij vrouwen met een lichaamsgewicht boven 75 kg en niet-werkzaamheid bij vrouwen met een lichaamsgewicht boven 80 kg, zoals op dit moment is opgenomen in de productinformatie van één LNG bevattend geneesmiddel voor noodanticonceptie (Norlevo).

De vruchtbaarheid van een vrouw en het vermogen van noodanticonceptiemiddelen om een zwangerschap te voorkomen worden beïnvloed door een reeks van verschillende factoren, zoals het tijdstip van inname van noodanticonceptie ten opzichte van de gemeenschap, de kans op bevruchting, verdere onbeschermded gemeenschap, leeftijd, etniciteit, voorafgaande infecties van het voortplantingskanaal, vruchtbaarheid van de man etc. Dit komt tot uitdrukking in de grote verscheidenheid aan schattingen van het aandeel van voorkomen zwangerschappen in de

verschillende onderzoeken. Ook al duiden gegevens uit sommige onderzoeken op een lager vermogen van LNG bevattende noodanticonceptiemiddelen om zwangerschappen bij vrouwen met een hoger gewicht/hogere BMI te voorkomen, is dit derhalve slechts één factor die het effect beïnvloedt en is het moeilijk om een bepaalde grenswaarde voor het gewicht/de BMI te bepalen waarbij geen effect aanwezig is.

Over het geheel genomen wordt voor LNG bevattende noodanticonceptiemiddelen geconcludeerd dat er beperkte gegevens zijn over het effect van een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI op de anticonceptieve werkzaamheid.

Het CHMP stelde voor dat een waarschuwing in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken een passende risicobeperkende standaardmaatregel is om weer te geven dat beperkte en niet-overtuigende gegevens aanwezig zijn met betrekking tot een mogelijk verminderde werkzaamheid bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI. Verder dienen de gegevens van de twee meta-analyses te worden opgenomen in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken. Deze informatie dient ook te worden opgenomen in de bijsluiter. Verder wordt, aangezien de beperkte beschikbare gegevens niet met zekerheid de conclusie ondersteunen dat het anticonceptieve effect bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht minder is, geen aanpassing van de dosis aanbevolen in dit stadium, en dient eventuele informatie die al is opgenomen in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken waarbij naar effect en lichaamsgewicht wordt verwezen, te worden verwijderd.

Ulipristalacetaat (UPA)

Ulipristalacetaat (UPA) (30 mg) (ellaOne) is een orale synthetische progesteronreceptor-modulator, die werkt via binding met hoge affiniteit aan de humane progesteronreceptor. Het product is geïndiceerd voor noodanticonceptie binnen 120 uur (vijf dagen) na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie. UPA is wereldwijd in 73 landen goedgekeurd en is al vijf jaar op de markt.

De bij de analyses van het effect van UPA in relatie tot gewicht/BMI gebruikte gegevens zijn deels gebaseerd op dezelfde onderzoeken: twee bovengenoemde onderzoeken voor LNG, en een ander gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) alsmede een open-labelonderzoek (HRA2914-509). Er werden vergelijkbare analyses uitgevoerd. Er werd in de UPA-groep een trend waargenomen van een toenemend aantal zwangerschappen in het geval van een toenemend gewicht of toenemende BMI. De analyses zijn echter gebaseerd op een beperkt aantal vrouwen, met name in de categorieën met het hoogste lichaamsgewicht/de hoogste BMI, wat vervolgens resulteert in zeer brede en overlappende 95%-betrouwbaarheidslimieten.

Terwijl de analyses van gegevens uit de drie gerandomiseerde gecontroleerde proeven waarbij 2 098 vrouwen UPA kregen, wijzen op een zwak effect van het lichaamsgewicht of de BMI op zwangerschapspercentages, wees het open-labelonderzoek (n=1,241) niet op een dergelijk effect. Op basis van deze gegevens is er geen duidelijke indicatie voor een effect van gewicht of BMI op de werkzaamheid in het algemeen, of specifiek onder vrouwen met overgewicht of obesitas.

De gegevens zijn op dit moment te beperkt en derhalve onvoldoende nauwkeurig om definitieve conclusies te trekken over de vraag of de werkzaamheid negatief wordt beïnvloed door een verhoogd lichaamsgewicht en een verhoogde BMI.

Tabel 3: Meta-analyse van vier met UPA uitgevoerde klinische onderzoeken

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0–18,5	Normaal 18,5-25	Overgewicht 25-30	Obesitas ≥ 30
Aantal personen	128	1 866	699	467
Aantal zwangerschappen	0	23	9	12
Zwangerschaps- percentage	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
95%-betrouwbaarheids- interval	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Het CHMP concludeerde dat een waarschuwing in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken passend is om aan te geven dat beperkte en niet-overtuigende gegevens aanwezig zijn met betrekking tot een mogelijk verminderde werkzaamheid bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI en dat door alle vrouwen na onbeschermdde gemeenschap zo spoedig mogelijk noodmedicatie dient te worden ingenomen, ongeacht het lichaamsgewicht of de BMI van de vrouw. Verder dienen de gegevens van de meta-analyse te worden gepresenteerd in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken.

De informatie in de samenvatting van de productkenmerken dient ook te worden opgenomen in de bijsluiter.

Daarnaast is het CHMP van mening dat het uitvoeren van een farmacodynamisch/farmacokinetisch onderzoek enige informatie kan opleveren die kan helpen om het risico op verminderde werkzaamheid bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI en ovulatierepressie verder te karakteriseren. Gezien de noodzaak om dit risico verder te karakteriseren wordt de houders van een vergunning voor het in de handel brengen sterk aanbevolen in de toekomst onderzoek te doen naar het farmacodynamische effect (ovulatierepressie) van LNG bij vrouwen met obesitas.

Algehele conclusie

Over het geheel genomen wordt voor alle LNG bevattende noodanticonceptiemiddelen geconcludeerd dat er beperkte en inconsistente gegevens zijn over het effect van een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI op de anticonceptieve werkzaamheid. In de drie WHO-onderzoeken (Von Hertzen *et al.*, 1998 en 2002; Dada *et al.*, 2010) werd geen trend van een verminderde werkzaamheid bij toenemend lichaamsgewicht/toenemende BMI waargenomen, terwijl in de twee andere onderzoeken (Creinin *et al.*, 2006, en Glasier *et al.*, 2010) een verminderde anticonceptieve werkzaamheid werd waargenomen in het geval van toenemend lichaamsgewicht of toenemende BMI. In beide meta-analyses werden gevallen van off-labelgebruik van LNG bevattende noodanticonceptiemiddelen, d.w.z. inname later dan 72 uur na onbeschermdde gemeenschap, en van vrouwen die verdere onbeschermdde gemeenschap hadden gehad, uitgesloten.

Voor UPA bevattende producten voor noodanticonceptie (ellaOne) wordt geconcludeerd dat beperkte en niet-overtuigende gegevens erop wijzen dat er verminderde werkzaamheid van UPA kan zijn in het geval van een verhoogd lichaamsgewicht bij vrouwen. Verder dienen alle vrouwen na onbeschermdde gemeenschap zo spoedig mogelijk noodanticonceptie te gebruiken.

Baten-risicoverhouding

Het Comité concludeerde dat de baten-risicoverhouding van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie voor alle vrouwen ongeacht lichaamsgewicht/BMI positief blijft, met inachtneming van de overeengekomen waarschuwingen en wijzigingen in de productinformatie.

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

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen voor LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie;
- het Comité alle gegevens heeft bestudeerd van klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen verstrekte antwoorden, over de werkzaamheid van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie, met name met het oog op een mogelijk effect van hoog gewicht/hoge BMI bij vrouwen;
- het CHMP concludeerde dat de beschikbare gegevens beperkt zijn en geen definitieve conclusie ondersteunen dat een verhoogd lichaamsgewicht de werkzaamheid van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie vermindert; beschikbare gegevens in de productinformatie dienen te worden opgenomen, maar in dit stadium geen gebruiksbepalingen op basis van lichaamsgewicht/BMI worden aanbevolen;
- het Comité van mening was dat gezien de op dit moment beschikbare gegevens de baten-risicoverhouding van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie gunstig is, met inachtneming van waarschuwingen en andere veranderingen in de productinformatie; met name beperkte maar niet-overtuigende gegevens erop wijzen dat verminderde werkzaamheid van deze geneesmiddelen mogelijk is in het geval van een verhoogd lichaamsgewicht bij vrouwen,

concludeerde het Comité dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van LNG of UPA bevattende geneesmiddelen voor noodanticonceptie positief blijft, met inachtneming van de overeengekomen waarschuwingen en wijzigingen in de productinformatie.