

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel lub octan uliprystalu stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej

Postkoitalne (doraźne) środki antykoncepcyjne można stosować w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku, gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Postkoitalne środki antykoncepcyjne można podzielić na środki zawierające lewonorgestrel (LNG) lub octan uliprystalu (UPA). Środki te działają przez zahamowanie lub opóźnienie owulacji.

Antykoncepcja postkoitalna jest metodą stosowaną sporadycznie, o wiele mniej skuteczną w porównaniu z większością produktów antykoncepcyjnych stosowanych regularnie, np. dwuskładnikowymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, tabletkami zawierającymi tylko gestagen oraz różnymi metodami o długotrwałym działaniu, takimi jak wkładki wewnątrzmaciczne i implanty.

W dniu 16 stycznia 2014 r. szwedzka agencja przekazała powiadomienie o procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczące wszystkich postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG lub UPA, zwracając się do CHMP z prośbą o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy masa ciała i/lub wskaźnik masy ciała (BMI) kobiet wpływa na skuteczność postkoitalnych środków antykoncepcyjnych.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich danych uzyskanych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej, w szczególności w odniesieniu do dużej masy ciała/BMI kobiet.

#### Lewonorgestrel (LNG)

LNG to syntetyczny progestagen. W antykoncepcji postkoitalnej należy przyjąć jedną tabletkę 1,5 mg LNG lub dwie tabletki 0,75 mg LNG jednocześnie. Produkty takie są wskazane do stosowania w antykoncepcji postkoitalnej w ciągu 72 godzin (3 dób) od stosunku płciowego, w którym nie użyto zabezpieczenia lub w którym zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. Zostały zatwierdzone w ponad 100 krajach na całym świecie i są stosowane od ponad 30 lat.

W opublikowanym piśmiennictwie dostępnych jest osiem istotnych badań z zastosowaniem postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG.

Wśród dostarczonych danych uwzględniono wyniki analizy trzech badań przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998<sup>1</sup> i 2002<sup>2</sup>; Dada i wsp., 2010<sup>3</sup>), a także wyniki analizy dwóch innych badań (Creinin i wsp., 2006<sup>4</sup>; Glasier i wsp., 2010<sup>5</sup>).

Pozostałe badania zostały przedstawione w postaci opublikowanego piśmiennictwa.

<sup>1</sup> von Hertzen H i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1089-97.

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

Obecnie dostępne są ograniczone i niejednoznaczne dane z badań klinicznych, w których oceniano wpływ dużej masy ciała/BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych. Metaanaliza wyników trzech badań przeprowadzonych przez WHO, głównie z udziałem afrykańskich i azjatyckich kobiet, nie wykazała zmniejszenia skuteczności wraz ze zwiększeniem masy ciała/BMI (Tabela 1). Natomiast w dwóch badaniach porównawczych z udziałem głównie kobiet rasy białej Creinin i wsp. (2006) oraz Glasier i wsp. (2010) zaobserwowali zmniejszenie skuteczności środków antykoncepcyjnych wraz ze zwiększeniem masy ciała lub BMI (Tabela 2). W obu metaanalizach pominięto przypadki, w których środki przyjęto później niż po 72 godzinach od stosunku płciowego bez zabezpieczenia (tj. zastosowano LNG niezgodnie z zaleceniami) lub w których kobiety odbywały kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

**Tabela 1:** Metaanaliza obejmująca trzy badania przeprowadzone przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998 i 2002; Dada i wsp., 2010)

| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | Niedowaga<br>0–18,5 | Waga<br>prawidłowa<br>18,5–25 | Nadwaga<br>25–30 | Otyłość<br>≥30 |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------|
| Liczba ogółem              | 600                 | 3952                          | 1051             | 256            |
| Liczba ciąż                | 11                  | 39                            | 6                | 3              |
| Częstość wystąpienia ciąży | 1,83%               | 0,99%                         | 0,57%            | 1,17%          |
| Przedział ufności          | 0,92–3,26           | 0,70–1,35                     | 0,21–1,24        | 0,24–3,39      |

**Tabela 2:** Metaanaliza obejmująca badania autorstwa Creinin i wsp., 2006 oraz Glasier i wsp., 2010

| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | Niedowaga<br>0–18,5 | Waga<br>prawidłowa<br>18,5–25 | Nadwaga<br>25–30 | Otyłość<br>≥30 |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------|
| Liczba ogółem              | 64                  | 933                           | 339              | 212            |
| Liczba ciąż                | 1                   | 9                             | 8                | 11             |
| Częstość wystąpienia ciąży | 1,56%               | 0,96%                         | 2,36%            | 5,19%          |
| Przedział ufności          | 0,04–8,40           | 0,44–1,82                     | 1,02–4,60        | 2,62–9,09      |

Dane są obecnie zbyt ograniczone i w związku z tym niewystarczająco dokładne, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, czy zwiększenie masy ciała i BMI negatywnie wpływa na skuteczność omawianych środków, np. wśród osób otyłych (BMI ≥30) w pierwszej analizie zgłoszono trzy ciążę, a w drugiej – jedenaście. Nie wiadomo, jakie może być wyjaśnienie sprzecznych wyników w obu metaanalizach. Podsumowując, bieżące dane uznaje się za niewystarczająco wiarygodne do utrzymania obecnych zaleceń dotyczących zmniejszonej skuteczności środków u kobiet o masie ciała powyżej 75 kg oraz braku skuteczności u kobiet o masie ciała powyżej 80 kg, jak jest to obecnie uwzględnione w informacji o produkcie w przypadku jednego z produktów leczniczych stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej zawierających LNG (Norlevo).

Na płodność kobiety i możliwość zapobieżenia ciąży za pomocą postkoitalnych środków antykoncepcyjnych wpływa wiele różnych czynników, np. czas, w jakim przyjęto środek po odbyciu stosunku płciowego, prawdopodobieństwo zapłodnienia, kolejne stosunki płciowe bez

zabezpieczenia, wiek, pochodzenie etniczne, przebyte zakażenia dróg rodnych, męska płodność itp. Ma to odzwierciedlenie w szerokim zakresie danych szacunkowych dotyczących przypadków zapobiegnięcia ciąży w różnych badaniach. W związku z tym, nawet jeżeli dane z niektórych badań sugerują mniejszą zdolność postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG do zapobiegania ciąży u kobiet o większej masie ciała/BMI, jest to tylko jeden z czynników wpływających na ich działanie i trudno jest określić taki punkt odcięcia dla masy ciała/BMI, przy których środki nie działają.

Ogólnie w odniesieniu do postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG stwierdzono, że dostępne są ograniczone dane na temat wpływu dużej masy ciała/BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych.

CHMP zaproponował dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) jako właściwego rutynowego działania służącego zminimalizowaniu ryzyka, uwzględniającego istnienie ograniczonych i niejednoznacznych danych dotyczących możliwej zmniejszonej skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI. Ponadto dane z dwóch wspomnianych metaanaliz powinny zostać uwzględnione w punkcie 5.1 ChPL. Informacje te powinny zostać uwzględnione również w ulotce dla pacjenta. Ponadto, ponieważ ograniczona ilość dostępnych danych nie daje pewności co do zasadności wniosku, iż działanie antykoncepcyjne środków jest zmniejszone u kobiet o dużej masie ciała, na obecnym etapie nie zaleca się dostosowania dawki. Należy usunąć wszelkie informacje odnoszące się do działania środków w związku z masą ciała, które są już zawarte w punkcie 4.2 ChPL.

#### **Octan uliprystalu (UPA)**

Octan uliprystalu (UPA) (30 mg) (ellaOne) jest doustnym syntetycznym modulatorem receptora progesteronowego, który działa za pośrednictwem wiązania o wysokim powinowactwie do ludzkiego receptora progesteronowego. Produkt jest wskazany do stosowania w antykoncepcji postkoitalnej w ciągu 120 godzin (5 dób) po odbyciu stosunku płciowego lub gdy zastosowana metoda antykoncepcji zawiodła. UPA został zatwierdzony w 73 krajach na całym świecie i jest w obrocie od pięciu lat.

Dane wykorzystane w analizie dotyczącej działania UPA w zależności od masy ciała/BMI częściowo opierają się na tych samych, wspomnianych wyżej, dwóch badaniach dotyczących LNG oraz na innym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), a także na badaniu prowadzonym metodą próby otwartej (HRA2914-509). Przeprowadzono podobne analizy. W grupie osób przyjmujących UPA odnotowano trend dla zwiększenia liczby ciąż wraz ze zwiększeniem masy ciała lub BMI. Jednak analizy opierają się na niewielkiej liczbie kobiet, szczególnie w kategoriach największej masy ciała/BMI. Wynikają z tego bardzo szerokie i pokrywające się granice 95% przedziałów ufności.

Podczas gdy analizy danych pochodzących z trzech randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których 2098 kobiet przyjmowało UPA, wskazują na niewielki wpływ masy ciała lub BMI na częstość występowania ciąży, badanie prowadzone metodą próby otwartej (n = 1241) takiego wpływu nie wykazało. Z danych tych wynika zasadniczy brak wyraźnego wskazania na występowanie wpływu masy ciała lub BMI na skuteczność środka, w szczególności wśród kobiet z nadwagą lub otyłością.

Dane są obecnie zbyt ograniczone i w związku z tym niewystarczająco dokładne, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, czy zwiększenie masy ciała i BMI negatywnie wpływa na skuteczność środka.

Tabela 3: Metaanaliza obejmująca cztery badania kliniczne prowadzonych z użyciem UPA

| BMI (kg / m <sup>2</sup> )        | Niedowaga<br>0–18,5 | Waga<br>prawidłowa<br>18,5–25 | Nadwaga<br>25–30 | Otyłość<br>30– |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------|
| <b>Liczba ogółem</b>              | 128                 | 1866                          | 699              | 467            |
| <b>Liczba ciąż</b>                | 0                   | 23                            | 9                | 12             |
| <b>Częstość wystąpienia ciąży</b> | 0,00%               | 1,23%                         | 1,29%            | 2,57%          |
| <b>95% przedział ufności</b>      | 0,00–2,84           | 0,78–1,84                     | 0,59–2,43        | 1,34–4,45      |

CHMP stwierdził, że ostrzeżenie w punkcie 4.4 ChPL jest odpowiednie do wskazania, iż dane dotyczące możliwej zmniejszonej skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI są ograniczone i niejednoznaczne oraz że u wszystkich kobiet antykoncepcję postkoitalną należy zastosować możliwie najwcześniej po odbytych stosunku płciowym bez zabezpieczenia, bez względu na masę ciała lub BMI kobiety. Ponadto dane z metaanalizy powinny zostać przedstawione w punkcie 5.1 ChPL.

Informacje zawarte w ChPL powinny zostać uwzględnione również w ulotce dla pacjenta.

Ponadto CHMP jest zdania, że przeprowadzenie badania parametrów farmakodynamicznych/farmakokinetycznych (PD/PK) może dostarczyć pewnych informacji, które mogą pomóc dokładniej określić ryzyko zmniejszenia skuteczności u kobiet o dużej masie ciała/BMI i zahamowania owulacji. Biorąc pod uwagę potrzebę dokładniejszego określenia tego ryzyka, podmiotom odpowiedzialnym zaleca się zbadanie działania farmakodynamicznego (hamowania owulacji) LNG u otyłych kobiet w przyszłości.

### **Wniosek ogólny**

W przypadku postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG ogólnie stwierdzono, że są dostępne ograniczone dane na temat wpływu dużej masy ciała/wysokiego BMI na skuteczność środków antykoncepcyjnych. W trzech wspomnianych badaniach przeprowadzonych przez WHO (Von Hertzen i wsp., 1998 i 2002; Dada i wsp., 2010) nie odnotowano trendu dla zmniejszonej skuteczności przy zwiększeniu masy ciała/BMI, natomiast w dwóch innych badaniach (Creinin i wsp., 2006 i Glasier i wsp., 2010) odnotowano zmniejszoną skuteczność środków antykoncepcyjnych przy zwiększeniu masy ciała lub BMI. Z obu metaanaliz wyłączono przypadki przyjęcia postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG niezgodne z zaleceniami, np. przyjęcie później niż po 72 godzinach po odbyciu stosunku płciowego bez zabezpieczenia, oraz przypadki, w których kobiety odbywały kolejne stosunki płciowe bez zabezpieczenia.

W przypadku postkoitalnych środków antykoncepcyjnych zawierających UPA (ellaOne) stwierdzono, że ograniczone i niejednoznaczne dane sugerują, iż skuteczność UPA może zmniejszać się wraz ze zwiększeniem masy ciała u kobiet. Ponadto u wszystkich kobiet antykoncepcja postkoitalna powinna być zastosowana możliwie najwcześniej po odbytych stosunku płciowym bez zabezpieczenia.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest w dalszym ciągu korzystny dla wszystkich kobiet bez względu na masę ciała/BMI pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.

#### **Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych uzyskanych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej, w szczególności w odniesieniu do możliwego wpływu dużej masy ciała/BMI kobiet;
- CHMP stwierdził, że dostępne dane są ograniczone i nie uzasadniają ostatecznego wniosku, iż zwiększenie masy ciała powoduje zmniejszenie skuteczności produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA stosowanych w antykoncepcji postkoitalnej. Dostępne dane powinny zostać zawarte w informacji o produkcie, ale na obecnym etapie nie zaleca się ograniczenia stosowania na podstawie masy ciała/BMI;
- Komitet uznał, że po uwzględnieniu obecnie dostępnych danych stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie. W szczególności ograniczone lecz niejednoznaczne dane sugerują, że skuteczność tych produktów leczniczych może się zmniejszyć wraz ze zwiększeniem masy ciała u kobiet.

W rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających LNG lub UPA w antykoncepcji postkoitalnej jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ostrzeżeń i zmian w informacji o produkcie.