

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich núdzovú antikoncepciu s obsahom levonorgestrelu alebo ulipristal acetátu

Núdzová antikoncepcia sa môže použiť na prevenciu nežiaducej gravidity po nechránenom sexuálnom styku alebo v prípade zlyhania antikoncepčnej metódy. Núdzová antikoncepcia sa môže rozdeliť na núdzovú antikoncepciu obsahujúcu levonorgestrel (LNG) a núdzovú antikoncepciu obsahujúcu ulipristal acetát (UPA). Účinkuje tak, že inhibuje a/alebo oddŕaľuje ovuláciu.

Použitie núdzovej antikoncepcie je príležitostná metóda, ktorá je omnoho menej účinná ako väčšina antikoncepčných výrobkov používaných pravidelne, ako je napr. kombinovaná hormonálna antikoncepcia, pilulky obsahujúce iba gestagén a rôzne dlhodobé pôsobiace metódy, napríklad vnútromaternicové telieska a implantáty.

Dňa 16. januára 2014 švédsko agentúra zaslala oznámenie o postúpení veci podľa článku 31 smernice 2001/83 ES v súvislosti so všetkou núdzovou antikoncepciou obsahujúcou LNG alebo UPA a požiadala výbor CHMP, aby vydal stanovisko, či sa povolenia na uvedenie na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť. Výbor CHMP bol požadovaný, aby posúdil, či je účinnosť núdzovej antikoncepcie ovplyvnená telesnou hmotnosťou a/alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) žien.

Výbor CHMP preskúmal všetky údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry, skúseností po uvedení na trh vrátane odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh (MAH) v súvislosti s účinnosťou liekov obsahujúcich núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA, najmä pokiaľ ide o súvislosť s vysokou hmotnosťou/BMI žien.

Levonorgestrel (LNG)

LNG je syntetický progestagén. Na účely núdzovej antikoncepcie sa má užiť jedna 1,5 mg tableta LNG alebo dve 0,75 mg tablety LNG naraz. Výrobky sú indikované na núdzovú antikoncepciu do 72 hodín (3 dní) po nechránenom sexuálnom styku alebo po zlyhaní antikoncepcie a boli povolené vo viac ako 100 krajinách na celom svete a používajú sa viac ako 30 rokov.

Vo verejne dostupnej literatúre sa uvádza osem príslušných štúdií skúmajúcich núdzovú antikoncepciu obsahujúcu LNG.

Počas predkladania údajov bola predložená analýza troch štúdií Svetovej zdravotníckej organizácie (Von Hertzen a kol., 1998 ¹ a 2002 ²; Dada a kol., 2010 ³) a tiež analýza dvoch ďalších štúdií (Creinin a kol., 2006 ⁴; Glasier a kol., 2010 ⁵).

Ostatné štúdie boli predložené vo forme publikovanej literatúry.

Z klinického skúšania, v ktorom sa hodnotil vplyv vysokej telesnej hmotnosti/vysokého indexu BMI na účinnosť antikoncepcie, sú k dispozícii obmedzené a nepresvedčivé údaje. V metaanalýze zahŕňajúcej tri štúdie Svetovej zdravotníckej organizácie, na ktorých sa zúčastnili najmä africké a ázijské ženy, sa nepozoroval trend zníženej účinnosti pri zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti/BMI (tabuľka 1). Na rozdiel od toho, v dvoch komparatívnych štúdiách Creinina a spolupracovníkov (2006) a Glasiera

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.

a spolupracovníkov (2010), ktoré zahŕňali najmä kaukazské ženy, sa pri zvýšení telesnej hmotnosti alebo BMI pozorovala znížená účinnosť antikoncepcie (tabuľka 2). Obidve metaanalýzy vylúčili príjem núdzovej antikoncepcie neskôr ako 72 hodín po nechránenom sexuálnom styku (t. j. použitie LNG mimo schválených indikácií) a ženy, ktoré mali ďalšie nechránené sexuálne styky.

Tabuľka 1: Metaanalýza troch štúdií Svetovej zdravotníckej organizácie (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a kol., 2010)

BMI (kg/m ²)	Podváha 0 – 18,5	Normálna hmotnosť 18,5 – 25	Nadváha 25 – 30	Obezita ≥ 30
Počet spolu	600	3 952	1 051	256
Počet gravidít	11	39	6	3
Miera gravidít	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Interval spoľahlivosti	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabuľka 2: Metaanalýza štúdií Creinina a kol., 2006 a Glasiera a kol., 2010

BMI (kg/m ²)	Podváha 0 – 18,5	Normálna hmotnosť 18,5 – 25	Nadváha 25 – 30	Obezita ≥ 30
Počet spolu	64	933	339	212
Počet gravidít	1	9	8	11
Miera gravidít	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Interval spoľahlivosti	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Údaje sú v súčasnosti príliš obmedzené, a preto nie sú dostatočné na presné vyvodenie definitívnych záverov, či je účinnosť negatívne ovplyvnená zvýšenou telesnou hmotnosťou a BMI; napríklad pre kategóriu obezita (BMI ≥30) boli v prvej analýze hlásené tri gravidity a v druhej analýze bolo hlásených jedenásť gravidít. Nie je známe, aké je vysvetlenie protichodných výsledkov v obidvoch metaanalýzach. Súčasné údaje sa celkovo nepovažujú za dostatočne presvedčivé na podporu aktuálneho odporúčania týkajúceho sa zníženej účinnosti u žien s telesnou hmotnosťou vyššou ako 75 kg a neúčinnosti u žien s telesnou hmotnosťou vyššou ako 80 kg, ako sa v súčasnosti uvádza v informáciách o výrobku pre jeden liek obsahujúci núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG (Norlevo).

Plodnosť žien a schopnosť núdzovej antikoncepcie zabrániť gravidite ovplyvňuje celý rad rôznych faktorov, napr. čas užitia núdzovej antikoncepcie vo vzťahu k sexuálnemu styku, pravdepodobnosť počatia, ďalšie nechránené sexuálne styky, vek, etnický pôvod, predchádzajúce infekcie genitálneho traktu, plodnosť muža atď. To sa odzrkadľuje v širokom rozsahu odhadov podielu zabránených gravidít v rôznych štúdiách. Preto, aj keď údaje z niektorých štúdií naznačujú nižšiu schopnosť núdzovej antikoncepcie obsahujúcej LNG zabrániť gravidite u žien s vyššou hmotnosťou/BMI, ide len o jeden faktor, ktorý ovplyvňuje účinok a je ťažké definovať určitú hranicu hmotnosti/BMI, pri ktorej nie je dosiahnutý žiadny účinok.

V prípade núdzovej antikoncepcie obsahujúcej LNG sa celkovo dospelo k záveru, že k dispozícii sú obmedzené údaje o vplyve vysokej telesnej hmotnosti/vysokého indexu BMI na účinnosť antikoncepcie.

Výbor CHMP uviedol, že upozornenie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC), v časti 4.4 je primerané, bežné opatrenie na minimalizovanie rizika, ktoré odzrkadľuje, že k dispozícii sú obmedzené a nepresvedčivé údaje o možnej zníženej účinnosti u žien s vysokou telesnou

hmotnosťou/BMI. V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 5.1, sa majú ďalej odzrkadľovať údaje z dvoch metaanalýz. Tieto informácie majú byť uvedené aj v písomnej informácii pre používateľa. Okrem toho, keďže dostupné obmedzené údaje nepodporujú s istotou záver, že antikoncepcný účinok týchto výrobkov je znížený u žien s vysokou telesnou hmotnosťou, v tomto štádiu sa neodporúča úprava dávky a všetky informácie, ktoré už sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.2, odkazujúce na účinok a telesnú hmotnosť, majú byť odstránené.

Ulipristal acetát (UPA)

Ulipristal acetát (UPA) (30 mg) (ellaOne) je perorálny, syntetický modulátor progesterónového receptora, ktorý pôsobí prostredníctvom väzby na ľudský progesterónový receptor s vysokou afinitou. Výrobok je indikovaný na núdzovú antikoncepciu do 120 hodín (5 dní) po nechránenom sexuálnom styku alebo po zlyhaní antikoncepcie. UPA bol povolený v 73 krajinách na celom svete a uvádza sa na trh už päť rokov.

Údaje použité v analýzach účinku UPA vo vzťahu k hmotnosti/BMI sú čiastočne založené na rovnakých štúdiách, dvoch predtým uvedených štúdiách skúmajúcich LNG a na ďalšej randomizovanej kontrolovanej štúdii (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), ako aj na otvorenej štúdii (HRA2914-509). Uskutočnili sa podobné analýzy. V skupine užívajúcej UPA sa pozoroval trend zvyšujúceho sa počtu gravidít pri zvyšujúcej sa hmotnosti alebo BMI. Tieto analýzy sú však založené na obmedzenom počte žien, najmä v kategórii najvyššej telesnej hmotnosti/BMI, čo následne vedie k veľmi širokým a prekrývajúcim sa 95 % limitom spoľahlivosti.

Zatiaľ čo analýzy údajov z troch randomizovaných kontrolovaných skúšaní, v ktorých 2 098 žien užívalo UPA, naznačujú slabý vplyv telesnej hmotnosti alebo BMI na mieru gravidít, otvorená štúdia (n=1 241) nenaznačuje takýto vplyv. Z týchto údajov jasne nevyplýva vplyv hmotnosti alebo BMI na celkovú účinnosť, alebo konkrétne u žien s nadváhou alebo u obéznych žien.

Údaje sú v súčasnosti príliš obmedzené, a preto nie sú dostatočné na presné vyvodenie definitívnych záverov, či je účinnosť negatívne ovplyvnená zvýšenou telesnou hmotnosťou a BMI.

Tabuľka 3: Metaanalýza štyroch klinických štúdií skúmajúcich UPA

BMI (kg / m²)	Podváha 0 – 18,5	Normálna hmotnosť 18,5 – 25	Nadváha 25 – 30	Obezita 30 –
Počet spolu	128	1866	699	467
Počet gravidít	0	23	9	12
Miera gravidít	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 % interval spoľahlivosti	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Výbor CHMP dospel k záveru, že upozornenie v súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.4 vhodne naznačuje, že pokiaľ ide o možnú zníženú účinnosť u žien s vysokou telesnou hmotnosťou/BMI, k dispozícii sú obmedzené a nepresvedčivé údaje a že všetky ženy majú užiť núdzovú antikoncepciu čo najskôr po nechránenom sexuálnom styku, bez ohľadu na telesnú hmotnosť alebo BMI ženy. V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 5.1 sa majú odzrkadľovať údaje z metaanalýzy.

Informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku majú byť uvedené aj v písomnej informácii pre používateľa.

Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že uskutočnenie farmakodynamickej/farmakokinetickej (PD/PK) štúdie môže poskytnúť určité informácie, ktoré môžu pomôcť ďalej charakterizovať riziko zníženej účinnosti u žien s vysokou telesnou hmotnosťou/BMI a inhibíciu ovulácie. Vzhľadom na potrebu ďalej charakterizovať toto riziko, držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa dôrazne odporúča, aby v budúcnosti preskúmali farmakodynamický účinok (inhibíciu ovulácie) LNG u obéznych žien.

Celkový záver

V prípade núdzovej antikoncepcie obsahujúcej LNG sa celkovo dospelo k záveru, že k dispozícii sú obmedzené a nekonzistentné údaje o vplyve vysokej telesnej hmotnosti/vysokého indexu BMI na účinnosť antikoncepcie. V troch štúdiách Svetovej zdravotníckej organizácie (Von Hertzen a kol., 1998 a 2002; Dada a kol., 2010) sa nepozoroval trend zníženej účinnosti pri zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti/BMI, zatiaľ čo v ďalších dvoch štúdiách (Creinin a kol., 2006 a Glasier a kol., 2010) sa pozorovala znížená účinnosť antikoncepcie pri zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti alebo BMI. Obidve metaanalýzy vylúčili použitie núdzovej antikoncepcie obsahujúcej LNG mimo schválených indikácií, t. j. príjem neskôr ako 72 hodín po nechránenom sexuálnom styku a ženy, ktoré mali ďalšie nechránené sexuálne styky.

Pokiaľ ide o núdzovú antikoncepciu obsahujúcu UPA (ellaOne), dospelo sa k záveru, že obmedzené a nepresvedčivé údaje naznačujú, že pri zvýšenej telesnej hmotnosti žien môže byť znížená účinnosť UPA. Okrem toho všetky ženy majú núdzovú antikoncepciu užiť čo najskôr po nechránenom sexuálnom styku.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA je naďalej pozitívny pre všetky ženy, bez ohľadu na telesnú hmotnosť/BMI, s podmienkou uvedenia schválených upozornení a zmien v informáciách o výrobku.

Odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA,
- výbor CHMP preskúmal všetky údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry, skúseností po uvedení na trh vrátane odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh (MAH) ohľadom účinnosti liekov obsahujúcich núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA, najmä v súvislosti s možným vplyvom vysokej hmotnosti/BMI žien,
- výbor CHMP dospel k záveru, že dostupné údaje sú obmedzené a nepodporujú jednoznačný záver, že zvýšená telesná hmotnosť znižuje účinnosť núdzovej antikoncepcie obsahujúcej LNG alebo UPA. Dostupné údaje majú byť uvedené v informáciách o výrobku, ale v tomto štádiu sa neodporúčajú žiadne obmedzenia týkajúce sa použitia na základe telesnej hmotnosti/BMI,
- výbor usúdil, že vzhľadom na údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA je priaznivý s podmienkou uvedenia upozornení a ďalších zmien v informáciách o výrobku. Obmedzené, ale nepresvedčivé údaje naznačujú najmä to, že pri zvýšenej telesnej hmotnosti žien môže byť znížená účinnosť týchto liekov.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce núdzovú antikoncepciu s obsahom LNG alebo UPA je naďalej pozitívny s podmienkou uvedenia schválených upozornení a zmien v informáciách o výrobku.