

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av akutpreventivmedel innehållande levonorgestrel eller ulipristalacetat

Akutpreventivmedel kan användas för att förhindra oavsiktlig graviditet efter oskyddat samlag eller efter misslyckad antikontceptionsmetod. Akutpreventivmedlen kan delas in i levonorgestrel (LNG)- och ulipristalacetat (UPA)-innehållande akutpreventivmedel och de verkar genom att hämma och/eller fördröja ovulationen.

Användningen av akut antikontception är en tillfällig metod som är mycket mindre effektiv än de flesta regelbundet använda preventivmedel, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel, preparat med enbart gestagen samt olika långverkande metoder såsom intrauterina inlägg och implantat.

Den 16 januari 2014 skickade den svenska myndigheten en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83 EG avseende alla akutpreventivmedel som innehåller LNG eller UPA och bad CHMP att yttra sig om huruvida godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in. CHMP ombads bedöma om effekten av akutpreventivmedel påverkas av kvinnornas kroppsvikt och/eller kroppsmasseindex (body mass index, BMI).

CHMP granskade alla data från kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännande för försäljning, däribland svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, om effekten av akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA, särskilt vad gäller förhållandet hög vikt/BMI hos kvinnor.

Levonorgestrel (LNG)

LNG är ett syntetiskt progestagen. För akut antikontception är det nödvändigt att ta en tablett om 1,5 mg LNG, eller samtidigt ta två tabletter om 0,75 mg LNG. Produkterna är avsedda att sättas in för akut antikontception inom 72 timmar (3 dagar) efter oskyddat samlag eller efter misslyckad antikontceptionsmetod, och har godkänts i över 100 länder runt om i världen och använts i över 30 år.

Åtta relevanta studier med LNG-innehållande akutpreventivmedel finns i den offentliga litteraturen.

Vid datainlämningen tillhandahölls en analys av tre WHO-studier (Von Hertzen et al., 1998¹ och 2002²; Dada et al., 2010³) samt en analys av två andra studier (Creinin et al., 2006⁴; Glasier et al., 2010⁵).

De övriga studierna har lämnats in i form av publicerad litteratur.

Det finns begränsade och svårbedömbara data från kliniska prövningar som utvärderade effekten av hög kroppsvikt/hög BMI på den antikontceptiva effekten. I metaanalysen som ingick i de tre WHO-studierna, främst avseende afrikanska och asiatiska kvinnor, sågs ingen tendens till sänkt effekt vid ökande kroppsvikt/BMI (tabell 1). I de två jämförande studierna av Creinin och kollegor (2006) samt Glasier och kollegor (2010), främst på kaukasiska kvinnor, sågs däremot en sänkt

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.

antikonceptiv effekt vid ökande kroppsvikt eller BMI (tabell 2). I båda metaanalyserna uteslöts intag senare än 72 timmar efter oskyddat samlag (dvs. icke-avsedd (off-label) användning av LNG) och kvinnor som haft ytterligare oskyddade samlag.

Tabell 1: Metaanalys av tre WHO- studier (Von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Undervikt 0–18,5	Normal 18,5–25	Övervikt 25–30	Kraftig övervikt ≥ 30
N total	600	3952	1051	256
N graviditeter	11	39	6	3
Graviditets- frekvens	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidens- intervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabell 2: Metaanalys av studier av Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Undervikt 0–18,5	Normal 18,5–25	Övervikt 25–30	Kraftig övervikt ≥ 30
N total	64	933	339	212
N graviditeter	1	9	8	11
Graviditets- frekvens	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidens- intervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Uppgifterna är för närvarande alltför begränsade och därför inte tillräckligt exakta för att definitiva slutsatser ska kunna dras om huruvida högre kroppsvikt och BMI påverkar effekten negativt; för exempelvis kategorin kraftig övervikt (BMI ≥30) rapporterades tre graviditeter i den första analysen och elva graviditeter i den andra. Det är inte känt hur de motstridiga resultaten i de båda metaanalyserna ska förklaras. Tagna tillsammans anses de nuvarande uppgifterna inte vara tillräckligt robusta för att stödja den nuvarande rekommendationen om sänkt effekt hos kvinnor med en kroppsvikt på över 75 kg och bristande effekt hos kvinnor med en kroppsvikt på över 80 kg, som för närvarande anges i produktinformationen till ett LNG-innehållande akutpreventivmedel (Norlevo).

En mängd olika faktorer påverkar kvinnans fertilitet och förmågan hos akutpreventivmedel att förhindra graviditet, t.ex. tiden för intaget av akutpreventivmedel i förhållande till samlaget, sannolikheten för befruktning, ytterligare oskyddade samlag, ålder, etnicitet, tidigare infektioner i genitalområdet, manlig fertilitet, osv. Detta återspeglas i de vitt skilda uppskattningarna av förhindrad fraktion över olika studier. Även om data från vissa studier tyder på en lägre förmåga hos LNG-innehållande akutpreventivmedel att förhindra graviditeter hos kvinnor med högre vikt/BMI, är detta därför bara en faktor av många som påverkar effekten och det är svårt att fastställa en bestämd begränsningspunkt för vikt/BMI där ingen effekt förekommer.

Totalt sett för LNG-innehållande akutpreventivmedel dras slutsatsen att det finns begränsade data om effekten av hög kroppsvikt/hög BMI på den antikonceptiva effekten.

CHMP föreslog att införandet av en varning i avsnitt 4.4 i produktresumén är en lämplig rutinmässig riskminimeringsåtgärd för att återge att det finns begränsade och svårbedömbara data vad gäller en möjlig sänkt effekt hos kvinnor med hög kroppsvikt/BMI. Uppgifterna från två metaanalyser bör dessutom återspeglas i avsnitt 5.1 i produktresumén. Denna information bör

även återspeglas i bipacksedeln. Eftersom de begränsade tillgängliga uppgifterna inte med säkerhet stödjer slutsatsen att deras antikonceptiva effekt är sänkt hos kvinnor med hög kroppsvikt, rekommenderas ingen dosjustering på detta stadium, och all information som redan ingår i avsnitt 4.2 i produktresumén som hänvisar till effekt och kroppsvikt bör tas bort.

Ulipristalacetat (UPA)

Ulipristalacetat (UPA) (30 mg) (ellaOne) är en oral syntetisk modulator för progesteronreceptorn, som verkar via högaffinitetsbindning till den humana progesteronreceptorn. Produkten är avsedd att sättas in för akut antikonception inom 120 timmar (5 dagar) efter oskyddat samlag eller efter misslyckad antikonceptionsmetod. UPA har godkänts i 73 länder runt om i världen och har saluförts i fem år.

De data som använts i analyser av effekten av UPA i förhållande till vikt/BMI bygger delvis på de två ovanstående studierna för LNG, och ännu en randomiserad kontrollerad studie (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) samt en öppen studie (HRA2914-509). Liknande analyser utfördes. I UPA-gruppen sågs en tendens till ökande antal graviditeter vid ökande vikt eller BMI. Emellertid utgår analyserna från ett begränsat antal kvinnor, särskilt i de högsta kategorierna för kroppsvikt/BMI, som följaktligen ger mycket breda och överlappande 95-procentiga konfidensintervall.

Samtidigt som analyserna av data från de tre randomiserade kontrollerade prövningarna där 2 098 kvinnor fick UPA visar på en svag effekt av kroppsvikten eller BMI på graviditetsfrekvenserna, visade inte den öppna studien (n=1 241) någon sådan effekt. Utifrån dessa data syns ingen tydlig indikation av att vikten eller BMI påverkar effekten i allmänhet, eller specifikt bland överviktiga eller kraftigt överviktiga kvinnor.

Uppgifterna är för närvarande alltför begränsade och därför inte tillräckligt exakta för att definitiva slutsatser ska kunna dras om huruvida högre kroppsvikt och BMI påverkar effekten negativt.

Tabell 3: Metaanalys av fyra kliniska studier som utförts med UPA

BMI (kg/m²)	Undervikt 0–18,5	Normal 18,5–25	Övervikt 25–30	Kraftig övervikt 30 –
N total	128	1 866	699	467
N graviditeter	0	23	9	12
Graviditets- frekvens	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 % konfidens- intervall	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

CHMP fann att införandet av en varning i avsnitt 4.4 i produktresumén är en lämplig åtgärd för att visa att det finns begränsade och svårbedömbara uppgifter vad gäller en möjlig sänkt effekt hos kvinnor med hög kroppsvikt/BMI och att akut antikonception bör vidtas hos alla kvinnor så snart som möjligt efter oskyddat samlag, oavsett kvinnans kroppsvikt eller BMI. Vidare bör uppgifterna från metaanalysen presenteras i avsnitt 5.1 i produktresumén.

Information i produktresumén bör även återspeglas i bipacksedeln.

Dessutom anser CHMP att utförandet av en farmakodynamisk/farmakokinetisk (PD/PK-) studie kan tillföra viss information som kan bidra till att ytterligare karakterisera risken för nedsatt effekt hos kvinnor med hög kroppsvikt/BMI och ovulationshämning. Med tanke på att denna risk måste ytterligare karakteriseras, rekommenderas eftertryckligen innehavarna av godkännande för försäljning att i framtiden undersöka den farmakodynamiska effekten (ovulationshämning) av LNG hos kraftigt överviktiga kvinnor.

Huvudsakliga slutsatser

För LNG-innehållande akutpreventivmedel i allmänhet dras slutsatsen att det finns begränsade och oförenliga data om effekten av hög kroppsvikt/hög BMI på den antikonceptiva effekten. I de tre WHO-studierna (Von Hertzen et al., 1998 och 2002; Dada et al., 2010) sågs ingen tendens till sänkt effekt vid högre kroppsvikt/BMI, medan det i de två andra studierna (Creinin et al., 2006 och Glasier et al., 2010) sågs en sänkt antikonceptiv effekt vid ökande kroppsvikt eller BMI. I båda metaanalyserna uteslöts icke-avsedd användning av LNG-innehållande akutpreventivmedel, dvs. intag senare än 72 timmar efter oskyddat samlag och kvinnor som haft ytterligare oskyddade samlag.

För UPA-innehållande akutpreventivmedel (ellaOne) dras slutsatsen att UPA enligt begränsade och svårbedömbara uppgifter kan ha sänkt effekt vid högre kroppsvikt hos kvinnor. Vidare bör akut antikonception vidtas av alla kvinnor så snart som möjligt efter oskyddat samlag.

Nytta-riskförhållande

Kommittén drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA är fortsatt positivt för alla kvinnor oavsett kroppsvikt/BMI, med förbehåll för att överenskomna varningar och ändringar läggs in i produktinformationen.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA.
- Kommittén granskade alla data från kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännande för försäljning, däribland svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, om effekten av akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA, särskilt vad gäller en möjlig effekt av hög vikt/BMI hos kvinnor.
- CHMP drog slutsatsen att de tillgängliga uppgifterna är begränsade och inte stödjer en definitiv slutsats att ökad kroppsvikt sänker effekten av akutpreventivmedel som innehåller LNG eller UPA. Tillgängliga data ska ingå i produktinformationen, men på detta stadium rekommenderas inga begränsningar av användningen utifrån kroppsvikt/BMI.
- Kommittén fann att nytta-riskförhållandet för akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA är gynnsamt med tanke på de för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifterna, med förbehåll för att varningar och övriga ändringar läggs in i produktinformationen. I synnerhet tyder begränsade och svårbedömbara uppgifter på att dessa läkemedel kan ha en sänkt effekt vid ökad kroppsvikt hos kvinnor.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för akutpreventivmedel innehållande LNG eller UPA är fortsatt positivt, med förbehåll för att överenskomna varningar och ändringar läggs in i produktinformationen.