

London, 28. September 2001

## **ÖFFENTLICHER BEWERTUNGSBERICHT DES CPMP**

### **Kombinierte orale Kontrazeptiva und venöse Thromboembolien**

#### **PRODUKTE: Orale Kontrazeptiva der dritten Generation**

#### **BEZEICHNUNGEN DER WIRKSTOFFE:**

Ethinylestradiol (mindestens 20 µg) und Desogestrel oder Gestoden (mono-, bi- oder triphasisch)

#### **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE KLASSIFIKATION:**

Hormonelles Kontrazeptivum zur systemischen Anwendung

#### **HINTERGRUNDINFORMATION**

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind sehr wirksam und verhüten bei korrekter Anwendung fast 100%ig eine Schwangerschaft. Außerdem treten häufige Störungen wie Dysmenorrhoe, prämenstruelles Syndrom, Menorrhagie, Eisenmangelanämie und Salpingitis bei Frauen, die KOK einnehmen, weniger häufig auf. Weiterhin senken KOK das Risiko von Gebärmutter-schleimhaut- und Eierstockkrebs.

Leichte, oft vorübergehende unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit der Anwendung von KOK, wie z.B. Übelkeit, Ödeme, Gewichtszunahme und Stimmungsschwankungen, sind üblich. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind jedoch selten. Tatsächlich erfahren ungefähr 99.95 % der Frauen, die ein Jahr lang KOK einnehmen, keine ernsthaften Probleme. Bekannte schwerwiegende, aber seltene unerwünschte Wirkungen sind venöse Thromboembolien (VTE), Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Die in diesem Bericht diskutierten KOK der dritten Generation sind orale Kontrazeptiva, die mindestens 20 µg Ethinylestradiol kombiniert mit den Gestagenen Desogestrel oder Gestoden als mono-, bi- oder triphasische Formulierung enthalten. Dieser Bericht fasst das heutige Wissen zu VTE im Zusammenhang mit der Anwendung von KOK der dritten Generation im Vergleich zur Anwendung von KOK der zweiten Generation mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol in Kombination mit anderen Gestagenen zusammen, von denen das am meisten verwendete Gestagen Levonorgestrel ist.

## **BEWERTUNG**

### **Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE)**

Die Häufigkeit von VTE bei Frauen, die keine KOK einnehmen und zwischen 15-44 Jahre alt sind, liegt bei 5-10 Fällen pro 100 000 Frauen-Jahre. Bei Schwangerschaften wird die Inzidenz auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt. Es wird angenommen, dass 20 % der Frauen mit einer VTE ein postthrombotisches Syndrom mit bleibenden Schäden entwickeln werden. Die am schwersten wiegende Komplikation bei VTE ist Lungenembolie, die in etwa 10 % der Fälle auftritt. 1 - 2 % der VTE-Fälle führen zum Tode [1].

Die Anwendung jedes KOK bedeutet ein erhöhtes VTE-Risiko. Die Größenordnung des absoluten Risikoanstiegs ist gering. Bei Anwenderinnen von KOK der zweiten Generation wird die Inzidenz von VTE auf ungefähr 20 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre geschätzt. Daraus ergibt sich eine Mortalitätsrate von 2-4 Todesfällen pro 1 000 000 Frauen pro Jahr der Anwendung von KOK der zweiten Generation.

Hinsichtlich des Vergleiches zwischen KOK der dritten Generation mit KOK der zweiten Generation haben epidemiologische Studien [2-20] - vor allem Originalstudien [2-13, 20] (im Gegensatz zu Reanalysen [14-19]) - auf ein erhöhtes relatives Risiko für VTE bei Frauen, die ein KOK der dritten Generation einnehmen, hingewiesen. Obwohl die Studien einen weiten Bereich für die Schätzungen des relativen Risikos aufweisen (RR: 0.8 - 4.2), wurde nach gründlicher wissenschaftlicher Auswertung festgestellt, dass Frauen, die ein KOK der dritten Generation einnehmen, ein signifikant erhöhtes VTE-Risiko gegenüber den Frauen aufweisen, die ein KOK der zweiten Generation einnehmen, und dass sich die genaueste Schätzung für die Größenordnung des relativen Risikos zwischen 1.5 und 2.0 liegt. Das heißt, die VTE-Inzidenz bei Anwendung von KOK der 3. Generation wird auf ungefähr 30 bis 40 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre geschätzt.

Eine neuere Metaanalyse einschlägiger epidemiologischer Studien zeigte zusammengefasst ein signifikant erhöhtes relatives Risiko von 1,7 für die KOK der dritten gegenüber den KOK der zweiten Generation [21].

Die Größenordnung der differentiellen Risiken soll an Hand ihres Einflusses auf die Inzidenz und die Mortalität in absoluten Zahlen deutlich gemacht werden. Bei Frauen, die KOK der dritten Generation einnehmen, würden 10 bis 20 VTE-Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre im Vergleich zu KOK der zweiten Generation zusätzlich auftreten. Dieser Anstieg der VTE-Inzidenz würde zusätzlich 20 bis 40 Fälle einer gesundheitlichen Beeinträchtigung infolge eines post-thrombotischen Syndroms, 10 bis 20 Fälle von Lungenembolie und 1 bis 4 Todesfälle pro 1.000.000 Frauen-Anwendungsjahre zur Folge haben. Das zusätzliche VTE-Risiko ist im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung irgendeines KOK am höchsten. Daher wird die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos für Anwenderinnen von KOK der dritten Generation dementsprechend im ersten Jahr, in dem eine Frau jemals ein KOK einnimmt, absolut gesehen (d. h. nach Anzahl neuer Fälle von VTE) am stärksten sein.

Diese Informationen sollten berücksichtigt werden, wenn eine Frau ein KOK zum ersten Mal einnimmt.

## **Hämostatische Faktoren**

Der Hinweis auf ein unterschiedliches Risiko von levonorgestrelhaltigen KOK im Vergleich zu KOK, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, wird durch Studien, die Veränderungen bei hämostatischen Faktoren aufzeigen, gestützt. Im Vergleich zu den KOK der zweiten Generation rufen die KOK der dritten Generation eine stärkere Wirkung prothrombotischer Faktoren hervor, die mit dem Auftreten von VTE in Zusammenhang gebracht werden, wozu eine unterschiedliche Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC) (gemessen auf der Basis der endogenen Thrombinproduktion (ETP)), Protein S und möglicherweise Prothrombin-Fragmenten (1+2) gehören.

## **Risiko eines akuten Myokardinfarktes und eines Schlaganfalles**

Analysen des Risikos eines akuten Myokardinfarktes in zwei großen epidemiologischen Studien [22, 23] ergaben keinen Hinweis darauf, dass KOK der dritten Generation das Risiko signifikant veränderten oder dass sich das Risiko in Abhängigkeit vom KOK-Typ bei jungen Frauen (unter 35 Jahren) unterschied. Laut fünf neueren epidemiologischen Berichten [24-28] und einer Metaanalyse von 16 epidemiologischen Studien zeigte sich bei Anwenderinnen von KOK ein leicht erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Östrogendosis. Es gab keinen klaren Wirkungsunterschied zwischen den verschiedenen Arten von Gestagenen in den KOK.

## **Verträglichkeit**

Die praktische medizinische Erfahrung hat gezeigt, dass sich die KOK der dritten Generation in Bezug auf Verträglichkeit von den KOK der zweiten Generation unterscheiden. Es gibt jedoch keine systematischen wissenschaftlichen Daten, die diese klinische Erfahrung unterstützen würden. Es gibt keine prospektive Vergleichsstudie zur Dokumentation relevanter Unterschiede.

## **Einschränkungen hinsichtlich des Anwendungsbereiches dieses Bewertungsberichtes**

Es ist wichtig festzuhalten, dass die in den epidemiologischen Studien beobachteten Unterschiede im VTE-Risiko zwischen den einzelnen KOK fast nur die monophasischen KOK betreffen. Die meisten, aber nicht alle Studiendaten beziehen sich auf KOK mit 30µg Ethinylestradiol kombiniert mit Desogestrel, Gestoden oder Levonorgestrel. Es wurde für sinnvoll erachtet, die Feststellungen zum differentiellen Risiko auf bi- bzw. triphasische KOK zu übertragen. Was die desogestrelhaltigen KOK in Kombination mit 20 µg Ethinylestradiol betrifft, so weisen die verfügbaren epidemiologischen Daten für diese nicht auf ein niedrigeres VTE-Risiko als für KOK mit 30 µg Ethinylestradiol hin. Eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien, in der getrennte Daten für KOK der dritten Generation, die Desogestrel und 20 oder 30 µg Ethinylestradiol enthalten, und KOK der zweiten Generation vorgelegt wurden, kam zu ähnlichen Risikoschätzungen für *Odds Ratios*, nämlich von 2,1 bzw. 2,2 [29]. Es liegen zur Zeit keine epidemiologischen Studien vor, in denen gestodenhaltige KOK mit 20µg Ethinylestradiol mit KOK der zweiten Generation verglichen werden. Da jedoch in den Studien mit Zubereitungen mit 30µg Ethinylestradiol kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen Desogestrel und Gestoden festgestellt wurde, kann in Analogie dazu angenommen werden, daß kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen KOK mit Gestoden und 20 µg Ethinylestradiol und KOK mit Gestoden und 30 µg Ethinylestradiol besteht. Zur Zeit liegen keine Daten zum VTE-Risiko von KOK mit Desogestrel oder

Gestoden und weniger als 20µg Ethinylestradiol vor; da aber die Östrogendosis für das VTE-Risiko relevant sein kann, können für diese Arzneimittel keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Im Hinblick auf KOK mit anderen Gestagenen als Desogestrel, Gestoden oder Levonorgestrel können wegen unzureichender Datenlage zum VTE-Risiko keine gesicherten Schlussfolgerungen gezogen werden.

## ZUSAMMENFASSUNG UND EMPFEHLUNGEN

- Venöse Thromboembolien (VTE) sind seltene Nebenwirkungen aller KOK. Das VTE-Risiko ist niedrig, und insgesamt weisen alle verfügbaren KOK ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis auf. Daher besteht kein Grund, daß Frauen, die zur Zeit ein KOK einnehmen, deren Anwendung wegen dieser Befunde abbrechen.
- Auf der Basis einer gründlichen wissenschaftlichen Bewertung wurde festgestellt, dass für Frauen, die ein KOK der dritten Generation mit 30 µg Ethinylestradiol einnehmen, ein etwas erhöhtes VTE-Risiko besteht als für Frauen, die ein KOK der zweiten Generation nehmen. Die epidemiologischen Daten geben keinen Anhalt dafür, dass das VTE-Risiko bei KOK der dritten Generation mit 20 µg Ethinylestradiol geringer ist als bei den KOK mit 30µg Ethinylestradiol.
- Vor allem im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung eines KOK ist das VTE-Risiko erhöht. Die Auswirkung des relativ erhöhten VTE-Risikos bei den KOK der dritten Generation im Vergleich zu KOK der zweiten Generation auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist dementsprechend im ersten Jahr der erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am stärksten. Dies sollte bei der Verschreibung und erstmaligen Anwendung von KOK berücksichtigt werden.
- Das mit der Anwendung von KOK verbundene erhöhte VTE-Risiko ist niedriger als das Schwangerschafts-bedingte VTE-Risiko.

Deshalb empfiehlt der CPMP unter Berücksichtigung aller in Frage kommenden Sicherheitsmaßnahmen, die Risikounterschiede in den Zusammenfassungen der Produktmerkmale und Packungsbeilagen der betreffenden Produkte zum Ausdruck zu bringen und diese Informationen an die Verschreiber von KOK sowie an die Frauen, die eine Beratung zur Empfängnisverhütung benötigen, weiterzugeben.

## VORSCHLÄGE ZUR ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE (SPC)

Diese Vorschläge betreffen Aussagen, die in die SPCs (Summaries of Product Characteristics) aufgenommen werden sollten; es bleibt den nationalen Zulassungsbehörden überlassen, sie angemessen zu formulieren.

### SPC Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung":

Für alle KOK <i>außer</i> den unten aufgeführten Produkten:
---

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer

Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt wird.  
In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

- Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss <Produktname> im Vergleich zu anderen KOK auf das VTE-Risiko hat.

Für alle KOK, die 50µg Ethinylestradiol oder mehr enthalten

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.
- <Produktname> birgt ein höheres VTE-Risiko als KOK, die eine niedrigere Dosis Ethinylestradiol enthalten.

Für alle KOK, die weniger als 50µg Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.
- Das absolute VTE-Risiko (Inzidenz) durch levonorgestrelhaltige KOK mit 30µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre.

Für alle KOK, die 20µg oder mehr Ethinylestradiol und Desogestrel oder Gestoden (mono-, bi- oder triphasische Zubereitungen) enthalten

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.
- Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Frauen, die KOK mit Ethinylestradiol, meistens in einer Dosis von 30 µg, und einem Gestagen wie z.B. <Name des Gestagens> einnehmen, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen aufweisen, die KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol und dem Gestagen Levonorgestrel einnehmen.
- Bei Produkten, die 30µg Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu KOK, die weniger als

50 µg Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten, auf 1.5 - 2.0 geschätzt. Die VTE-Inzidenz unter levonorgestrelhaltigen KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre. Für <Produktname> liegt die Inzidenz bei ungefähr 30-40 Fällen pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre, das bedeutet einen Anstieg um 10-20 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist dementsprechend im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung am stärksten, dann wenn das VTE-Risiko bei allen KOK am höchsten ist.

*Zusätzliche Angabe bei Formulierungen mit 20 µg Ethinylestradiol:*

Die epidemiologischen Daten weisen für desogestrel- oder gestodenhaltige KOK mit 20 µg Ethinylestradiol nicht auf ein niedrigeres VTE-Risiko an als für die KOK mit 30 µg Ethinylestradiol hin.

- Diese Informationen sollten bei der Verschreibung dieses KOK berücksichtigt werden. Wenn über die Wahl der Methode(n) zur Empfängnisverhütung beraten wird, sollten alle diese Informationen einbezogen werden.

#### **SPC Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen":**

Für alle KOK, die 20µg oder mehr Ethinylestradiol und Desogestrel oder Gestoden (mono-, bi- oder triphasische Zubereitungen) enthalten
--

- Für alle Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen, besteht ein erhöhtes VTE-Risiko. Zu Risikounterschieden zwischen den verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

## LITERATUR

- [1] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
- [2] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-1588.
- [3] Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal VTE in women using oral contraceptives with differing progestogen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589-1593.
- [4] Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of dethinylestradiol vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-1596.
- [5] Spitzer WO, Lewis MA, Lothar AJ et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Br Med J* 1996; 312: 83-88.
- [6] Farmer R. Letter to the editor. *Lancet* 1996; 347: 259.
- [7] Farmer RTD, Lawrenson CR, et al. Population-based study of risk of VTE associated with various oral contraceptives (Mediplus UK). *Lancet* Jan 11 1997; 349: 83-88.
- [8] Farmer RDT, Todd JC, Lewis MA, MacRae KD, Williams TJ. The risks of venous thromboembolic disease amongstodene German women using oral contraceptives: a database study. *Contraception* 1998; 57: 67-70.
- [9] Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and VTE: a case control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
- [10] Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandembroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 65-70.
- [11] Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. VTE among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354:127-128.
- [12] Parkin L, Skegg CG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 335: 2133-2134.
- [13] Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of VTE among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190- 1195.
- [14] Suissa S et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of VTE (Transnational). *Contraception* 1997; 56: 141-146.

- [15] Farley TMM, Meirik O, Marmot MG, Chang CL, Poulter NR. Oral contraceptives and risk of VTE: impact of duration of use. *Contraception* 1998; 57: 61-65.
- [16] Lewis MA, MacRae KD, Kuhl-Habich D, Bruppacher R, Heinemann LAJ, Spitzer WO. The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history. *Human Reproduction* 1999; 14: 1493-1499.
- [17] Todd JC, Lawerenson R, Farmer RDT, Williams TJ, Leydon GM. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a reanalysis of the Mediplus database. *Human Reprod* 1999;14(6):1500-1505.
- [18] Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of VTE. *Human Reprod* 2000; 15 (4): 817-821.
- [19] Farmer RTD, Lawrenson RA, Todd J-C, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 580-590.
- [20] Wyeth-Ayerst Research Report GMR-29549, unpublished (signed December 1997).
- [21] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Br Med J*. 2001; 323: 131-139.
- [22] Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Caestecker de L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *Br Med J*. 1999; 318: 1579-84.
- [23] Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception*. 1997; 56: 129-140.
- [24] Heinemann L et al. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women (transnational). *BMJ* 6 Dec 1997; 315: 1502-1504.
- [25] Schwartz SM et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 596-603.
- [26] Lidegaard O, Kreiner S. Cerebral thrombosis and oral contraceptives: a case-control study. *Contraception* May 1998;57(5): 303-314.
- [27] Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Marmot MG, Meirik O. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1999; 354: 301-302.
- [28] Jick SS, Myers MW, Jick H. Risk of idiopathic cerebral haemorrhage in women on oral contraceptives with differing prostagen components. *Lancet* 1999; 354:302-303.



[29] Preliminary report on study supported by research contract from Wyeth-Ayerst Research, unpublished (dated 4 December 2000).