

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
9 januari 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2904872

Datum
12 mei 2009

Ons kenmerk
PAK/29047127

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/11: estradiolvaleraat/dienogest (Qlaira®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 9 januari 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot estradiolvaleraat/dienogest (Qlaira®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het CFH-rapport 09/11 dat als bijlage is toegevoegd.

Estradiolvaleraat/dienogest(Qlaira®) bevat per strip van 28 tabletten de actieve ingrediënten in wisselende doses (het betreft hier een vierfasenpil): 2 X: 3 mg estradiolvaleraat; 5 X: 2 mg estradiolvaleraat 2 mg dienogest; 17 X: 2 mg estradiolvaleraat 3 mg dienogest; 2 X: 1 mg estradiolvaleraat; 2 X: geen werkzame stof.

Het product is geregistreerd als oraal contraceptivum.

Volgens CFH-rapport 09/11 is de CFH van mening dat de therapeutische waarde van estradiolvaleraat/dienogest voor zover bekend, in grote mate overeenkomt met de reeds bestaande orale anticonceptiva. Het product kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de producten in het cluster van de driefasenpillen. Als standaarddosis kan één tablet per dag worden aangehouden.

Concluderend adviseren wij u om estradiolvaleraat/dienogest op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/11

estradiol(valeraat)/dienogest (Qlaira®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 27
april 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29003093

Afdeling

Pakket

Auteur

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

1. Inleiding

In de brief van 9 januari 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Qlaira®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. Estradiol/dienogest (Qlaira®)

Samenstelling

Estradiol(valeraat) en dienogest in wisselende doses. Strip met 28 tabletten:
2 X: 3 mg estradiolvaleraat;
5 X: 2 mg estradiolvaleraat 2 mg dienogest;
17X: 2 mg estradiolvaleraat 3 mg dienogest;
2 X: 1 mg estradiolvaleraat;
2 X: geen werkzame stof.

Geregistreerde indicatie

Orale anticonceptie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor estradiol/dienogest te plaatsen op bijlage 1A van de regeling zorgverzekering in het cluster G03AABO met éénfase anticonceptiemiddelen van de tweede generatie (zoals ethinylestradiol/levonorgestrel), wat in Nederland de meest gebruikte behandeling is.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De clusterindeling van anticonceptiemiddelen in het GVS is bepaald op fasen. Op dit moment bestaan 3 clusters combinatie orale anticonceptiva: éénfase, tweefasen en driefasen anticonceptiemiddelen.

Op grond van deze indeling zou estradiol/dienogest niet in deze clusters onder te brengen zijn. Echter, er is geen rationale om meer dan drie fasen preparaten anders te beschouwen dan de drie fasen preparaten. Op grond van samenstelling en verschillende doseringen in een maand komt het in aanmerking voor clustering met de driefasen orale anticonceptiva (cluster OG03ABB0).

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Zowel het vierfasenpreparaat estradiol/dienogest als de driefasen anticonceptiva zijn combinatiepreparaten voor de

indicatie orale anticonceptie.

Conclusie: Het indicatiegebied van de preparaten komt overeen.

Gelijke toedieningsweg

De toedieningsweg van het vierfasenpreparaat estradiol/dienogest en de driefasen anticonceptiva is gelijk.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zowel estradiol/dienogest als de driefasen orale anticonceptiva zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie, namelijk vrouwen met een anticonceptiewens.

Conclusie: De leeftijdscategorie is overeenkomstig.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De effectiviteit van estradiol/dienogest valt binnen de door de registratie-autoriteit vastgestelde grenzen voor hormonale anticonceptiva en is daarmee vergelijkbaar met die van de overige orale anticonceptiva. Voor zover bekend zijn er met estradiol/dienogest geen andersoortige bijwerkingen opgetreden of in andere frequentie dan met de overige orale anticonceptiva. De ervaring met het gebruik als anticonceptivum is echter nog beperkt. Het gebruiksgemak van estradiol/dienogest is minder dan van de eenfasepreparaten, maar komt in grote mate overeen met de driefasenpil.

Conclusie: Vooralsnog zijn er geen relevante verschillen in klinische eigenschappen tussen estradiol/dienogest en de driefasen orale anticonceptiva.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de GVS-criteria waar beoordeeld wordt op onderlinge vervangbaarheid van het indicatiegebied, de toedieningsweg, de leeftijdscategorie en de eigenschappen van estradiol/dienogest ten opzichte van de driefasen orale anticonceptiva kan worden geconcludeerd dat deze met elkaar overeenkomen. Er is sprake van onderlinge vervangbaarheid tussen estradiol/dienogest en de driefasenpil.

2.a.5. Standaarddosering

Er worden 28 tabletten per cyclus van 28 dagen gebruikt. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 1 tablet per dag.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat estradiol/dienogest onderling vervangbaar is met de driefasen orale anticonceptiva. Estradiol/dienogest kan worden opgenomen in cluster OG03ABB0 op bijlage 1 A

van het GVS met een standaarddosering van 1 tablet per dag.

2.a.7. Literatuur

- SPC registratietekst estradiolvaleraat/dienogest. CBG-MEB, 2008.
- Final Assessment Report Estradiol valerate/Dienogest.
- Farmacotherapeutisch rapport estradiolvaleraat/ dienogest. CVZ, 2009.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport estradiol/dienogest (Qlaira®) bij de indicatie anticonceptie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel estradiol/dienogest (Qlaira®) tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de éénfase-, tweedegeneratie pil. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Estradiol/dienogest is een oraal anticonceptivum met een wisselende dosis oestrogeen en progestageen (vierfasenpil). De effectiviteit van estradiol/dienogest valt binnen de door de registratie-autoriteit vastgestelde grenzen voor hormonale anticonceptiva en is daarmee vergelijkbaar met die van de éénfase, tweedegeneratiepil.

Voor zover bekend zijn er geen andersoortige bijwerkingen opgetreden of in andere frequenties met het gebruik van estradiol/dienogest als met de éénfase, tweedegeneratie orale anticonceptiva. Ervaring opgedaan met estradiol en dienogest afzonderlijk is ruim voor de indicaties anticonceptie en hormonale suppletie therapie. Met het combinatiepreparaat als anticonceptivum is de ervaring beperkt.

De toepasbaarheid is overeenkomstig die van andere anticonceptiepillen.

Het gebruiksgemak van estradiol/dienogest is minder dan die van eenfasepreparaten, maar komt in grote mate overeen met die van andere meerfasen combinatiepreparaten.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van anticonceptie heeft estradiol/dienogest een gelijke therapeutische waarde wat betreft effectiviteit en bijwerkingen als de éénfase-, tweedegeneratie pil.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Qlaira®
<i>Samenstelling</i>	Strip met 28 tabletten: 3 mg estradiol(valeraat) (2X); 2 mg estradiol(valeraat) 2 mg dienogest (5X); 2 mg estradiol(valeraat) 3 mg dienogest (17X); 1 mg estradiol(valeraat) (2X); geen werkzame stof (2X).
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Orale anticonceptie
<i>Dosering</i>	Dagelijks 1 tablet met een variabele samenstelling. Estradiol(valeraat) heeft een stepdown dosering en dienogest een step-up dosering.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Bevat een combinatie van een oestrogeen (estradiol) en een progestageen (dienogest). De anticonceptieve werking vindt op drie niveaus plaats. Ten eerste wordt de vorming van de hypofysehormonen LH en FSH geremd, waardoor de follikelrijping en de eisprong niet tot stand komt. Andere effecten die bijdragen aan de anticonceptieve werking zijn de veranderde opbouw van het endometrium, waardoor de implantatie van een bevruchte eicel wordt bemoeilijkt en de veranderde samenstelling van het cervixslijm, waardoor een relatieve barrière voor spermatozoa ontstaat.
<i>Bijzonderheden</i>	Estradiol/dienogest is op 12 november 2008 geregistreerd via een decentrale procedure waarbij Nederland als reference member state fungeerde.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Bij de keuze van een anticonceptivum spelen factoren als betrouwbaarheid, bijwerkingen, persoonlijke omstandigheden en psychologische acceptatie van een bepaalde methode een rol. In Nederland heeft gebruik van orale combinatiepreparaten van een oestrogeen en progestageen duidelijk de voorkeur en vormt de standaardbehandeling.

De orale anticonceptiva (OAC) kunnen op een aantal manieren worden ingedeeld. Ten eerste bestaat er een indeling op grond van het aantal fasen: de éénfasepil bevat een vaste dosis oestrogeen en progestageen, de tweefase- en driefasenpil hebben een wisselende dosis. Ten tweede wordt onderscheid gemaakt tussen eerstegeneratiepillen ('50 pillen'), die alle 50 microgram oestrogeen bevatten, en tweede- en derdegeneratiepillen ('sub-50 pillen'), die minder dan 50 microgram oestrogeen bevatten. Daarbij bevat de tweedegeneratiepil levonorgestrel, lynestrenol of norethisteron als progestageen, terwijl de derdegeneratiepil desogestrel, gestodeen of norgestimaat als progestageen bevat.

Indien de vrouw geen geneesmiddelen gebruikt die de effectiviteit van de pil kunnen beïnvloeden, gaat de voorkeur uit naar een preparaat dat minder dan 50 µg ethinylestradiol bevat (sub-50 pil). De betrouwbaarheid verschilt nauwelijks van de hoger gedoseerde preparaten, terwijl de bijwerkingen minder zijn. Wel dient rekening te worden gehouden met een iets grotere kans op 'failure', bijvoorbeeld door interactie met andere geneesmiddelen, naarmate de oestrogeendosis lager is.

Van de sub-50 pillen gaat de voorkeur uit naar de tweedegeneratiepillen. Met deze tweedegeneratiepillen is de meeste ervaring opgedaan. Op grond van het verhoogde risico van veneuze trombo-embolieën zonder dat er voordelen tegenover staan, dient de derdegeneratiepil (met name) bij startende, jonge vrouwen niet te worden voorgeschreven. De tweedegeneratiepillen zijn bovendien goedkoper dan de derdegeneratiepillen.

Tabel 1: **Eerste keus orale anticonceptiva**

Preparaatnaam	Oestrogeen	Progestageen
Microgynon '30', Stediril '30'	30 µg ethinylestradiol	150 µg levonorgestrel
Modicon, Neocon	35 µg ethinylestradiol	500 µg resp. 1 mg norethisteron
Ministat	37,5 µg ethinylestradiol	750 µg lynestrenol

Een nadeel van de niet-éénfase preparaten is dat het doorslikken zonder stopweek minder eenvoudig is dan bij de eenfasepreparaten. Bovendien is er een grotere kans op innamefouten omdat een strip verschillende soorten pillen bevat.

Overige toepassingen

De anticonceptiepil wordt ook voorgeschreven ter normalisering van een onregelmatige cyclus, ter vermindering van het menstrueel bloedverlies en de daarmee samenhangende pijn. Bij 80–90% van de vrouwen met primaire dysmenorroe treedt bij gebruik van de pil een vermindering van de klachten op. Ook prostaglandinesynthetaseremmers kunnen bij deze indicatie worden toegepast. Zij zijn in meer of mindere mate effectief bij maximaal 90% van de patiëntes.

Bij ovulatiebloedingen en middenpijn heeft gebruik van de sub-50 pil de voorkeur boven het gebruik van uitsluitend progestagenen vanwege de lagere progestagenenbelasting. Bij aanwezigheid van contra-indicaties tegen het gebruik van oestrogenen, bijvoorbeeld bij rokende vrouwen ouder dan vijfendertig jaar, verdienen de progestagenen bij deze indicaties de voorkeur.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op het gebied van orale anticonceptie is de standaardtherapie: een tweede generatiepil: éénfasepreparaten met ethinylestradiol (<50 microg) gecombineerd met levonorgestrel, norethisteron of lynestrenol in een vaste dosering.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 13 januari 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: estradiol valerate And dienogest AND contraception. Gelimiteerd met [clinical trial] en [human]. Dit leverde 5 studies op die niet bruikbaar zijn voor de therapeutische waardebeoordeling op effectiviteit of bijwerkingen. Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met de standaardbehandeling.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van estradiol/dienogest is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/ effectiviteit

De werkzaamheid van estradiol/dienogest is onderzocht, gekeken is naar ovulatierepressie. Echter, om de effectiviteit van een anticonceptivum te beoordelen is het voorkómen van zwangerschap van belang, als eindpunt wordt hiervoor de Pearl Index (PI) gebruikt (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren). De effectiviteit wordt uitgedrukt als de totale PI die omvat zowel de ongecorrigeerd (PI-u) als de gecorrigeerde (PI-a).

Pearl index for method failure: (PI-a)

Pearl index voor het falen van de methode = aantal zwangerschappen bij correct gebruik, per 100 vrouwjaren.

Pearl Index for patient failure: (PI-u)

Pearl index voor het falen van de gebruikster (pil vergeten, diaree, braken, interactie met andere medicatie), per 100 vrouwjaren.

Overall Pearl Index:

Pearl index for method failure + pearl index for patient failure (ook wel ITT pearl index genoemd).

Er zijn 3 fase III studies uitgevoerd (Studie **A35179**, **A35644** en **A39818**), die voor de registratie zijn aangeleverd en waarop de effectiviteit is beoordeeld.^{5) 7)} De resultaten van de eerste twee genoemde studies worden in het final assessment report uitgebreid beschreven. Studie **A39818** is een Amerikaanse studie die pas tijdens de registratieprocedure is ingebracht en waarvan de opzet van het onderzoek niet wordt toegelicht in het assessment report.

Studie **A35179** betreft een open studie waarbij gedurende 20 cycli het aantal zwangerschappen wordt bijgehouden en als secundaire eindpunten wordt gekeken naar bloedingspatroon en cycluscontrole. Tevens werd de veiligheid geëvalueerd aan de hand van bijwerkingenrapportage en algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek. Bij een subgroep van 250 vrouwen werd bij aanvang en aan het eind van het onderzoek een endometrium biopsie afgenomen voor evaluatie van de endometriumveiligheid. De onderzoekspopulatie bestond uit vrouwen van 18-50 jaar met een anticonceptiewens.

Overige inclusiecriteria: geen verdachte uitstrijk van de baarmoedermond in de laatste 6 maanden vastgesteld, minstens 3 maanden na geboorte of abortus of lactatie.

Exclusiecriteria: zwangerschap, lactatie, roken bij een leeftijd ouder dan 30 jaar of meer dan 10 sigaretten per dag, leveraandoeningen, vaatlijden, ongecontroleerde schildklierfunctie, ongecontroleerde hypertensie, diabetes mellitus, (verdenking op) tumoren, andere ernstige ziekten, substantieel overgewicht, gelijktijdige inname van risicovolle medicatie.

Resultaten: 13 vrouwen raakte zwanger tijdens deze studie

A35179; 20 cycli	estradiolvaleraat dienogest	N=1377 (998 van 18-35 jaar; 379 van 36-50 jaar)	13 zwangerschappen
------------------	-----------------------------	---	--------------------

Studie **A35644** betreft een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. Gedurende 7 cycli is hierbij gekeken naar: bloedingspatroon, cycluscontrole, aantal ongeplande zwangerschappen, vragenlijsten over veranderingen in seksualiteit en algemeen psychologisch welbevinden. Bij deze studie is vergeleken met een éénfase sub-50 pil (ethinylestradiol 20 microgram/ levonorgestrel 100 microgram).

A35644; 7 cycli	Estradiol/dienogest	N=399 (199 van 18-35 jaar; 200 van 36-50 jaar)	0 zwangerschappen
	ethinylestradiol/levonorgestrel	N=399 (201 van 18-35 jaar; 198 van 36-50 jaar)	1 zwangerschap

Op basis van de met estradiol/dienogest uitgevoerde klinische onderzoeken werden de volgende Pearl indices berekend (SmPC estradiol/dienogest):

Pearl index (18-50 jaar)

Falen van de methode: 0,42 (bovenste 95%- grens betrouwbaarheidsinterval 0,77)

Falen van de methode + falen gebruikster: 0,79 (bovenste 95%- grens betrouwbaarheidsinterval 1,23)

Pearl index (18-35 jaar)

Falen van de methode: 0,51 (bovenste 95%- grens betrouwbaarheidsinterval 0,97)

Falen van de methode + falen van de gebruikster: 1,01 (bovenste 95%- grens betrouwbaarheidsinterval 1,59)

Discussie:

De éénfase sub-50 pil heeft een Pearl-index < 0,1. In de dagelijkse praktijk (bv. door het vergeten van tabletten, interacties met andere geneesmiddelen) kan de kans op zwangerschap oplopen tot rond de 3% per jaar. Bij de pillen met minder dan 30 microg ethinylestradiol (sub-30 pil) is de kans op falen van de pil, bijvoorbeeld door interacties, groter.

De gevonden Pearl-index voor estradiol/dienogest valt binnen de door de EMEA aangegeven grenzen voor acceptatie van anticonceptiva. De onderbouwing van de Pearl index berust op effectiviteitsstudie (s) van voldoende omvang, terwijl het verschil tussen de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval en de puntschatting niet groter is dan 1.⁶⁾

Conclusie:

De effectiviteit van het gebruik van estradiol/dienogest valt binnen de door de registratie-autoriteit vastgestelde grenzen voor hormonale anticonceptiva en is daarmee vergelijkbaar met die van de éénfase, tweedegeneratiepil.

4.b. Bijwerkingen

Van 1776 vrouwen die zijn behandeld met estradiol/dienogest in klinisch onderzoek zijn er 155 (8,7%) voortijdig gestaakt met de therapie vanwege bijwerkingen.

De meest frequent gerapporteerde bijwerking waren tussentijds bloedverlies bij 10-18% van de vrouwen. Bij 15% bleef de menstruatie weg. Overige bijwerkingen: metrorragie (24 vrouwen; 1,4%), acne (15 vrouwen; 0,8%), gewichtstoename (13 vrouwen; 0,7%), hoofdpijn (9 vrouwen; 0,5%), depressie (8 vrouwen, 0,5%), hypertensie (8 vrouwen, 0,5%), cervicale displasie, (6 vrouwen; 0,3 %), verminderd libido (6 vrouwen; 0,3%) pijnlijke borsten (5 vrouwen; 0,3%).

Ernstige bijwerkingen.

Het optreden van bijwerkingen wijkt niet af van dat van andere gecombineerde orale anticonceptiva. In totaal is 65 keer een ernstige bijwerking gemeld bij 48 vrouwen. (2,7%) van de 1776 behandelde vrouwen. In 5 gevallen is dit aangemerkt als medicatieafhankelijke bijwerking.

In onderzoek A 35644 werd bij *gynaecologisch onderzoek* bij de estradiol/dienogest groep bij 18 vrouwen (1,1%) en in de ethinylestradiol/levonorgestrelgroep bij 3 vrouwen (0,8%) een PAPIII of ernstigere vormen van endometriumpathologie geconstateerd. Endometrische biopsie bij 219 vrouwen in studie A 35179 toonde beperkte metaplasie bij 2 vrouwen.

Er is zijn geen gevallen van veneuze trombose gerapporteerd. Gezien de lage incidentie waarmee trombose optreedt, is dit ook niet te verwachten. Het risico op veneuze trombose met dit geneesmiddel is nog niet bekend. Voor derdegeneratie anticonceptiva ligt dit risico hoger dan voor tweedegeneratie anticonceptiva. Bij vergelijkend onderzoek van estradiol/dienogest en ethinylestradiol/levonorgestrel bleek na 3 cycli dat het effect op de hemostaseparameters van de beide preparaten niet klinisch relevant verschillen. Er wordt een uitgebreid postmarketing onderzoek gestart waarbij uitkomsten worden vergeleken met andere gecombineerde anticonceptiva.

In studie A35644 werd het bloedingsprofiel en de cycluscontrole voor estradiol/dienogest geëvalueerd in vergelijking met ethinylestradiol/levonorgestrel gedurende 7 cycli. De conclusie is dat estradiol/dienogest is geassocieerd met een goede cycluscontrole met korte en lichte

bloedingsperioden en een trend tot minder bloedingen dan bij gebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel. De relevantie hiervan voor de dagelijkse praktijk is betrekkelijk.

Conclusie:

Voor zover bekend zijn er geen andersoortige bijwerkingen opgetreden of in andere frequenties met het gebruik van estradiol/dienogest dan met de andere orale anticonceptiva. Het risico op veneuze trombose is met estradiol/dienogest nog niet bekend vanwege de relatief korte behandelduur en kleine populatie.

4.c. Ervaring

Ervaring met een éénfase anticonceptiepil van dienogest (2 mg) met ethinylestradiol (0,03 mg) (Valette, Celimond, Celimone) is wereldwijd opgedaan bij ongeveer 8 miljoen vrouwjaren tussen maart 1995 en maart 2007.

Dienogest (2 mg) in combinatie met estradiol(valeraat) is beschikbaar voor de behandeling van postmenopauzale klachten. In de periode van december 2000 tot juni 2007 is ervaring opgedaan in 650.000 vrouwjaren.

De ervaring opgedaan met het geneesmiddel estradiol/dienogest (Qlaira®) is gebaseerd op onderzoek bij 2.266 vrouwen met risico op zwangerschap. Het totaal aantal vrouwjaren van gebruik betreft 2.005 jaar waarbij 1.136 vrouwen een volledig jaar estradiol/dienogest hebben gebruikt.

Conclusie:

Ervaring opgedaan met estradiol en dienogest afzonderlijk is ruim voor de indicaties anticonceptie en hormonale suppletie therapie. Met het combinatiepreparaat is de ervaring beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

De belangrijkste contra-indicaties voor gebruik van estradiol/dienogest zijn doorgemaakt hartinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose of longembolie, stollingsfactordeficiëntie, hormoonafhankelijke tumoren, zoals mamma- of endometriumcarcinoom en ernstige leverfunctiestoornissen of cholestatische icterus tijdens zwangerschap.

Interacties:

Interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en/ of zwangerschap. Dienogest is een substraat van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen met leverenzyminducerende eigenschappen die kunnen leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen.

Vrouwen die een chronische behandeling met leverinducerende werkzame bestanddelen ondergaan wordt aangeraden een niet-hormonaal alternatief te gebruiken.

Bekende CYP3A4-enzymremmers kunnen daarnaast de plasmaspiegels van dienogest verhogen. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

De anticonceptieve werking kan falen bij gelijktijdig gebruik van antibiotica zoals penicillines en tetracyclines.

Waarschuwingen/voorzorgen:

Er zijn geen epidemiologische onderzoeken gedaan naar de effecten van combinatie OAC's die estradiol of estradiolvaleraat bevatten. De beschreven waarschuwingen in de SmPC-tekst hebben betrekking op klinische en epidemiologische gegevens van orale anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten.

Patiëntgroepen:

Gegevens over het gebruik van estradiol/dienogest onder de leeftijd van 18 jaar ontbreken. Tijdens de zwangerschap mag estradiol/dienogest niet gebruikt worden. Gebruik tijdens de lactatie wordt afgeraden omdat kleine hoeveelheden steroïd in de melk kunnen worden uitgescheiden.

Conclusie:

De toepasbaarheid van estradiol/dienogest is overeenkomstig die van de éénfase, tweedegeneratie pil.

4.e. Gebruiksgemak

De driefasenpreparaten zijn even betrouwbaar als de eenfasepreparaten. Een nadeel van de driefasenpreparaten is dat het doorslikken zonder stopweek minder eenvoudig is dan bij de eenfasepreparaten. Bovendien is er een grotere kans op innamefouten doordat een strip drie verschillende soorten pillen bevat.¹⁾

Estradiol/dienogest bestaat uit een strip met 28 tabletten. Er zijn 5 verschillende tabletten met diverse samenstelling. Net als andere orale anticonceptiepillen moeten deze dagelijks ingenomen worden omstreeks hetzelfde tijdstip. In dit geval is de inname continu gedurende de maand.

Discussie:

Bij meerfasenpreparaten bestaat een grotere kans op innamefouten omdat een strip verschillende soorten pillen bevat.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van estradiol/dienogest is minder dan die van eenfasepreparaten, maar komt in grote mate overeen met dat van andere meerfasen combinatiepreparaten.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Per cyclus van 28 dagen kost het gebruik van estradiol/dienogest € 9,45.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van estradiol/dienogest

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een gelijke therapeutische waarde van estradiol/dienogest als overige orale anticonceptiva. Deze anticonceptiepil is het eerste anticonceptivum op basis van natuurlijk oestradiol en combinatie met een vierde generatie endometriumspecifiek progestageen in een dynamische samenstelling.

Het 4-fase regime leidt tot natuurgetrouwe hormoonspiegels. De step-up dosering dienogest zorgt voor efficiënte ovulatiëremming en een hoge effectiviteit. De constante en lage oestradiolwaarden resulteren in een lage hormoonbelasting voor de lever.

Het gebruik van het geneesmiddel estradiol/dienogest is geassocieerd met korte en lichte bloedingen en een trend tot minder bloedingen. De tevredenheid is groot en opname in het GVS gaat niet gepaard met hogere kosten ten laste van het geneesmiddelenbudget.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van mening dat de therapeutische waarde van estradiol/dienogest voor zover bekend, in grote mate overeenkomt met de reeds bestaande orale anticonceptiva.

Een belangrijk nadeel is dat de ervaring met het gebruik van estradiol/dienogest in deze combinatie en bij de indicatie orale anticonceptiva minder is dan met de standaardtherapie ethinylestradiol/levonorgestrel. Het geneesmiddel estradiol/dienogest is tot dusver onderzocht bij in principe gezonde vrouwen voor een kortere periode. Het bijwerkingenprofiel is nog niet uitgekristalliseerd. Gezien de verwachting dat dit geneesmiddel voor langere periodes bij grote groepen vrouwen gebruikt wordt, weegt de beperkte ervaring zwaar.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

Aangezien orale anticonceptiva vaak langere perioden worden gebruikt en op grote schaal worden toegepast is de beperkte ervaring met het combinatiepreparaat estradiol/dienogest bij de indicatie orale anticonceptiva een zwaarwegend criterium om terughoudend te zijn met conclusies over de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel. De ervaring met andere orale anticonceptiva is ruim. Gezien de indicatie, de opbouw en grootte van de populatie potentiële gebruiksters van dit middel zouden uitgebreidere en langduriger onderzoeken meer inzicht kunnen geven over de therapeutische plaatsbepaling.

7.b. CFH Advies

Bij de orale hormonale anticonceptiva gaat de voorkeur uit naar de tweedegeneratiepil. Op grond van het verhoogde risico van veneuze trombo-embolieën zonder dat er voordelen tegenover staan dient de derdegeneratiepil met name bij startende, jonge vrouwen niet te worden voorgeschreven. Met de nieuwe vierdegeneratiepil is de ervaring relatief beperkt.

8. Literatuur

1. CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen, 2008.
2. Beijderwellen L, Van der Does FEE. NHG-standaard Hormonale anticonceptie. Tweede herziening. Huisarts Wet 2003; 46: 552-63.
3. NVOG. Richtlijnen. Orale anticonceptie: de combinatiepil. 2001, Versie 1.0
4. CBG MEB: SmPC Qlaira.
5. Bayer Schering Pharma. Clinical Summary EV/DNG tablets.
6. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women (CPMP/EWP/519/98).
7. Final Assessment Report estradiolvalerate/dienogest.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 april 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14 van het Farmacotherapeutisch Kompas.