

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 januari 2012

Uw kenmerk
Farma-

Datum
8 maart 2012

Ons kenmerk
ZA/2012028237

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
CFH-rapport 12/08 nomegestrolacetaat estradiol (Zoely®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 januari 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/08.dat als bijlage is toegevoegd.

In direct vergelijkend onderzoek is nomegestrolacetaat 2,5 mg/estradiol 1,5 mg (NOMAC/E2) als oraal anticonceptivum even effectief als drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 microg. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie. NOMAC/E2 heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, een sub-50 eenfase anticonceptivum.

Nomegestrolacetaat/estradiol kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere sub-50 eenfase anticonceptiva. Nomegestrolacetaat/estradiol kan daarom op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in het cluster G03AABO V met een standaarddosis van 0,86 tablet per dag.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/08
nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®)**

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp in de vergadering van 27 februari 2012

Uitgave

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

Volgnummer

2012003843

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

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

Inhoud:

Pagina

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur

Bijlagen

1. Verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en zorg. Uitvoeringstoets d.d. 10 januari 2012.
2. Farmacotherapeutisch rapport nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®).

1. Inleiding

In de brief van 10 januari 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over het geneesmiddel Zoely®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®)

Samenstelling

Nomegestrolacetaat/estradiol filmomhulde tabletten. Bevat per strip 24 werkzame tabletten en 4 placebo tabletten. Werkzame tabletten bevatten 2,5 mg nomegestrolacetaat en 1,5 mg estradiol (als hemihydraat) per tablet. Placebotabletten bevatten geen werkzame bestanddelen.

Geregistreerde indicatie

Orale anticonceptie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Nomegestrolacetaat/estradiol (NOMAC/E2) heeft een therapeutische gelijkwaarde ten opzichte van de andere éénfase, sub-50 combinatie anticonceptiva, welke zijn opgenomen in cluster OG03AABO V van de Regeling zorgverzekering (Rzv). NOMAC/E2 kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de anticonceptiva in dit cluster. Voor NOMAC/E2 wordt plaatsing aangevraagd op bijlage 1A van de Rzv in cluster OG03AABO V. Op basis van het 24/4 doseringsschema heeft NOMAC/E2 een standaarddosering van 0,86 tablet per dag.

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 éénfasepil (oestrogenen met progestagenen in een vaste verhouding; ATC-code G03AA) met minder dan 50 microg oestrogeen is in het GVS opgenomen in het cluster G03AABO V. Naast de orale anticonceptiva is in dat cluster ook Nuvaring® (ring voor vaginaal gebruik; ATC-code G02BB01) en Evra pleister® (G03AA13) opgenomen.

In het cluster G03AABO V zijn eenfase-anticonceptiva met minder dan 50 microgram oestrogeen opgenomen:

- ethinylestradiol/etonogestrel (Nuvaring®)
- ethinylestradiol/desogestrel (Marvelon®, Mercilon®)
- ethinylestradiol/drospirenon (Yasmin®, Yaz®)
- ethinylestradiol/gestodeen (Femodeen®, Minulet®)
- ethinylestradiol/levonorgestrel (Lovette®, Microgynon 30®, Stediril 30®, Eleonore®)
- ethinylestradiol/lynestrenol (Ministat®)
- ethinylestradiol/norethisteron (Modicon®, Neocon®)
- ethinylestradiol/norgestimaat (Cilest®).
- ethinylestradiol/norelgestromine (Evra pleister®)

Microgynon 50® (bevat 50 microgram ethinylestradiol) is opgenomen in een ander cluster, namelijk 0G03AAAO V.

In dit rapport zal worden beoordeeld of nomegestrolacetaat/estradiol onderling vervangbaar is met geneesmiddelen uit het cluster G03AABO V. Voor details over de inhoudelijke beoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®) dat als bijlage is toegevoegd.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Alle genoemde geneesmiddelen hebben een toepassing als anticonceptivum.

Conclusie: het indicatiegebied van nomegestrolacetaat/estradiol is gelijksoortig aan dat van de andere éénfasepillen uit het cluster G03AABO V.

Gelijke toedieningsweg

Alle anticonceptiva in het cluster G03AABO V (oraal of niet oraal) zijn toedieningen niet door middel van een injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Dit geldt ook voor nomegestrolacetaat/estradiol.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit punt zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van nomegestrolacetaat/estradiol (NOMAC/EE). Dit middel is in direct vergelijkend onderzoek vergeleken met drospirenon/ethinylestradiol (DRSP/E2).

Gunstige effecten. In direct vergelijkend onderzoeken is nomegestrolacetaat 2,5 mg/estradiol 1,5 mg (NOMAC/E2) als oraal anticonceptivum even effectief als drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 microgram (DRSP/EE) bij vrouwen ouder dan 18 jaar. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van NOMAC/EE komt overeen met die van de hormonale anticonceptiva en zijn bekend als oestrogeen en progestageen geassocieerde bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling met NOMAC/EE zijn acne, verandering in de menstruatie (zoals het uitblijven van menstruatie of onregelmatige menstruatie), gewichtstoename en psychische stoornissen. Door de beperkte opzet van de klinische studies is het niet bekend of het risico op diepveneuze trombose verhoogd is.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen enerzijds NOMAC/E2 en anderzijds de eenfasische sub-50 anticonceptiva.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Nomegestrolacetaat/estradiol kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere sub-50 eenfase anticonceptiva.

2.a.5. Standaarddosering

De WHO geeft geen productspecifieke DDD's voor anticonceptiva vastgesteld. Wel geeft de WHO aan dat de DDD van de combinatiepreparaten met oestrogenen en progestagenen gebaseerd is op het gebruik bij een menstruele cyclus van 28 dagen. Zo is de DDD respectievelijk 0,75 en 1 UD voor producten met 21 resp. 28 werkzame tabletten per strip.

Bij Zoely® worden 24 werkzame tabletten gebruikt in een cyclus van 28 dagen.

Conclusie: de standaarddosering van Nomegestrolacetaat/estradiol kan op 0,86 tablet per dag worden gesteld.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Nomegestrolacetaat/estradiol kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in het cluster G03AABO V. De standaarddosering kan op 0,86 tablet per dag worden gesteld.

WHO

2.a.7. Literatuur

- College voor zorgverzekeringen. CFH rapport 01/03 ethinylestradiol/drospirenon (Yasmin®). Diemen, 2001.
- College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 09/11 estradiol(valeraat)/dienogest (Qlaira®). Diemen, 2009

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®) bij de indicatie 'orale anticonceptie'.

Geneesmiddel. Sub-50 anticonceptiepil met nomegestrolacetaat (progestageen) en 17 β -estradiol (oestrogeen) in een vaste verhouding. Strip met 24 filmomhulde tabletten (wit) bevattende 2,5 mg nomegestrolacetaat met 1,5 mg estradiol (als hemihydraat) en 4 filmomhulde placebotabletten (geel).

Geregistreerde indicatie. Orale anticonceptie.

Dosering. Cyclisch toedienen (met een cyclusduur van 28 dagen): 1 werkzame tablet per dag gedurende de eerste 24 dagen, gevolgd door 1 placebotablet per dag gedurende 4 dagen.

Werkingsmechanisme. De anticonceptieve werking vindt op drie niveaus plaats. Ten eerste wordt de vorming van de hypofysehormonen LH en FSH geremd, waardoor de eirijping en 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 baarmoederhalsslijm, waardoor een relatieve barrière voor de zaadcel ontstaat.

Bijzonderheden. Nomegestrolacetaat is een hoogselectief progestageen, afgeleid van het natuurlijke steroïdhormoon progesteron. Nomegestrolacetaat heeft een sterke affiniteit voor de menselijke progesteronreceptor en heeft een antigonadotrope werking, een progesteronreceptor-gemedieerde anti-oestrogene werking en een matige anti-androgene werking. Nomegestrolacetaat heeft geen oestrogeen, androgene, glucocorticoïde of mineralocorticoïde werking. Het oestrogeen in Zoely® is 17 β -estradiol, een natuurlijk oestrogeen dat identiek is aan het endogene humane 17 β -estradiol.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In direct vergelijkend onderzoeken is nomegestrolacetaat 2,5 mg/estradiol 1,5 mg (NOMAC/EE) als oraal anticonceptivum even effectief als drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 microgram (DRSP/EE) bij vrouwen ouder dan 18 jaar. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van NOMAC/EE komt overeen met die van de hormonale anticonceptiva en zijn bekend als oestrogeen en progestageen geassocieerde bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot staken van de behandeling met NOMAC/EE zijn acne, verandering in de menstruatie (zoals het uitblijven van menstruatie of onregelmatige menstruatie), gewichtstoename en psychische stoornissen. Door de beperkte opzet van de klinische studies is het niet bekend of het risico op diepveneuze trombose verhoogd is.

Ervaring. De ervaring met de eenfasepil met ethinylestradiol/levonorgestrel (30/15 microgram) als hormonale anticonceptie is zeer ruim. De ervaring met ethinylestradiol/drospirenon (30 microgram/3mg) is ruim. De ervaring met nomegestrolacetaat/estradiol (2,5/1,5 mg) is beperkt; dit middel is alleen gebruikt door vrouwen in onderzoeksverband.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van nomegestrolacetaat/estradiol komt overeen met die van de sub-50 anticonceptiepillen.

Gebruiksgemak. Het gebruikersgemak van NOMAC/E2 is vergelijkbaar met dat van de andere eenfase anticonceptiva.

Eindconclusie. In direct vergelijkend onderzoeken is NOMAC/E2 als oraal anticonceptivum even effectief als DRSP/EE. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie. NOMAC/E2 heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol.

1. Toepassingsgebied

Achtergrond.^{1 2}

De keuze voor een anticonceptivum is een individuele keuze. Hierbij spelen factoren als betrouwbaarheid, bijwerkingen, persoonlijke omstandigheden en psychologische acceptatie van een bepaalde methode een rol.

Hormonale anticonceptiva zijn stoffen die zwangerschap kunnen voorkomen. Meestal betreft het een combinatiepreparaat van een oestrogeen en een progestageen. De anticonceptieve werking vindt op drie niveaus plaats. Ten eerste wordt de vorming van de hypofysehormonen LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikel stimulerend hormoon) geremd, waardoor de follikelrijping en de eisprong niet tot stand komt. Sommige anticonceptiva geven nog wel een follikelrijping te zien maar zelden een ovulatie. 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.

De orale anticonceptiva (OAC) kunnen als volgt worden ingedeeld:

- Ten eerste bestaat er een indeling op grond van het aantal fasen: de éénfasepil bevat een vaste dosis oestrogeen en progestageen, de drie- en vierfasenpil 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. De tweedegeneratiepillen bevatten levonorgestrel, lynestrenol of norethisteron als progestagene component. De derdegeneratiepillen bevatten desogestrel of gestodeen als progestageen. Norgestimaat is ook een derdegeneratieprogestageen. Omdat norgestimaat in de lever wordt omgezet tot levonorgestrel, wordt een anticonceptivum met deze progestagene component soms ook als tweedegeneratiepil genoemd.

De eenfase sub-50 pil is even betrouwbaar als de eerste generatiepillen die 50 microgram oestrogeen bevatten. Gezien de mildere bijwerkingen hebben de sub-50 pillen de voorkeur. Bij optimaal gebruik (*perfect use*), dat wil zeggen correcte inname van de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip is de kans op zwangerschap 0,3% per jaar (3 zwangerschappen per 1000 vrouwen per jaar).¹ In de dagelijkse praktijk (bv. door het vergeten van tabletten of interacties met andere geneesmiddelen; *typical use*) kan de kans op zwangerschap oplopen tot rond de 3% per jaar. Bij de pillen met minder dan 30 microgram ethinylestradiol (sub-30 pil) is er meer kans op falen van de pil, bijvoorbeeld door interacties. Een nadeel van de niet-monofasische preparaten is dat het zonder stopweek doorslikken, minder eenvoudig is dan bij de eenfasepreparaten met stopweek. Bovendien is er meer kans op innamefouten omdat een strip verschillende soorten pillen bevat.

Prevalentie/incidentie.

Bijna 70% van de Nederlandse vrouwen tussen de 18 en 45 jaar gebruikt enige vorm van anticonceptie. De combinatie van pilgebruik en condoom wordt vooral toegepast door jonge vrouwen.¹ Van de vrouwen in de leeftijdscategorie 16-50 jaar slikt 39% een anticonceptiepil (cijfers CBS 2009).³ In 2010 gebruikten ruim 1,6 miljoen vrouwen een hormonaal anticonceptivum ten laste van de zorgverzekering (GIP-databank).⁴

Toepassen van geneesmiddelen bij anticonceptie

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft onlangs een nieuwe standaard uitgegeven voor anticonceptie (NHG-Standaard Anticonceptie, M02, 2011).¹ Bij keuze voor gebruik van een combinatiepreparaat geeft het NHG de voorkeur aan een pil met levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol.

De betrouwbaarheid van de sub-50 pillen verschilt nauwelijks van de hoger gedoseerde preparaten. Verder is uit diverse onderzoeken gebleken dat pillen met levonorgestrel en norethisteron in vergelijking met andere combinatiepillen het laagste risico op trombose geven. Omdat de combinatiepil met levonorgestrel minder oestrogeen bevat dan bij een norethisteron-bevattende pil gaat de voorkeur uit naar de combinatiepil die levonorgestrel bevat (zoals Microgynon 30®, Stediril 30® en Eleonore®).

De NHG-standaard geeft ook aan dat er geen plaats meer is voor de pil met cyproteronacetaat als anticonceptivum.

Overige toepassingen

De anticonceptiepil wordt ook gebruikt om onregelmatige cyclus te normaliseren, het menstrueel bloedverlies te verminderen en de hiermee samenhangende pijn. Bij 80–90% van de vrouwen met primaire dysmenorroe treedt bij gebruik van de pil een vermindering van de klachten op.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de orale hormonale anticonceptie is levonorgestrel in combinatie met 30 microgram ethinylestradiol de standaardbehandeling in Nederland.¹

In de hoofdstudies ter onderbouwing van de gunstige effecten is nomegestrolacetaat/estradiol (NOMAC/E2) vergeleken met drospirenon/ethinylestradiol (DRSP/EE).

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Smpc-tekst van het registratiedossier⁵, de EPAR⁶ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 17 januari 2012. De volgende zoektermen (in combinatie) werden gebruikt: nomegestrolacetaat and oestradiol, oral, NOT menopause. Limits: Humans, Female, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, English.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren, behalve de recente update van de NHG-standaard. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van de gunstige effecten (voorkoming van zwangerschappen) bij nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®).

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	Behandel-duur en follow-upduur	belangrijkste uitkomst maten	Stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
		aantal	Kenmerken					
Mansour 2011 (centrale registratie studie 292001) [7]	Direct vergelijkend, open label, gerandomiseerd multicenter Europese fase 3 studie (B)	2152 [†]	Gezonde vruchtbare vrouwen tussen 18-50 jaar; BMI 17-35 kg/m ² ; geen geneesmiddelen die interacties geven.	&NOMAC/E2 (n=1613) versus DRSP/EE (n=539)	13 cycli van 28 dagen (pilgebruik) + 6 weken follow-up	Pearl Index (aantal zwangerschappen per 100 vrouw jaren).	2124 ITT; 1928 rITT*; 2081 PP	Open label studie
Centrale registratie studie 292002 (EPAR) [6]	Direct vergelijkend, open label, gerandomiseerd multicenter Amerikaanse fase 3 studie (B)	2281 [∞]	Gezonde vruchtbare vrouwen tussen 18-50 jaar, BMI 17-35 kg/m ² ; geen geneesmiddelen die interacties geven.	&NOMAC/E2 versus DRSP/EE (3:1)	13 cycli van 28 dagen (pilgebruik) + 6 weken follow-up	Pearl Index	2193 ITT; 1814; rITT*; 2040 PP	Open label studie

& NOMAC/E2: nomegestrolacetaat (2,5 mg) en 17- β estradiol (1,5 mg);
24 dagen werkzame tabletten en 4 dagen placebotabletten.
DRSP/EE: drospirenon (3,0 mg) en ethinylestradiol (30 microgram);
21 dagen werkzame tabletten en 7 dagen placebotabletten.

γ : 2152 bij randomisatie; 2126 bij start behandeling; 1552 bij voltooiing behandeling.

∞ : 2281 bij randomisatie; 2220 bij start behandeling; 1332 bij voltooiing behandeling.

* In de rITT (restricted intention to treat) populatie werden menstruatiecycli geëxcludeerd waarin er geen kans op zwangerschap was. Dit vanwege de afwezigheid van geslachtsgemeenschap of omdat condoomgebruik is bevestigd.

Tabel 2. Klinische studies die ook zijn betrokken in de beoordeling (ongunstige effecten)

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Interventie en controle</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>
Agren 2011 [8] 292004	NOMAC/E2 vs LNG/EE	Effecten op hemostase; vet- en koolhydraten metabolisme; C-reactieve proteïne (CRP) en bindingsglobulinen van sekshormonen (SHBG).
Agren 2011 [9] 292004	NOMAC/E2 vs LNG/EE	Effecten op endocriene functie, androgenen en SHBG.
Centrale registratie studie 292005 (EPAR) [6]	NOMAC/E2 vs LNG/EE	BMD (<i>bone mineral density</i>).

NOMAC: nomegestrolacetaat; E2: estradiol; DRSP: drospirenon; EE: ethinylestradiol; LNG: levonorgestrel.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
NHG-standaard Anticonceptie (M02) 2011[1]	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women [10].	CHMP EMA, London, 2005
CFH rapport Yasmin® (01/03) [11]	CVZ, Diemen, 2001
CFH rapport Qlaira (09/11) [12]	CVZ, Diemen, 2009

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van NOMAC/E2 is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Voor het bepalen van de effectiviteit van anticonceptiva is het voorkomen van zwangerschap van belang. Over onderzoeken naar hormonale anticonceptie bij vrouwen heeft de CHMP/EMA een richtlijn uitgebracht.¹⁰ Als uitkomstmaat voor de werkzaamheid hanteert de CHMP de totale Pearl Index (Overall Pearl Index; PI). Dit zijn alle zwangerschappen die tijdens de behandeling zijn waargenomen per 100 vrouwjaren. Er is sprake van een *in treatment* zwangerschap als de geschatte datum van conceptie ligt tussen de eerst dag van pilgebruik en maximaal 2 dagen na de laatste inname.

Pearl Index for method failure:

Aantal zwangerschappen bij correct gebruik, per 100 vrouwjaren

Pearl Index for patient failure:

Aantal zwangerschappen bij vrouwen die de methode verkeerd gebruiken ('falen van de gebruikster' vanwege pil vergeten, diaree, braken, interactie met andere geneesmiddelen), per 100 vrouwjaren.

Overall Pearl Index:

PI for method failure + PI for patient failure

Volgens de CHMP mag het verschil tussen de puntschatting en de bovengrens van het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (95%) niet groter zijn dan 1 (dus minder dan 1 zwangerschap per 100 vrouwjaren). Anders kan niet gesproken worden van een werkzame behandeling. Bij de

beoordeling door de EMA is de CHMP tot de conclusie gekomen dat Zoely® hieraan voldoet, net als de andere anticonceptiva die geregistreerd zijn.

Evidentie.

In beide klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van Zoely® werd de totale Pearl Index bepaald in de leeftijdsgroep van 18-50 jaar. Verder is er een subgroepanalyse gemaakt binnen die groep, namelijk voor de jongere vrouwen tussen 18 en 35 jaar.

In de Europese studie is er geen zwangerschap gemeld in de groep van 36-50 jaar. Voor de Amerikaanse studie zijn hierover geen gegevens te vinden in de EPAR.

Tabel 4. Gunstige effecten van NOMAC/E2* in vergelijking met DRSP/EE na 52 weken (13 cycli van 28 dagen) behandeling

	Europese studie; Mansour et al ^{6,7} ; rITT [#]			Amerikaanse studie ⁶ ; rITT [#]		
	NOMAC/E2	DRSP/EE	p	NOMAC/E2	DRSP/EE	p
<i>primaire uitkomstmaat: Pearl Index(PI)</i>						
vrouwen 18-50 jaar	(n = 1587; 1293 vrouwenjaren; 4 zwangerschappen)	(n = 534; 453 vrouwenjaren; 3 zwangerschappen)				
Overall PI (95% BI)	0,31 (0,08-0,79)	0,66 (0,14-1,94)		1,00 (0,52-1,75)	1,74 (0,70-3,58)	
Subgroepanalyse: vrouwen 18-35 jaar	(n = 1315; 1058 vrouwenjaren; 4 zwangerschappen)	(n = 442; 372 vrouwenjaren; 3 zwangerschappen)		(n = 1375)	(n = 463)	
PI for method failure (bovengrens van de 95% BI)	0.40 (1,03)			1,22 (2,18)		
Overall PI (95% BI) = PI method failure + PI for patient failure	0,38 (0,10-0,97)	0,81 (0,17-2,35)		1,16 (0,58-2,08)	1,89 (0,69-4,11)	
Pearl index ratio NOMAC/E2 vs DRSP/EE (95% BI)	0,47 (0,08-3,21)		0,531	0,62 (0,21-2,03)		0,479

* NOMAC/E2: nomegestrolacetaat (2,5 mg) en 17-β estradiol (1,5 mg)

DRSP/EE: drospirenon (3 mg) en ethinylestradiol (30 microgram)

Voor beide armen geldt: analyse over 13 cycli van 28 dagen (in treatment periode) + 2 dagen.

#: Naast een analyse in de rITT (restricted intention to treat, zie legende bij tabel 1) populatie is in de EPAR tevens informatie te vinden over de secundaire analyses die zijn uitgevoerd met a) de ITT populatie, b) de PP populatie, c) de hogere leeftijdsgroep van 36-50 jaar en d) de totale leeftijdsgroep (18-50 jaar).

Discussie

In twee open label, gerandomiseerd fase 3 onderzoeken, uitgevoerd in Europa (Mansour et al⁷) en in Amerika (EPAR⁶), is de contraceptieve werking van NOMAC/E2 bij volwassen vrouwen onderzocht. Deze wordt uitgedrukt in de Pearl Index (PI), het aantal zwangerschappen per 100 vrouwenjaren.

Een belangrijke beperking van beide hoofdstudies is de leeftijd van de onderzochte populatie. Dit middel is onderzocht bij vrouwen vanaf 18 jaar. Voor meisjes/vrouwen jonger dan 18 jaar zijn geen gegevens beschikbaar. In de praktijk zal ook deze jonge groep gebruik gaan maken van dit middel.

Na de randomisatie in het Europese onderzoek hebben 22 vrouwen (1,4%) uit de NOMAC/EE groep en 4 (0,7%) vrouwen uit de controle groep zich teruggetrokken. In 8 respectievelijk 1 geval(len) was zwangerschap de reden om niet te starten met de studiemedicatie.

Tijdens de studie kende de NOMAC/EE groep een uitval van 28,2% (n=449) en de DRSP/E2 groep een uitval van 23,4% (n=125). In de Amerikaanse studie (Studie 292002 zoals beschreven in de EPAR) was de uitval na randomisatie nog groter: 41,1% in de NOMAC/EE groep en 38,3% uit de DRSP/E2 groep hebben de studie niet voltooid.

Dit verschil is een gevolg van een hoger percentage van de groep die het informed consent heeft ingetrokken en de groep die de follow-up niet heeft voltooid in de Amerikaanse studie. Het lijkt erop dat de onderzochte vrouwen in de Amerikaanse studie minder therapietrouw zijn dan die van de Europese trial. Dit wordt bevestigd door de uitsluiting van de ITT-populatie in de Amerikaanse studie van 27 vrouwen wegens onbetrouwbaarheid van de terugrapportage over pilinname, dit terwijl slechts 2 vrouwen om die reden werden uitgesloten in de Europese studie.⁶

De overall Pearl Indices voor NOMAC/E2 in de Europese studie lagen binnen de range van PI die reeds werd aanvaard voor de orale anticonceptiva, dat wil zeggen minder dan 1 zwangerschap per 100 vrouwjaren (0,38 voor de leeftijdsgroep 18-35 jaar en 0,31 voor de leeftijdsgroep 18-50 jaar). In de Amerikaanse studie lagen deze getallen aanzienlijk hoger, namelijk 1,16 voor de leeftijdsgroep 18-35 jaar en 1,00 voor de leeftijdsgroep 18-50 jaar.

De hogere getallen voor de PI voor zowel de interventiearm als de controlearm (PI van 1,89 resp. 1,74) in de Amerikaanse studie kan verklaard worden door de lagere therapietrouw in de onderzoekspopulatie.

In beide studies zijn de PI-waarden van NOMAC/E2 lager dan de controlearm met DRSP/EE, al is het verschil niet significant (P = 0,53 voor de Europese studie en P = 0,48 voor de Amerikaanse studie bij de leeftijdsgroep 18-35 jaar).

De data over NOMAC/E2 vallen hiermee binnen de door de registratieautoriteit vastgestelde grenzen van werkzaamheid. De betrouwbaarheid van NOMAC/E2 als anticonceptivum is daarmee vergelijkbaar als die van de eenfase tweedegeneratiepil zoals levonorgestrel/ethinylestradiol.

Conclusie

In direct vergelijkend onderzoeken is nomegestrolacetaat 2,5 mg/estradiol 1,5 mg (NOMAC/E2) als oraal anticonceptivum even effectief als drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 microgram (DRSP/EE) bij vrouwen ouder dan 18 jaar. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie.

3b Ongunstige effecten

De CHMP van de EMA heeft de klinische veiligheid bepaald aan de hand van 6 klinische trials bij vrouwen in de leeftijd van 18-50 jaar.⁶ Hierbij zijn alle beschikbare data gepoold.

De grootste groep betreft de twee belangrijkste registratiestudies (292001 en 292002). Hierbij zijn in totaal 4433 vrouwen blootgesteld aan ethinylestradiol/drospirenon (NOMAC/E2 2,5/1,5 mg) of de controle behandeling van drospirenon/ethinylestradiol (DRSP/EE; 3mg/30 microgram). Daarnaast zijn ook andere studies hierbij betrokken die gericht waren op andere effecten dan de anticonceptieve werking. De vergelijkende behandelingen in deze ondersteunende studies zijn DRSP/EE of levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG/EE; 150/30 microg).

Deze keuze van de vergelijkende behandeling in de hoofdstudies is gericht op de vraag of NOMAC/E2 even betrouwbaar is als DRSP-E2 en hiermee met de andere sub-50 eenfase anticonceptiva. De werkzaamheid van alle geregistreerde sub-50 pillen kunnen immers als vergelijkbaar worden beschouwd.

In de discussie over de ongunstige effecten liggen andere vragen voor omdat de bijwerkingenprofielen van de diverse middelen onderling kunnen verschillen. Dit is met name van belang bij trombo-embolische complicaties. Het is aangetoond dat drospirenon meer risico's geeft op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties dan levonorgestrel (OR levonorgestrel vs drospirenon is: 3,6 [95% BI 2,9-4,6] vs 6,3).^{1 13}

Opgemerkt dient te worden dat alle studies een open opzet hebben. Zowel de onderzochte vrouw als de onderzoekers zijn op de hoogte welke pil is gebruikt. Het is niet uit te sluiten dat er bias optreedt bij de melding van bijwerkingen.

Evidentie.

De bevindingen van de CHMP zijn hieronder weergegeven.⁶

Tabel 5. Bijwerkingen van nomegestrolacetaat/estradiol (NOMAC/EE) en vergeleken behandelingen levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG/EE).

	NOMAC/E2 ⁵	LNG/EE ¹⁴
Meest frequent (≥10%)	Acne, abnormale onttrekkingsbloeding	
Frequent (1-10%)	Verminder libido, depressieve stemming, hoofdpijn, migraine, misselijkheid, borstpijn, abdominale pijn, gewichtstoename	Depressieve stemming, hoofdpijn, misselijkheid, abdominale pijn, pijn in de borsten, gewichtstoename.

Tabel 6. Aantal mensen met bijwerkingen door NOMAC/E2 en door de vergelijkende behandelingen.⁶

	NOMAC/E2 (2,5mg/1,5mg; 24/4 schema; N=3434)	DRSP/EE (3mg/30µg; 21/7 schema; N=1105)	LNG/EE (150µg/30µg; 21/7 schema; N=58)
	n (%)	n (%)	n (%)
personen met bijwerkingen	2586 (75,3%)	762 (69,0%)	40 (69,0%)
Aantal doden	2 (0,1%) [#]	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Personen met ernstige bijwerkingen	63 (1,8%)	16 (1,4%)	0 (0,0%)
Personen die de behandeling staken ten gevolge van (ernstige) bijwerkingen	588 (17,1%)	112 (10,1%)	4 (6,9%)

NOMAC: nomegestrolacetaat; E2: estradiol; DRSP: drospirenon; EE: ethinylestradiol; LNG: levonorgestrel.

[#] Beide gevallen van overlijden in de NOMAC/E2 groep zijn niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

Discussie

In de twee hoofdstudies naar de werkzaamheid en veiligheid van Zoely® zijn meer dan 3200 vrouwen gedurende 13 cycli behandeld met NOMAC/E2 en meer dan 1000 vrouwen met DRSP/EE (vergelijkende behandeling).

In de NOMAC/E2 groep meldden meer vrouwen een ernstige bijwerking dan in de controle groep (1,8% versus 1,4%). Er staken ook meer mensen uit de NOMAC/EE groep ten gevolge van ernstige bijwerkingen (17,1% versus 10,1% in de controle groep). De belangrijkste redenen om te stoppen met de studiemedicatie zijn: acne, verandering in de menstruatie, gewichtstoename en psychische stoornissen.⁶

Psychische stoornissen was de meest gemelde reden in de NOMAC/E2 groep om de behandeling vroegtijdig te stoppen (5,9%). De onderliggende redenen in deze groep zijn: verminderd libido (2,0% versus 1,0%), veranderde stemming (0,8% versus 0,4%), depressie (0,8% versus 0,4%), depressieve stemming (0,7% vs 0,2%) en verlies van libido (0,7% vs 0,1%). Tijdens gebruik van hormonale anticonceptiva worden psychische stoornissen vaker als bijwerkingen gemeld.¹⁴

De meest frequente bijwerkingen van NOMAC/EE zijn acne, abnormale onttrekkingsbloedingen en gewichtstoename. Deze bijwerkingen worden hieronder achtereenvolgens behandeld.

Acne

In de NOMAC/E2 groep werd acne gemeld door 15,4 % van de vrouwen (versus 7,9 % in de vergelijkingsgroep). De incidentie van acne is in de EPAR⁶ verder onderzocht aan de hand van een subgroep analyse. In de groep jonge patiënten (n=208) is de incidentie 20%; bij de groep met middelbare leeftijd (n = 269) is dat 18,1% en bij de groep met de hoogste leeftijd (n = 71) is de incidentie 12,9%.

Abnormale onttrekkingsbloeding

In de NOMAC/E2 groep werd abnormale onttrekkingsbloeding (voornamelijk het uitblijven van onttrekkingsbloeding) gemeld door 10,5 % van de vrouwen (versus 0,5 % in de vergelijkingsgroep). De incidentie van cumulatief amenorroe bij de groep vrouwen die NOMAC/E2 gebruikten neemt gestaag toe in de loop van de tijd. Vanaf de eerste cyclus heeft 2% amenorroe en vanaf de negende cyclus is dit toegenomen tot 9%. Op cyclus 13 hebben 25,7% vrouwen in de NOMAC/E2 groep amenorroe. In de controle groep heeft 1% van de vrouwen amenorroe op cyclus 13. Bij 1,3% van de

mensen die de behandeling voortijdig staken is onregelmatige onttrekkingsbloeding de reden (en 0% bij de controle groep met DRSP/EE).

De incidentie van het ontbreken van onttrekkingsbloeding in de NOMAC/E2 groep is statistisch significant hoger ten opzichte van de DRSP/EE groep.⁶

Gewichtstoename

In de NOMAC/E2 groep werd gewichtstoename gemeld door 8,6 % van de vrouwen (versus 5,7 % in de vergelijkingsgroep). De mediane gewichtstoename in de NOMAC/E2 groep (baseline ten opzichte van de laatste meting na 13 cycli) is 1 kg, die van de groep met DRSP/EE 0,2 kg. Een relatieve toename van de minste 7% van het lichaamsgewicht werd waargenomen bij 15,8% van de onderzochte vrouwen die NOMAC/E2 gebruikten en bij 11,0% van de patiënten in de DRSP/EE groep.

Associaties

Verder meldt de EPAR dat er een verband lijkt te bestaan tussen de incidentie van acne, onregelmatige onttrekkingsbloeding en gewichtstoename enerzijds en het lichaamsgewicht/BMI en het ras anderzijds. De kans op de drie genoemde bijwerkingen lijkt toe te nemen bij een toename in lichaamsgewicht/BMI. Ook Aziatische vrouwen hebben een hogere kans op deze bijwerkingen dan de blanke vrouwen en Afrikaans/Amerikaanse vrouwen. Het aantal Aziatische vrouwen in de onderzochte populatie is echter laag.

Andere bijwerkingen

De incidentie van ernstige bijwerkingen met betrekking tot neoplasmen, cardiale aandoeningen en vasculaire aandoeningen waren in beide groepen laag ($\leq 2\%$).

In de NOMAC/E2 groep werden geen gevallen van diep veneuze trombose (DVT) gerapporteerd, in de DRSP/EE groep is één geval van DVT gemeld. Hierbij dient wel een kanttekening te worden geplaatst. Vrouwen die risico's hebben op trombo-embolie zijn uitgesloten van deelname aan de studie. Daarnaast is de relatief kleine studiep populatie en de korte duur van de blootstelling te beperkt om het risico op zeldzame gebeurtenissen, zoals veneuze trombo-embolie, adequaat te kunnen bepalen.⁶

Verder zijn er ongunstige effecten op de lever waargenomen in de klinische studies waarbij ziekenhuisopname in een aantal gevallen was vereist. Het gebruik van NOMAC/EE is niet aanbevolen bij vrouwen met bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.

Conclusie

Het bijwerkingenprofiel van NOMAC/EE komt overeen met die van de hormonale anticonceptiva en zijn bekend als oestrogeen en progestageen geassocieerde bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot staken van de behandeling met NOMAC/EE zijn acne, verandering in de menstruatie (zoals het uitblijven van menstruatie of onregelmatige menstruatie), gewichtstoename en psychische stoornissen. Door de beperkte opzet van de klinische studies is het niet bekend of het risico op diepveneuze trombose verhoogd is.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met nomegestrolacetaat/estradiol en vergeleken behandelingen*

	<i>Nomegestrolacetaat/ estradiol (Zoely®)</i>	<i>Ethinylestradiol/ levonorgestrel (o.a. Stediril 30®)</i>	<i>Ethinylestradiol/ drospirenon (o.a. Yasmin®)</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Stediril-30® is sinds 1974 op de markt in Nederland en Yasmin® sinds maart 2000. Zoely® is sinds juli 2011 in Nederland geregistreerd als geneesmiddel.

Conclusie

De ervaring met de eenfasepil met ethinylestradiol/levonorgestrel (30/15 microgram) als hormonaal anticonceptivum is zeer ruim.

De ervaring met ethinylestradiol/drospirenon (30 microgram/3mg) is ruim.

De ervaring met nomegestrolacetaat/estradiol (2,5/1,5 mg) is beperkt; dit middel is alleen gebruikt door vrouwen in onderzoeksverband.

3c2 Toepasbaarheid

Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar van combinatiepillen die 17 β -estradiol bevatten. Om die reden acht de registratieautoriteit dat de contra-indicatie, interacties en waarschuwingen/voorzorg die voor combinatiepil met ethinylestradiol gelden, ook van toepassing voor Zoely®.

Contra-indicaties:

De belangrijkste contra-indicaties voor hormonale anticonceptiva zijn: veneuze trombose, arteriële trombose, hypertensie, hart- en vaatziekten, migraine, leveraandoening en onverklaarde vaginale bloedingen.

Specifieke groepen: Pediatrisch populatie.

Vrouwen/meisjes onder de 18 jaar zijn niet onderzocht in de klinische studies. Het kinetisch profiel van deze middelen kan anders zijn bij adolescenten dan bij volwassenen. Dit is beperkt onderzocht. Na een eenmalige gift is de farmacokinetiek van nomegestrolacetaat vergelijkbaar tussen postmenarche adolescenten en volwassen vrouwen, maar de blootstelling aan estradiol was 36% lager in de groep van <18 jaar. Estradiol is van belang voor de botgroei en botdicht bij jonge vrouwen, met name bij de groep van 12-15 jaar. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Interacties:

Interacties tussen orale anticonceptiva en enzyminducerende geneesmiddelen kunnen doorbraak bloedingen en zelfs anticonceptiefalen tot gevolg hebben. Klinisch relevante interacties doen zich voor o.a. bij anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon en carbamazepine), bosentan, rifampicine, Sint-Janskruid (hypericum) en antiretrovirale middelen (HIV proteaseremmers met inducerende potentie en NNRTI's). De combinatiepil leidt bij gebruik van lamotrigine tot wisselende spiegels van lamotrigine, waardoor epilepsie niet goed met lamotrigine behandeld kan worden.

In het geval van NOMAC-E2 zijn twee interactiestudies verricht met rifampicine en ketoconazol. De veranderingen in de spiegels zijn te beschouwen als klinisch niet relevant.⁵

Waarschuwingen/voorzorg:

Bij alle combinatiepillen kan onregelmatig bloedverlies zich voordoen, met name tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is de beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na ongeveer 3 cycli. Het percentage vrouwen die nomegestrolacetaat/estradiol gebruikt en bloedingen kreeg tussen de cycli, is 15-20%.

Conclusie

De toepasbaarheid van nomegestrolacetaat/estradiol komt overeen met die van de sub-50 anticonceptiepillen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van NOMAC/EE en vergeleken behandelingen

	<i>Nomegestrolacetaat/ estradiol (Zoely®)</i>	<i>Ethinylestradiol/ levonorgestrel (o.a. Stediril 30®)</i>	<i>Ethinylestradiol/ drospirenon (Yasmin®)</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie (cyclus van 28 dagen)	1 maal daags (24/4)	1 maal daags (21/-)	1 maal daags (21/-)

Ethinylestradiol/levonorgestrel en ethinylestradiol/drospirenon (Yasmin®) heeft een pauzeweek van 7 dagen waarin geen (placebo)tabletten worden gebruikt. NOMAC/E2 bevat 4 placebotabletten. Het gebruikersgemak van deze eenfase orale anticonceptiva komt in grote mate met elkaar overeen.

Conclusie

Het gebruikersgemak van NOMAC/E2 is vergelijkbaar met dat van de andere eenfase anticonceptiva.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In direct vergelijkend onderzoeken is NOMAC/E2 als oraal anticonceptivum even effectief als DRSP/EE. Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie. NOMAC/E2 heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Nomegestrolacetaat/estradiol is een nieuw éénfase, sub-50 gecombineerd oraal anticonceptivum. Dit anticonceptivum bevat een natuurlijk oestrogeen (E2) in combinatie met het endometriumspecifieke progestageen nomegestrolacetaat (NOMAC) in een vaste samenstelling. NOMAC/E2 heeft een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de andere éénfase, sub-50 combinatie anticonceptiva, welke zijn opgenomen in cluster 0G03AABO V van de regeling zorgverzekering (RZv).

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is het eens met de claim.

5. Literatuur

- ¹ NHG-standaard Anticonceptie. Huisarts Wet 2011; 54(12):652-76
- ² CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen, 2012. Zie ook <http://www.fk.cvz.nl/>
- ³ De Graaf A. Geboorteregeling in 2008. Den Haag. Centraal Bureau voor de Statistiek, 2009. Centraal Bureau voor de Statistiek. Statline. Geraadpleegd in januari 2012 via <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=81177NED&D1=43&D2=0,2,4-13,27-28,31,34-38&D3=0&D4=I&HDR=T&STB=G1,G2,G3&VW=T>
- ⁴ CVZ. GIPdatabank via <http://www.gipdatabank.nl/>
- ⁵ Samenvatting van de productkenmerken van Zoely® 2,5mg/1,5mg filmomhulde tabletten. Londen: EMA, 2011. Geraadpleegd in januari 2012 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001213/WC500115831.pdf
- ⁶ EPAR-public assesment report van nomegestrol/oestradiol (Zoely®) 06/10/2011. Londen: EMA, 2011. Geraadpleegd in januari 2012 via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001213/human_med_001452.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ⁷ Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011 Dec;16(6):430-43. Epub 2011 Oct 13. PubMed PMID: 21995590; PubMed Central PMCID: PMC3233274.
- ⁸ Ägren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011 Dec;16(6):444-57. PubMed PMID: 22066891; PubMed Central PMCID: PMC3233272.

-
- ⁹ Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Dec;16(6):458-67. Epub 2011 Sep 26. PubMed PMID: 21942708; PubMed Central PMCID: PMC3233273.
- ¹⁰ Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). London: 2005. Geraadpleegd in januari 2012 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003349.pdf
- ¹¹ CVZ. Farmacotherapeutisch rapport ethinylestradiol/drospirenon (Yasmin®). Diemen, 2001. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹² CVZ. Farmacotherapeutisch rapport estradiolvaleraat/dienogest (Qlaira®). Diemen, 2009. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹³ van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009 Aug 13;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921. PubMed PMID: 19679614; PubMed Central PMCID: PMC2726929.
- ¹⁴ Samenvatting van de productkenmerken van Microgynon 30® 0,15mg/0,03mg filmomhulde tabletten. Utrecht: CBG. Geraadpleegd in januari 2012 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h08204.pdf>

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14B40 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>nomegestrolacetaat/estradiol (2,5/1,5 mg)</i>	<i>ethinylestradiol/levonorgestrel (30/15 microg)</i>	<i>ethinylestradiol/drospirenon (30 microg/3 mg)</i>
	<i>Zoely®</i>	<i>Microgynon 30®, Stediril 30®, Eleonore® en generieken</i>	<i>Yasmin®</i>
Prijs per verpakking voor 3 cycli	€ 30,00	€ 1,25 - € 5,99	€ 22,73
kosten per cyclus van 28 dagen	€ 10,-	€ 0,42 - € 2,00	€ 7,57

Bron: MSD (Zoely®) en Z-index [januari 2012]

CFH-advies

Op basis van ervaring en prijs gaat bij de orale hormonale anticonceptiva de voorkeur uit naar de eenfaseparaten met 30 microg ethinylestradiol, gecombineerd met levonorgestrel.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®)

Aanvraag: 1A

Besproken op: 27-02-2012

27-02-2012

Agendapunt 12

nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®; 1A) CFH 181/2011114154

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van nomegestrolacetaat/estradiol voor orale anticonceptie. Nomegestrolacetaat is een nieuw progestageen. De Pearl index is in de belangrijkste registratiestudies vergelijkbaar tussen nomegestrolacetaat/estradiol en drospirenon/ethinylestradiol. De soorten bijwerkingen zijn vergelijkbaar met andere sub-50 anticonceptiepillen, maar een aantal bijwerkingen treedt meer frequent op.

Discussie

FT-rapport

De Commissie vraagt zich af of van een gelijke therapeutische waarde kan worden gesproken bij het vaker optreden van bijwerkingen. Het CVZ licht toe dat de frequentie van de verschillende bijwerkingen tussen de sub-50 pillen onderling al verschillen. Bij het onderzoek zijn deelnemers steeds expliciet gevraagd naar optreden van sommige bijwerkingen (zoals acne).

CFH-advies

De Commissie stelt voor om in de eerste zin 'in principe' te verwijderen. De zin over de prijs zal worden verwijderd, omdat dit niet langer conform het format van een CFH-advies is.

CFH-rapport

Er zijn geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit in concept dat nomegestrolacetaat/estradiol voor orale anticonceptie een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant worden gestuurd.