



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021029431

Datum 31 augustus 2021
Betreft GVS advies drospirenon/estetrol (Drovelis®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021029431

Geachte mevrouw van Ark,

In uw brief van 17 augustus 2021 (CIBG-21-2262) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product drospirenon/estetrol (Drovelis®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Wij hebben dit verzoek via een marginale toetsing afgehandeld. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie marginale toetsing

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat drospirenon/estetrol (Drovelis®) onderling vervangbaar is met de andere sub-50 eenfase anticonceptiva die zijn opgenomen in het GVS.

Advies

Wij adviseren u om drospirenon/estetrol (Drovelis®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in het cluster OG03AABO V. De standaarddosis van drospirenon/estetrol kan worden gesteld op 0,86 tablet per dag. Bijlage 2 voor anticonceptiva (onderdeel 64) is hierbij van toepassing:

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

- jonger dan eenentwintig jaar,
- ter behandeling van endometriose indien de verzekerde hierop is aangewezen overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, of
- ter behandeling van menorrhagie waarbij sprake is van bloedarmoede, inhoudende een hemoglobinewaarde die lager is dan de referentiewaarden zoals gehanteerd in de richtlijnen van de desbetreffende beroepsgroepen.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport drospirenon/estetrol (Drovelis®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 20 augustus 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021024185
Volgnummer	2021028620
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Drospirenon/estetrol (Drovelis®) —5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—11
- 2.3 Standaarddosering—11
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—11

3 Conclusie plaatsing in GVS—13

4 Voorstel voor een FK-advies—15

5 Literatuur—17

1 Inleiding

In de brief van 17 augustus 2021 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel drospirenon/estetrol (Drovelis®). Het betreft een orale anticonceptivum.

1.1 **Drospirenon/estetrol (Drovelis®)^{1 2}**

Samenstelling

Drospirenon/estetrol filmomhulde tabletten.

Bevat per strip 24 werkzame tabletten en 4 placebo tabletten.

De werkzame (roze) filmomhulde tabletten bevat 3 mg drospirenon en estetrolmonohydraat, equivalent aan 14,2 mg estetrol.

Placebotabletten (wit) bevatten geen werkzame bestanddelen.

Geregistreerde indicatie

Orale anticonceptie.

Dosering

Gedurende 28 opeenvolgende dagen dagelijks één tablet (24 roze tabletten gevolgd door 4 witte placebo tabletten). Elke volgende verpakking wordt de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking gestart.

1.2 **Voorstel registratiehouder opname GVS**

De registratiehouder van Drovelis® stelt dat drospirenon/estetrol onderling vervangbaar is met de orale, vaginale en transdermale éénfase, sub-50 combinatie anticonceptiva zoals opgenomen in cluster OG03AABO V van het GVS.

Voor Drovelis® wordt plaatsing gevraagd op bijlage 1A van de Rzv in cluster OG03AABO V. Op basis van het 24/4 doseringsschema heeft drospirenon/estetrol een standaarddosering van 0,86 tablet per dag.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'anticonceptie'.

Drospirenon/estetrol (ATC-code G03AA18) behoort tot de farmacotherapeutische groep van oestrogenen en progestagenen in een vaste verhouding. Dit eenfasisch, sub-50 combinatie anticonceptivum heeft drospirenon als progestageen en estetrol als oestrogeen. De belangrijkste anticonceptieve werking van drospirenon/estetrol is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren; de belangrijkste daarvan is inhibitie van ovulatie.

De éénfasische sub-50 pil (middelen met minder dan 50 microgram oestrogeen) is in het GVS opgenomen in het cluster 0G03AABO V (zie tabel hieronder).

Geneesmiddelen opgenomen in cluster 0G03AABO V (G-standaard juli 2021)*		
ATC-code	Stofnamen	Merknaam
G02BB01	Etonogestrel/ethinylestradiol, Ring voor vaginaal gebruik	Nuvaring®, Ornibel®, generieken
G03AA07	levonorgestrel/ethinylestradiol	Microgynon® 30, Microgynon® 20, Stediril® 30, Lovette®, Sesonique®, generieken
G03AA09	desogestrel/ethinylestradiol	Marvelon®, Mercilon®, generieken
G03AA10	gestodeen/ethinylestradiol	Minulet®, generieken
G03AA11	norgestimaat/ethinylestradiol	generieken
G03AA12	drospirenon/ethinylestradiol	Yasmin®, Yaz®, Rosal®, Daylette®, generieken
G03AA13	norelgestromine/ethinylestradiol, pleister (transdermaal)	Evra®
G03AA14	nomegestrel/estradiol	Zoely®

Naast de orale anticonceptiva (met de ATC-codes: G03AA07, G03AA09, G03AA10, G03AA11, G03AA12, G03AA14) is in dat cluster ook de vaginale ring (ATC-code G02BB01: Nuvaring®, Ornibel®) en transdermale pleister (G03AA13: Evra® pleister) opgenomen. Aan de aanspraak op anticonceptiva zijn nadere voorwaarden verbonden via bijlage 2 (onderdeel 64) van de Regeling zorgverzekering.

De registratiehouder heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Drovelis® in de bovengenoemde cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen met afzonderlijke stofnamen.

* In het cluster 0G03AABO V zijn ook middelen opgenomen die niet meer zijn vermeld in de G-standaard (waarschijnlijk niet meer in de handel). Het gaat om Strelucia® (G03AA09), Femodeen® (G03AA10), Chaniestal® en Xanthadu® (beide G03AA12).

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

De geneesmiddelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0G03AABO (estrogenen en progestagenen in een vaste verhouding) hebben allen, evenals drospirenon/estetrol, als belangrijkste toepassing: anticonceptivum.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Alle anticonceptiva in het GVS cluster 0G03AABO (oraal of niet oraal) zijn toedieningen niet door middel van een injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Dit geldt ook voor drospirenon/estetrol (Drovelis®).

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van drospirenon/estetrol ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De belangrijkste fase III studie voor de onderbouwing van de effectiviteit van drospirenon/estetrol betreft de FREEDOM studie (2 cohorten) met een multicenter, open-label, eenarmige opzet. Hierin wordt de anticonceptieve werkzaamheid en veiligheid van een gecombineerd oraal anticonceptivum met 15 mg estetrol en 3 mg drospirenon geëvalueerd. De resultaten van beide studies zijn nog niet als artikel gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. De data voor de onderbouwing van gunstige en ongunstige effecten van drospirenon/estetrol zijn afkomstig uit de SmPC en EPAR van Drovelis®. ^{1 2}

De twee klinische studies werden uitgevoerd over de hele wereld, één hoofdstudie in de EU/Rusland (n=1553; ITT populatie) en een ondersteunende studie in de VS (n=1864; ITT populatie) bij vrouwen tussen 16 en 50 jaar oud gedurende 13 cycli/1 jaar. Als uitkomstmaat voor de werkzaamheid hanteert de CHMP de Overall Pearl Index (Overall PI).

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, diarree, braken, interactie met andere geneesmiddelen), per 100 vrouwjaren.

Overall Pearl Index:

PI for method failure + PI for patient failure

De volgende Pearl-indexen werden bij vrouwen tussen 18-35 jaar vastgesteld in de hoofdstudie in de EU/Rusland op basis van een totaal van 14.759 cycli waarbij cycli met back-up anticonceptie en cycli zonder seksuele activiteit werden uitgesloten.
Falen van de methode: 0,26 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval 0,77);
Falen van de methode en falen van de gebruikster: 0,44 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval 1,03).

De studie in de VS vond hogere Pearl-indexen dan in de studie in de EU/Rusland. Het is bekend dat Pearl-indexen van studies uitgevoerd in de VS hoger zijn dan de indexen vermeld in studies in de EU, maar de oorzaak van deze discrepantie is niet bekend.

In de FREEDOM studie is drospirenon/estetrol niet direct vergeleken met een andere sub-50 anticonceptivum. De relatieve effectiviteit moet daarom via een indirecte vergelijking worden beoordeeld.

In 2012 heeft het Zorginstituut (destijds College voor zorgverzekeringen) het middel Zoely® (nomegestrolacetaat 2,5 mg/estradiol 1,5 mg (NOMAC/E2) als oraal anticonceptivum beoordeeld.³ Hieruit is geconcludeerd dat NOMAC/E2 (Overall Pearl Index 0,38; 95%BI: 0,10-0,97) als oraal anticonceptivum even effectief is als de combinatie drospirenon/ethinylestradiol (Overall PI: 0,81; 95%Bi: 0,17-2,35). Indirect is dit middel even effectief als de combinatie van levonorgestrel met 30 microgram ethinylestradiol, de standaardbehandeling bij orale anticonceptie.

Conclusie: Op basis van indirecte vergelijkingen kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van drospirenon/estetrol overeenkomen met de andere eenfasische, sub-50 combinatie anticonceptiva.

Ongunstige effecten

Drovelis® is een nieuwe combinatie hormonale contraceptivum (CHC) met een nieuw oestrogeen, estetrol (E4) en een eerder bekend progestageen, drospirenon (DRSP). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar voor gecombineerde hormonale anticonceptiva die estetrol bevatten. Dit is een groot nadeel. Bij de beoordeling voor registratie heeft de registratieautoriteit gebruik gemaakt van epidemiologische gegevens die verkregen zijn met CHC's die ethinylestradiol bevatten.

Producten die een lage dosis ethinylestradiol (< 50 microgram ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten zijn geassocieerd met het laagste risico op veneuze trombo-embolie (VTE). Het is nog niet bekend hoe het risico met Drovelis® (drospirenon/estetrol) zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een product te gebruiken anders dan één waarvan bekend is dat deze het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn

dat zij begrijpt dat gebruik van een CHC risico geeft op VTE, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt.

In onderzoeken zijn de vaakst gemelde bijwerkingen van Drovelis® metrorragie (4,3%), hoofdpijn (3,2%), acne (3,2%), vaginale bloeding (2,7%) en dysmenorroe (2,4%).

Verder zijn de volgende ernstige bijwerkingen die gemeld zijn bij vrouwen die CHC's gebruiken, ook vermeld in de SmPC van Drovelis®:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen overtuigend verband is met het gebruik van CHC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uteriene myomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham-chorea, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatiche geelzucht;
- Chloasma;
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn.
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen een verergering veroorzaken van symptomen van angio-oedeem.

In de klinische studie stopte in totaal 9,4% van de proefpersonen (n=357) in de ISS (*Integrated Summary of Safety*)-populatie met de behandeling vanwege een TEAE (*treatment-emergent adverse event*), en de TEAE werd beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met drospirenon/estetrol bij 7,7% (n=290) van de proefpersonen.

De CHMP/EMA is tot de conclusie gekomen dat het bijwerkingenprofiel van de behandeling met drospirenon/estetrol vooralsnog lijkt op wat verwacht wordt bij een CHC. Echter, op basis van de beschikbare gegevens kunnen geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de omvang van het risico op of de incidentie van VTE's bij behandeling met drospirenon/estetrol. Daarom acht de CHMP aanvullende postmarketinggegevens noodzakelijk om het risico verder in kaart te brengen.

Conclusie: de ongunstige effecten van drospirenon/estetrol in de klinische studies lijken overeen te komen met die van andere combinatie hormonale anticonceptiva.

Opmerking:

Het is aangetoond dat producten met een lage dosis ethinylestradiol (< 50 microgram ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron geassocieerd zijn met het laagste risico op VTE. Voor estetrol zijn weinig gegevens hierover bekend. Het is nog niet bekend hoe het risico met drospirenon/estetrol zich verhoudt tot deze producten met een lager risico.

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van drospirenon/estetrol komt overeen met die van de sub-50 anticonceptiepillen.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van drospirenon/estetrol en anticonceptiva luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

Ervaring

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

De ervaring met drospirenon/estetrol (3/14,2 mg) is beperkt; dit middel is alleen gebruikt door vrouwen in onderzoeksverband.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen drospirenon/estetrol en de andere eenfasische sub-50 anticonceptiva in het GVS cluster 0G03AABO.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Drospirenon/estetrol (Drovelis®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere sub-50 eenfase anticonceptiva die zijn opgenomen in het GVS cluster 0G03AABO V.

2.3

Standaarddosering

Er is geen DDD voor drospirenon/estetrol vastgesteld door de WHO. In de SmPC van Drovelis® wordt een dosering aanbevolen van 24 werkzame tabletten met drospirenon/estetrol gebruikt in een cyclus van 28 dagen.

De standaarddosering van drospirenon/estetrol kan daarmee worden gesteld op 0,86 tablet per dag.

2.4

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Drospirenon/estetrol (Drovelis®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0G03AABO V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Drospirenon/estetrol kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0G03AABO met anticonceptiva. Bijlage 2 voor anticonceptiva (onderdeel 64) is hierbij van toepassing. De standaarddosis voor drospirenon/estetrol kan vastgesteld worden op 0,86 tablet per dag.

4 Voorstel voor een FK-advies

Huidig advies (algemeen bij CHC's)

Bespreek bij een anticonceptiewens de voorkeur, verwachte therapietrouw en persoonlijke situatie van de vrouw. Begeleid haar bij het kiezen voor een passende methode op basis van kenmerken van de verschillende methodes zoals betrouwbaarheid, toepassing, invloed op het bloedingspatroon, (ernstige) bijwerkingen en contra-indicaties; zie tabel 1 en 3 van de NHG-Standaard Anticonceptie. De meest betrouwbare anticonceptiemethoden zijn (in willekeurige volgorde): combinatiepreparaten (pil, pleister, vaginale ring), de pil met alleen progestageen (desogestrel), het implantatiestaafje (etonogestrel), de prikpil (medroxyprogesteron) en de hormoonspiraal (levonorgestrel IUD) of koperspiraal. Bij combinatiepreparaten en bij de pil met alleen progestageen is de betrouwbaarheid afhankelijk van de therapietrouw.

Bij de keuze voor een combinatiepreparaat gaat de voorkeur uit naar een pil met ethinylestradiol (EE) 30 microg en levonorgestrel 150 microg. Tweede keus zijn EE/gestodeen (20/75), EE/levonorgestrel (20/100 microg) en EE/norgestimaat (35/250 microg). [*Andere orale combinatiepreparaten en waarschijnlijk ook de ring en de pleister geven een grotere risicotoename op VTE.*]

Nieuw advies (aanvulling bij preparaattekst van Drovelis®)

Andere orale combinatiepreparaten en waarschijnlijk ook de ring en de pleister geven een grotere risicotoename op VTE. Het is onbekend wat het risico op VTE is van drospirenon/estetrol; er is nog weinig ervaring met dit middel.

5 Literatuur

¹ EMA Amsterdam 2021. SmPC Drovelis. Geraadpleegd in juli 2021 via https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/drovelis-epar-product-information_nl.pdf

² EMA Amsterdam 2021. EPAR Drovelis. Geraadpleegd in juli 2021 via https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf

³ Zorginstituut Nederland Diemen, 2012. CFH-rapport 12/08 nomegestrolacetaat/estradiol (Zoely®). Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/02/27/nomegestrolacetaat-estradiol-zoely-bij-oraal-anticonceptivum>