

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Номегестролов ацетат (NOMAC) и хлормадион ацетат (CMA) са производни на прогестин с анти-гонадотропни ефекти. И двата прогестина имат допълнително антиестрогенно, но и антиандрогенно действие. Доказано е, че антиандрогенното им действие е 30 % (CMA) и 90 % (NOMAC) в сравнение с ципротеронов ацетат (CPA), който е референтен антиандрогенен прогестин със 100 % антиандрогенно действие при кастрирани, андрогенно третирани плъхове (Kuhl 2005 г.).

Одобрените показания за номегестролов ацетат и хлормадион ацетат като монотерапия или в комбинация с естрадиол или етинилестрадиол се различават по различните концентрации и между различните държави. Като цяло те са показани за гинекологични и менструални нарушения, хормонозаместителна терапия и, при по-ниски дози, като хормонална контрацепция.

Менингиомът е рядък вид мозъчен тумор, който се формира от менингите. Въпреки че повечето менингиоми са доброкачествени тумори, тяхното интракраниално местоположение може да доведе до сериозни и потенциално смъртоносни последици. Вероятността да развият такъв тумор при жените е приблизително два пъти по-голяма, отколкото при мъжете, което предполага, че половите хормони изпълняват роля във физиопатологията.

Рискът от менингиом, свързан с употребата на номегестролов ацетат, е известен от 2018 г. Действително този риск е обсъден по време на оценката PSUSA (PSUSA/00002181/201801), обхващаща продукти, съдържащи монотерапия с номегестрол, и е добавен към продуктовата информация (PI). Междувременно в някои публикации се съобщава за случаи на регресия на менингиом след прекратяване на употребата на номегестрол, което предполага хормонална/прогестинова роля на лекарството в растежа на тези тумори. Освен това рискът е обсъден по време на оценката PSUSA на номегестрол в комбинация с естрадиол (PSUSA/00002182/201801), което води до промени в продуктовата информация (PI), с които се препоръчва внимателно наблюдение на менингиомите, когато комбинацията се използва като хормонозаместителна терапия (ХЗТ). PI на Zoely е изменена, за да се отрази този риск.

Относно лекарствените продукти, съдържащи хлормадион ацетат, през 2019 г. във Франция се наблюдава увеличение на съобщените случаи на менингиоми и са въведени допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска (RMM) на национално равнище, включително изменения на PI на всички продукти, съдържащи хлормадион 5 и 10 mg, за да се отрази рискът от менингиом.

За допълнително изясняване на връзката между хлормадион ацетат или номегестролов ацетат и риска от менингиом френската група EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021 г.) е провела две фармакоепидемиологични проучвания въз основа на данни от SNDS (Système national des données de santé — Френската национална система за здравни данни). Резултатите предполагат повишен риск от менингиоми в зависимост от дозата и продължителността на лечение с номегестролов ацетат или хлормадион ацетат.

Поради това на 22 септември 2021 г. френският национален компетентен орган (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) задейства процедура по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за фармакологична бдителност и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи номегестролов ацетат, и продуктите, съдържащи хлормадион ацетат, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 7 юли 2022 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Ефикасността на хлормадион ацетат или номегестролов ацетат, също в комбинация с етинилестрадиол или естрадиол в разрешените им показания, е оценена към момента на разрешаването в централните и националните процедури, свързани със заявленията за разрешение за търговия, и се счита за установена.

Последните две групови проучвания на Nguyen et al. (2021 г.), които имат за цел да оценят реалното въздействие на продължителната употреба на СМА или NOMAC върху риска от менингиом при жените, добавят към съществуващите знания добре определени, структурирани и дългосрочни данни въз основа на административните данни за здравето от SNDS (Système National des Données de Santé), които обхващат около 99 % от френската популация. Резултатите показват повишен риск от интракраниален менингиом след експозиция на СМА или NOMAC с висока кумулативна доза и по-дълга продължителност на експозиция, като е възможно намаляване след прекратяване на СМА или NOMAC. Силата на връзката, силните зависимости от дозата ефекти и намаляването на риска, наблюдавани след прекратяване на лечението от най-малко една година, подкрепят връзката между експозицията на СМА/NOMAC и повишения риск от менингиоми.

Анализът на случаите след пускането на пазара показва повишен риск от менингиома по време на дългосрочна употреба с продукти с висока доза (СМА 5—10 mg и NOMAC 3,75—5 mg) за различни показания. За СМА повечето докладвани случаи са свързани с употребата на продукта при показание за ендометриоза. За NOMAC най-голям брой случаи са съобщени в контекста на употреба не по предназначение (контрацепция и ендометриоза), следвани от съобщения във връзка с разрешеното лечение на лейомиом на матката и тежко менструално кървене.

В допълнение към това, чрез анализ на EudraVigilance (EV) на случаите на менингиом, съобщени за лекарствени продукти, съдържащи СМА или NOMAC, са получени 359 доклада за случаи с продукти, съдържащи СМА, и 461 доклада за случаи с продукти, съдържащи NOMAC, почти всички при жени, повечето от които на възраст между 40 и 60 години. Докладите за случаи са основно от Франция, като през 2019 г. се наблюдава рязко увеличение. Получени са само няколко доклада за случаи с продукти, съдържащи комбинация от NOMAC в ниска доза, например Zoely.

Продукти, съдържащи ниска доза СМА (1—2 mg) или ниска доза NOMAC (2,5 mg)

Рискът от менингиом при употребата на СМА или NOMAC вече е признат и понастоящем е отразен в PI, както следва:

- Продукти, съдържащи монотерапия със СМА с ниска доза: противопоказание при пациенти с менингиом или с анамнеза за менингиом.
- Комбинирани продукти с ниска доза NOMAC: противопоказание при пациенти с менингиом или с анамнеза за менингиом и предупреждение за риска от менингиом.

Въпреки че като част от прегледа не се установява повишен риск, конкретно свързан с използването на продукти с ниска доза, следва да се отбележи, че има ситуации, при които пациентите могат да бъдат изложени на продукти с ниска доза за дълъг период, поради което рискът от менингиом, свързан с продукти с ниска доза, се счита за потенциален важен риск. Тъй като рискът се увеличава с увеличаване на кумулативната доза, PRAC счита, че предупреждение за този риск следва да бъде отразено в PI на продукти, съдържащи ниска доза СМА (1—2 mg) или ниска доза NOMAC (2,5 mg), и че употребата на тези продукти трябва да бъде противопоказана при пациенти с менингиом или с анамнеза на менингиом. Трябва да се отбележи, че за някои продукти, например Zoely, в PI вече са отразени противопоказание и предупреждение за риска от менингиом. PRAC обаче препоръчва допълнителни изменения на предварително съгласуваната

формулировка, за да се отразят настоящите знания и да бъде приведена в съответствие с класа. Освен това за продукти, съдържащи ниска доза СМА или NOMAC, следва да се приложи (ако все още не е установен) целеви проследяващ въпросник за случаи на менингиоми, за да се гарантира високо качество на докладите и да се улесни оценката на причинно-следствената връзка в бъдеще. Основните елементи на този целенасочен въпросник за проследяване са съгласувани с PRAC.

Продукти, съдържащи висока доза СМА (5–10 mg) или висока доза NOMAC (3,75–5 mg)

Въпреки че менингиом е докладван само като рядко събитие при продукти, съдържащи СМА, причинно-следствената връзка между менингиом и продукти, съдържащи висока доза СМА или висока доза NOMAC, се счита за установена. Въз основа на това се счита, че съотношението полза/риск за вариантите за лечение с продукти, съдържащи високи дози, следва да бъде ограничено до ситуации, при които други интервенции се считат за неподходящи, а лечението следва да бъде ограничено до най-ниската ефективна доза и най-кратката продължителност. В допълнение, в PI следва да се добави противопоказание при пациенти с менингиом или с анамнеза за менингиом, както и предупреждение, че симптомите на менингиом следва да се наблюдават, и че лечението следва да бъде спряно, ако пациент бъде диагностициран с менингиом. Освен това PRAC препоръча информацията за резултатите от двете епидемиологични проучвания на Nguyen et al. да бъде отразена в продуктовата информация.

По време на настоящото преразглеждане PRAC разгледа необходимостта да се препоръча наблюдение с ЯМР на пациентите преди и редовно по време на курса на лечение със СМА или NOMAC. Въпреки това, с оглед на тежестта върху отделните пациенти и много големия брой ЯМР, които трябва да бъдат извършени за диагностициране на единичен случай на менингиом при пациент без каквито и да е симптоми, поради ниската честота на менингиом при употреба на СМА/NOMAC, PRAC счете, че тази мярка не би била пропорционална.

С оглед на констатациите от проучванията, проведени от Nguyen et al., на здравните специалисти следва да се напомни чрез пряко съобщение до здравните специалисти (DHPC) за предупреждението и противопоказанието относно риска от менингиом за всички продукти и те следва да бъдат информирани за новите ограничения за употребата на продукти, съдържащи висока доза СМА или NOMAC. DHPC трябва да се разпространява съвместно от притежателите на разрешения за употреба във всяка държава членка. Тази комуникация следва да се разпространява до ендокринолози, гинеколози, общопрактикуващи лекари, научни общества и всякакви други съответни целеви групи, които ще се определят допълнително на национално равнище.

Накрая PRAC разгледа необходимостта от допълнителни дейности по проследяване на лекарствената безопасност, за да оцени ефективността на предложените мерки за свеждане до минимум на риска, и изрази становището, че всички притежатели на разрешения за употреба следва да анализират поведението при предписване и осведомеността на предписващите лекари, както и да оценят ефективността на нововъведените RMM в предстоящите периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) за съответните активни вещества.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за всички продукти, съдържащи хлормадион ацетат, и продуктите, съдържащи номегестролов ацетат.

- PRAC прегледа наличните данни за риск от менингиом по време на или след употребата на лекарствени продукти, съдържащи хлормадион ацетат или номегестролов ацетат, самостоятелно или в комбинация, по-специално епидемиологичните проучвания, включително проучванията на здравното осигуряване (CNAM) във Франция, както и докладите за случаи след пускането на пазара и данните, представени от притежателите на разрешения за употреба.
- Въз основа на данните PRAC заключи, че абсолютният риск от менингиом, причинен от лечение с продукти, съдържащи хлормадион ацетат или номегестролов ацетат, остава нисък. Въпреки това рискът се увеличава с увеличаване на кумулативните дози и продължителността на лечението с хлормадион или номегестролов ацетат. PRAC отбеляза също, че рискът от менингиом може да намалее след прекратяване на лечението.
- Поради това PRAC препоръчва лечението с продукти, съдържащи високи дози хлормадион ацетат (5—10 mg) или номегестролов ацетат (3,75—5 mg), да бъде ограничено до ситуации, при които алтернативните лечения или интервенции се считат за неподходящи. Лечението следва да се ограничи до най-ниската ефективна доза и най-кратката продължителност. Освен това Комитетът препоръча тези продукти с висока доза да бъдат противопоказани при пациенти с менингиом или с анамнеза на менингиом.
- PRAC също така заключи, че макар и да не е конкретно идентифициран повишен риск от менингиом след употреба на лекарствени продукти с ниска доза хлормадион ацетат или номегестролов ацетат, самостоятелно или в комбинация, следва да се отбележи, че има ситуации, в които пациентите могат да бъдат изложени на продукти с ниска доза за дълъг период от време. Като се има предвид, че рискът се увеличава с повишаване на кумулативните дози хлормадион ацетат или номегестролов ацетат, Комитетът препоръча продуктите, съдържащи ниска доза хлормадион ацетат (1—2 mg) или номегестролов ацетат (2,5 mg), също да бъдат противопоказани при пациенти с менингиом или с анамнеза на менингиом.
- Комитетът препоръча допълнителни актуализации на информацията за продуктите, съдържащи хлормадион ацетат, и продуктите, съдържащи номегестролов ацетат, за да се отразят текущите знания за риска от менингиом.
- Комитетът препоръча всички притежатели на разрешения за употреба да оценяват ефективността на нововъведените RMM в предстоящите ПАДБ за съответните активни вещества.

С оглед на изложеното по-горе PRAC заключи, че съотношението полза/риск за продуктите, съдържащи хлормадион ацетат, и продуктите, съдържащи номегестролов ацетат, остава благоприятно, при условие че бъдат въведени промените в продуктовата информация, описани по-горе.

За информиране на медицинските специалисти за горните препоръки ще се разпространи DHPC.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за продуктите, съдържащи хлормадион ацетат, и продуктите, съдържащи номегестролов ацетат.

Становище на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи номегестрол, и лекарствените продукти, съдържащи хлормадинон, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктовата информация и описаните по-горе условия.

Поради това CHMP препоръчва изменение в условията на разрешения за употреба на лекарствени продукти, съдържащи номегестрол, и на лекарствени продукти, съдържащи хлормадинон.