

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Nomegestroolatsetaat (NOMAC) ja kloormadinoonatsetaat (CMA) on mõlemad progestiini derivaadid, millel on antigonadotroopne toime. Lisaks on mõlemal progestiiniil antiöstrogeenne, kuid ka antiandrogeenne toime. On tõendatud, et nende antiandrogeenne toime oli 30% (CMA) ja 90% (NOMAC) võrreldes antiandrogeenseks võrdlusprogestiiniks määratud tsüproteroonatsetaadiga (CPA), mille antiandrogeenne toime androgeenravi saanud kastreeritud rottidel oli 100% (Kuhl 2005).

Nomegestroolatsetaadi ja kloormadinoonatsetaadi heakskiidetud näidustused monoterapia või kombinatsioonravi korral östradioli või etünnüülöstradioliga erinevad eri tugevuste poolest ning riigiti. Üldiselt on need näidustatud günekoloogiliste ja menstruatsioonihäirete korral, hormoonasendusraviks ning väiksemates annustes hormonaalseks kontratseptsiooniks.

Meningioom on harvaesinev ajukelmetest lähtuv ajukasvaja. Kuigi enamik meningioome on healoomulised kasvaja, võib nende intrakraniaalne asukoht põhjustada raskeid ja potentsiaalselt surmavaid tüsistusi. Meningioom tekib naistel ligikaudu kaks korda suurema tõenäosusega kui meestel, mis viitab suguhormoonide rollile patofüsioloogias.

Nomegestroolatsetaadi kasutamisega seotud meningioomi risk on teada alates 2018. aastast. Seda riski arutati seejärel perioodilise ohutusaruande hindamisel (PSUSA/00002181/201801), mis hõlmas nomegestrooli sisaldavaid monoterapiaravimeid, ja lisati ravimiteabesse. Vahepeal avaldasid mõned väljaanded üksikuhtuuringud meningioomi regressioonist pärast nomegestroolravi lõpetamist. See viitab ravimi hormonaalsele/progestiini toimele nende kasvajate kasvus. Lisaks arutati riski östradioli ja nomegestrooli kombinatsiooni perioodilise ohutusaruande hindamisel (PSUSA/00002182/201801), mille tulemusena muudeti ravimiteavet, soovitades hoolikalt jälgida meningioome, kui kombinatsiooni kasutatakse hormoonasendusraviks. Zoely ravimiteavet muudeti, et kajastada seda riski.

Kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimitega seoses täheldati Prantsusmaal 2019. aastal meningioomijuhtude arvu suurenemist. Seetõttu võeti riigi tasandil täiendavaid riski minimeerimise meetmeid, sh muudeti kõigi 5 ja 10 mg kloormadinooni sisaldavate ravimite ravimiteavet, et kajastada meningioomiriski.

Prantsusmaa kontsern EPI-PHARE tegi kaks farmakoepidemioloogilist uuringut kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi ja meningioomiriski seose täiendavaks selgitamiseks (Nguyen jt, 2021), tuginedes SNDSi (*Système national des données de santé* – Prantsusmaa riiklik terviseandmete süsteem) andmetele. Tulemused viitasid suurenenud meningioomiriskile, mis sõltus nomegestroolatsetaadi või kloormadinoonatsetaadiga toimuva ravi annusest ja kestusest.

Seetõttu algatas Prantsusmaa riiklik pädev asutus (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) 22. septembril 2021 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ja kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 7. juulil 2022 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee arutas seejärel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi efektiivsust heakskiidetud näidustustel, sh kombinatsioonis etüüülöstradiooli või östradiooliga, on hinnatud müügiloa andmise ajal tsentraliseeritud ja riiklikes müügiloa taotluse menetlustes ning seda peetakse tõendatuks.

Kaks hiljutist kohortuuringut, mille tegid Nguyen jt (2021), et hinnata CMA või NOMACi pikaajalise kasutamise tegelikku mõju naiste meningioomiriskile, täiendavad praegusi teadmisi selgelt määratletud, struktureeritud ja pikaajaliste andmetega, mis põhinevad SNDSi (*Système National des Données de Santé*) halduslikel terviseandmetel, mis hõlmavad ligikaudu 99% Prantsusmaa elanikkonnast. Tulemused tõendasid suuremat intrakraniaalse meningioomi riski pärast kokkupuudet CMA või NOMACi suure kumulatiivse annusega ning kokkupuute pikema kestuse korral, kusjuures risk võis väheneda pärast CMA või NOMACiga ravi lõpetamist. Seose tugevus, tugevad annusest sõltuvad toimed ning riski vähenemine, mida täheldati vähemalt ühe aasta möödumisel ravi lõpetamisest, toetavad CMA/NOMACiga kokkupuute ja suurenenud meningioomiriski seost.

Turustamisjärgsete juhtude analüüs osutab ka suurenenud meningioomiriskile suure annusega ravimite (CMA 5...10 mg ja NOMAC 3,75...5 mg) pikaajalisel kasutamisel eri näidustustel. CMA korral on enamik teatatud juhtudest seotud ravimi kasutamisega endometrioosi näidustusel. NOMACi korral on suurim teatatud juhtude arv seotud ettenähtust erineva kasutamisega (rasestumisvastase vahendina ja endometrioosi korral), millele järgneb ravi emaka leiomüoomi ja raske menstruaalverejooksu näidustusel.

Lisaks leiti andmebaasi EudraVigilance analüüsi alusel CMA või NOMACit sisaldavate ravimitega seoses teatatud meningioomijuhtudega 359 CMA-d sisaldavate ravimite ja 461 NOMACit sisaldavate ravimitega seotud juhtumiteadet. Peaaegu kõik olid seotud naistega; enamik neist oli vanuses 40–60 aastat. Juhtumiteated pärinesid peamiselt Prantsusmaalt ja nende arv suurenes järsult 2019. aastal. Väikses annuses NOMACit sisaldavate kombinatsioonravimite (nt Zoely) kohta saadi ainult mõni juhtumiteade.

Väikses annuses CMA-d (1–2 mg) või väikses annuses NOMACit (2,5 mg) sisaldavad ravimid

Meningioomirisk CMA või NOMACi kasutamisel on varem tuvastatud ja see kajastub praegu ravimiteabes järgmiselt.

- Väikses annuses CMA-d sisaldavad monoteraapiaravimid: vastunäidustus meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Väikses annuses NOMACit sisaldavad kombinatsioonravimid: vastunäidustus meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele ja hoiatus meningioomiriski kohta.

Kuigi läbivaatamise osana ei tuvastatud suuremat riski konkreetselt seoses väikseannuseliste ravimite kasutamisega, märgitakse, et on olukordi, kus patsiendid võivad väikseannuseliste ravimitega kokku puutuda kaua, mistõttu käsitatakse väikseannuseliste ravimitega seotud meningioomiriski võimaliku olulise riskina. Et risk suureneb koos kumulatiivse annuse suurenemisega, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et väikses annuses CMA-d (1...2 mg) või NOMACit (2,5 mg) sisaldavate ravimite ravimiteabes peab kajastuma hoiatus selle riski kohta ning nende ravimite kasutamine peab olema vastunäidustatud meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele. Tuleb märkida, et mõne ravimi korral (nt Zoely) olid vastunäidustus ja hoiatus meningioomiriski kohta juba lisatud ravimiteabesse, kuid ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas teha varem kokkulepitud sõnastusse täiendavaid muudatusi, et see kajastaks praegusi teadmisi ja oleks klassiga kooskõlas. Lisaks tuleb meningioomijuhtumite korral CMA-d või NOMACit väikses annuses sisaldavate ravimite korral rakendada suunatud järelkontrolliküsimustikku (kui seda ei ole veel tehtud), et tagada kvaliteetsed teated ja hõlbustada tulevikus põhjusliku seose hindamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leppis kokku selle suunatud järelkontrolliküsimustiku põhielemendid.

Suures annuses CMAd (5–10 mg) või suures annuses NOMACit (3,75–5 mg) sisaldavad ravimid

Kuigi meningioomist on CMAAd sisaldavate ravimitega seoses teatatud ainult harvikuksündmusena, peetakse põhjuslikku seost meningioomi ja suures annuses CMAAd või NOMACit sisaldavate ravimite vahel tõendatuks. Seetõttu ollakse seisukohal, et kasulikkuse ja riski suhe suuri annuseid sisaldavate ravimitega ravi korral peab piirduma olukordadega, kus muid sekkumisi peetakse ebasobivaks, ning ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega. Lisaks tuleb ravimiteabesse lisada vastunäidustus meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele ning hoiatus, et meningioomi sümptomeid tuleb jälgida ning ravi lõpetada tuleb lõpetada, kui patsiendil diagnoositakse meningioom. Lisaks soovitatakse ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabesse tuleb lisada Nguyen jt tehtud kahe epidemioloogilise uuringu tulemuste teave.

Käesoleva läbivaatamise ajal arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajadust soovitada teha patsientidele enne ravi alustamist CMA või NOMACiga ning regulaarselt ravi ajal MRT-uuringuid. Arvestades siiski MRT-uuringute koormust üksikpatsientidele ja väga suurt uuringute arvu, mis tuleb teha meningioomi üksikjuhu diagnoosimiseks asümptomaatilisel patsiendil, sest esmahaigestumus meningioomi on CMA/NOMACi kasutamisel väike, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee seda meetet ebaproportsionaalseks.

Arvestades Nguyen jt uuringute tulemusi, tuleb tervishoiutöötajatele saata meeldetuletus vahetult tervishoiutöötajatele suunatud teatise kaudu kõigi ravimite meningioomiriski hoiatuse ja vastunäidustuse kohta ning uute piirangute kohta CMAd või NOMACit sisaldavate ravimite kasutamisel. Iga liikmesriigi müügiloa hoidjad peavad tervishoiutöötajate teatist levitama. See teave tuleb edastada endokrinoloogidele, günekoloogidele, üldarstidele, erialaühendustele ja muudele asjakohastele sihtrühmadele, kes tuleb riiklikul tasandil täpsemalt määratleda.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka täiendavate ravimiohutuse järelevalvetoimingute vajadust, et hinnata kavandatud riskiminimeerimismeetmete tõhusust, ning oli arvamisel, et kõik müügiloa hoidjad peavad analüüsima ravimite väljakirjutamise tavasid ja ravimite väljakirjutajate teadlikkust ning hindama uute riskiminimeerimismeetmete tõhusust asjaomaste toimeainete tulevastes perioodilistes ohutusaruannetes.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust kõigi kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite korral.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasolevad andmed meningioomiriski kohta kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasutamisel ainuravimina või kombinatsioonis, eelkõige epidemioloogilised uuringud, sh Prantsusmaa tervisekindlustusameti (CNAM) uuringud, samuti turustamisjärgsed üksikjuhtuuringud ja müügiloa hoidjate esitatud andmed.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas andmete põhjal, et kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasutamisest põhjustatud meningioomi absoluutne risk on endiselt väike. Risk suureneb siiski kloormadinooni või nomegestroolatsetaadi kumulatiivsete annuste suurenemisel ja ravi kestuse pikenemisel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et meningioomi risk võib pärast ravi lõpetamist väheneda.

- Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravi kloormadinoonatsetaadi (5...10 mg) või nomegestroolatsetaadi (3,75...5 mg) suuri annuseid sisaldavate ravimitega peab piirduma olukordadega, kus alternatiivseid ravivõimalusi või sekkumisi peetakse ebasobivaks. Ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega. Lisaks soovitas komitee, et need suureannuselised ravimid on vastunäidustatud meningioomiga või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et kuigi konkreetselt ei tuvastatud suuremat meningioomiriski pärast väikses annuses kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ainuravimina või kombinatsioonis kasutamist, tuleb märkida, et on olukordi, kus patsiendid võivad väikseannuseliste ravimitega kaua kokku puutuda. Arvestades, et risk suureneb koos kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi kumulatiivsete annuste suurenemisega, soovitas komitee, et kloormadinoonatsetaati (1...2 mg) või nomegestroolatsetaati (2,5 mg) väikses annuses sisaldavad ravimid peavad samuti olema vastunäidustatud meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele.
- Komitee soovitas täiendavalt ajakohastada kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite ravimiteavet, et kajastada praegusi teadmisi meningioomiriski kohta.
- Komitee soovitas, et kõik müügiloa hoidjad peaksid vastavate toimeainete järgmistes perioodilistes ohutusaruannetes hindama uute riskiminimeerimismeetmete efektiivsust.

Eespool esitatud arvestades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Tervishoiutöötajatele teatatakse eelnimetatud soovitused tervishoiutöötajate teatisega.

Seega soovitab komitee muuta kloormadinoonatsetaati sisaldavate ravimite ja nomegestroolatsetaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi põhjustega.

Seega leiab inimravimite komitee, et nomegestrooli sisaldavate ravimite ja kloormadinooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse ja tingimustesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta nomegestrooli ja kloormadinooni sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.