

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Sekä nomegestroliasetaatti (NOMAC) että kloorimadinoniasetaatti (CMA) ovat progestiini johdannaisia, joilla on antigonadotrooppisia vaikutuksia. Kummallakin progestiinilla on lisäksi antiestrogenista mutta myös antiandrogenista vaikutusta. Niiden antiandrogenisen vaikutuksen on osoitettu olevan 30 prosenttia (CMA) ja 90 prosenttia (NOMAC) syproteroniasetaatista, joka asetettiin antiandrogenisen progestiinin viitearvoksi, koska sen antiandrogeninen vaikutus kastroiduissa, androgeenilla hoidetuissa rotissa oli 100 prosenttia (Kuhl 2005).

Nomegestroliasetaatin ja kloorimadinoniasetaatin hyväksytyt käyttöaiheet yksilääkehoitona tai estradioliin tai etinyyliestradioliin yhdistettynä vaihtelevat eri vahvuuksien ja eri maiden välillä. Kaiken kaikkiaan ne ovat käyttöaiheisia gynekologisiin häiriöihin ja kuukautishäiriöihin, hormonikorvaushoitoon ja pienempinä annoksina hormonaaliseen ehkäisyyn.

Meningeooma eli aivokalvokasvain on harvinainen aivokasvain, joka muodostuu aivokalvoissa. Vaikka useimmat meningeoomat ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, niiden kallon sisäinen sijainti voi aiheuttaa vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia seurauksia. Meningeooman kehittyminen on naisilla noin kaksi kertaa todennäköisempää kuin miehillä, mikä viittaa siihen, että sukupuolihormoneilla on jokin merkitys fysiopatologiassa.

Meningeooman riski nomegestroliasetaatin käytön yhteydessä on ollut tiedossa vuodesta 2018 lähtien. Tästä riskistä keskusteltiin silloin PSUSA-arvioinnissa (PSUSA/00002181/201801), joka koski nomegestrolia sisältäviä yksilääkevalmisteita, ja se lisättiin valmistetietoihin. Samanaikaisesti joissakin julkaisuissa kerrottiin tapausilmoituksista, joissa meningeooma pieneni nomegestrolin käytön lopettamisen jälkeen. Ne viittaavat lääkkeen hormoni-/progestiini vaikutukseen näiden kasvainten kasvussa. Lisäksi riskistä keskusteltiin PSUSA:n tekemän arvioinnin aikana, kun nomegestrolia annettiin yhdessä estradiolin kanssa (PSUSA/00002182/201801). Tämän perusteella valmistetietoihin tehtiin muutoksia, joiden mukaan meningeoomien tiivis seuranta hormonikorvaushoidossa on suositeltavaa. Zoelyn valmistetietoja muutettiin tätä riskiä vastaaviksi.

Kloorimadinoniasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden osalta havaittiin, että meningeoomien tapausilmoitukset lisääntyivät Ranskassa vuonna 2019. Kansallisella tasolla toteutettiin lisätoimenpiteitä riskien pienentämiseksi: muun muassa kaikkien 5 mg ja 10 mg kloorimadinonia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin tehtiin muutoksia meningeooman riskin vuoksi.

Ranskalainen ryhmä EPI-PHARE (Nguyen ym. 2021) on tehnyt kaksi farmakoepidemiologista tutkimusta, joiden tavoitteena on selvittää sekä kloorimadinoniasetaatin että nomegestroliasetaatin ja meningeoomariskin välistä yhteyttä. Tutkimusten pohjana ovat SNDS:n (Système national des données de santé, Ranskan kansallinen terveystietojärjestelmä) tiedot. Tulokset viittaavat meningeooman suurentuneeseen riskiin riippuen annoksesta ja nomegestroliasetaatilla tai kloorimadinoniasetaatilla annettavan hoidon kestosta.

Siksi Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) käynnisti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 22. syyskuuta 2021. Se pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden ja kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea antoi 7. heinäkuuta 2022 suosituksen, jonka ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

Kloorimadinoniasetaatin tai nomegestroliasetaatin tehoa myös yhdessä etinyyliestradiolin tai estradiolin kanssa niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa on arvioitu myyntiluvan myöntämisen aikaan keskitetyssä ja kansallisessa myyntilupamenettelyssä, ja teho katsotaan vahvistetuksi.

Nguyenin ym. äskettäin tekemät kaksi kohorttitutkimusta (2021), joiden tarkoituksena oli arvioida CMA:n tai NOMAC:n pitkittyneen käytön todellista vaikutusta naisten meningeoomariskiin täydentävät nykyistä tietämystä selkeillä, jäsennellyillä ja pitkäaikaisilla tiedoilla, jotka perustuvat SNDS:n (Système National des Données de Santé) hallinnollisiin terveystietoihin. Nämä tiedot kattavat noin 99 prosenttia Ranskan väestöstä. Tulokset osoittivat, että kallonsisäisen meningeooman riski on kasvanut CMA:lle tai NOMAC:lle altistumisen jälkeen, kun kumulatiivinen annos on suuri ja altistuksen kesto pitempi. Riski voi myös pienentyä CMA:n tai NOMAC:n käytön lopettamisen jälkeen. Yhteyden vahvuus, voimakkaat annosriippuaiset vaikutukset ja riskin pieneneminen, joka on havaittu vähintään yhden vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, tukevat yhteyttä CMA/NOMAC-altistuksen ja meningeooman suurentuneen riskin välillä.

Markkinoille tulon jälkeisten tapausten analyysi viittaa myös meningeooman suurentuneeseen riskiin suuriannoksisten valmisteiden (CMA 5–10 mg ja NOMAC 3,75–5 mg) pitkäaikaisessa käytössä eri käyttöaiheisiin. CMA:n osalta useimmat ilmoitetut tapaukset viittaavat valmisteen käyttöön endometrioosin käyttöaiheessa. NOMAC:n osalta eniten tapauksia on ilmoitettu myyntiluvasta poikkeavan käytön (ehkäisy ja endometrioosi) yhteydessä, ja seuraavaksi eniten kohdun leiomyooman ja runsaan kuukautisvuodon hyväksytyssä hoidossa.

Lisäksi EudraVigilancen (EV) analyysi ilmoitetuista meningeoomatapauksista, joihin liittyi CMA:ta tai NOMAC:tä sisältäviä lääkevalmisteita, löysi 359 tapausilmoitusta CMA:ta sisältävistä valmisteista ja 461 tapausilmoitusta NOMAC:tä sisältävistä valmisteista. Lähes kaikki ilmoitukset koskivat naisia, joista suurin osa oli 40–60-vuotiaita. Tapausilmoitukset olivat pääasiassa peräisin Ranskasta, missä ne lisääntyivät jyrkästi vuonna 2019. Pieniannoksisista NOMAC-yhdistelmävalmisteista, kuten Zoelysta, saatiin vain muutamia tapausilmoituksia.

Valmisteet, jotka sisältävät pienen annoksen CMA:ta (1–2 mg) tai pienen annoksen NOMAC:tä (2,5 mg)

Meningeooman riski CMA:n tai NOMAC:n käytön yhteydessä on tunnistettu aiemmin, ja tällä hetkellä se näkyy valmistetiedoissa seuraavasti:

- Pieniannoksiset CMA-yksilääkevalmisteet: vasta-aiheista meningeoomapotilaille tai aiemmin meningeooman sairastaneille potilaille.
- Pieniannoksiset NOMAC-yhdistelmävalmisteet: vasta-aiheista meningeoomapotilaille tai aiemmin meningeooman sairastaneille potilaille ja varoitus meningeooman riskistä.

Arvioinnin yhteydessä ei voitu havaita suurentunutta riskiä, joka liittyisi erityisesti pieniannoksisten valmisteiden käyttöön, mutta on huomattava, että on tilanteita, joissa potilaat saattavat altistua pieniannoksisille valmisteille pitkäksi ajaksi. Sen vuoksi meningeooman riskiä, joka liittyy pieniannoksisiin valmisteisiin, pidetään mahdollisesti merkittävänä riskinä. Koska riski suurenee kumulatiivisen annoksen suurentuessa, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tätä riskiä koskeva varoitus on otettava huomioon pieniannoksisten CMA-valmisteiden (1–2 mg) tai NOMAC-valmisteiden (2,5 mg) valmistetiedoissa ja että näiden valmisteiden käytön on oltava vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma. On huomattava, että joidenkin valmisteiden, kuten Zoelyn, osalta vasta-aihe ja varoitus meningeooman riskistä mainittiin jo aiemmin valmistetiedoissa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea kuitenkin suosittelee, että aiemmin hyväksyttyyn sanamuotoon tehdään lisää muutoksia, jotta se vastaa nykyistä tietoa ja on

yhdenmukainen luokan kanssa. Lisäksi pieniannoksisten CMA- tai NOMAC-valmisteiden osalta on toteutettava meningeoomatapausten kohdennettu seurantakysely (jos sitä ei ole vielä tehty). Näin varmistetaan ilmoitusten laadukkuus ja helpotetaan syy-yhteyden arviointia tulevaisuudessa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea hyväksyi tämän kohdennetun seurantakyselyn keskeiset osat.

Suuriannoksiset CMA-valmisteet (5–10 mg) tai suuriannoksiset NOMAC-valmisteet (3,75–5 mg)

Vaikka meningeoomasta on ilmoitettu vain harvinaisena tapahtumana CMA:ta sisältävien valmisteiden yhteydessä, meningeooman ja suuriannoksista CMA:ta tai suuriannoksista NOMAC-valmistetta sisältävien valmisteiden välinen syy-seuraussuhde katsotaan osoitetuksi. Tämän perusteella katsotaan, että suuria annoksia sisältävien hoitovaihtoehtojen riski-hyötysuhde on rajattava tilanteisiin, joissa muut hoitotoimet katsotaan epätarkoituksenmukaisiksi, ja hoito on rajoitettava pienimpään tehokkaaseen annokseen ja lyhyimpään mahdolliseen keston. Lisäksi valmistetietoihin on lisättävä vasta-aihe meningeoomaa sairastaville tai sairastaneille, sekä varoitus siitä, että meningeooman oireita on seurattava ja että hoito on lopetettava, jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma. Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että Nguyenin ym. tekemien kahden epidemiologisen tutkimuksen tulosten olisi käytävä ilmi valmistetiedoista.

Tämän arvioinnin aikana lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea harkitsi tarvetta suositella potilaiden magneettikuvausseurantaa ennen CMA- tai NOMAC-hoitoa ja säännöllisesti sen aikana. Kun kuitenkin otetaan huomioon yksittäisiin potilaisiin kohdistuva rasite ja se, että yhden meningeoomatapausten diagnosoimiseksi on tehtävä hyvin suuri määrä oireettomien potilaiden magneettikuvauksia meningeooman vähäisen ilmaantuvuuden vuoksi CMA/NOMAC:n käytön yhteydessä, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tämä toimenpide ei ole oikeasuhteinen.

Nguyenin ym. tekemien tutkimusten tulosten perusteella terveydenhuollon ammattilaisia on muistutettava heille lähetettävällä suoralla tiedotteella, jossa kerrotaan kaikkien valmisteiden meningeoomariskin varoituksesta ja vasta-aiheista, ja heille on tiedotettava uusista rajoituksista, jotka koskevat suuren CMA- tai NOMAC-annoksen sisältävien valmisteiden käyttöä. Kunkin jäsenvaltion myyntiluvan haltijoiden on lähetettävä tiedote yhdessä terveydenhuollon ammattilaisille. Tämä tiedote on jaettava endokrinologeille, gynekologeille, yleislääkäreille, tieteellisille yhdistyksille ja kaikille muille merkityksellisille kohderyhmille, jotka on määriteltävä tarkemmin kansallisella tasolla.

Lopuksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tarvitaan lisää lääketurvatoimia, jotta voidaan arvioida ehdotettujen riskinvähennystoimien tehokkuus. Se katsoi, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on analysoitava, miten valmisteita määrätään ja niitä määräävien lääkäreiden tietoisuutta riskeistä sekä arvioitava uusien riskinvähennystoimien tehokkuutta tulevissa määräaikaissä turvallisuuskatsauksissa kunkin vaikuttavan aineen osalta.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti kaikkia kloorimadinoniasetaattia sisältäviä valmisteita ja nomegestroliasetaattia sisältäviä valmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot joko yksinään tai yhdessä käytettyjen, kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aikaisesta tai sen jälkeisestä meningeooman riskistä, erityisesti epidemiologiset tutkimukset,

mukaan lukien Ranskan sairausvakuutuslaitoksen (CNAM) tekemät tutkimukset, sekä markkinoille tulon jälkeiset tapausilmoitukset ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot.

- PRAC päätteli näiden tietojen perusteella, että kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältävillä valmisteilla annetun hoidon aiheuttama meningeooman absoluuttinen riski on edelleen pieni. Riski kuitenkin kasvaa, kun kumulatiiviset annokset suurenevat ja kloorimadinoni- tai nomegestroliasetaattihoidon kesto pitenee. PRAC totesi myös, että meningeooman riski voi pienentyä hoidon lopettamisen jälkeen.
- Siksi PRAC suositteli, että hoito suurina annoksina kloorimadinoniasetaattia (5–10 mg) tai nomegestroliasetaattia (3,75–5 mg) sisältävillä valmisteilla rajoitetaan tilanteisiin, joissa vaihtoehtoisia hoitoja tai toimenpiteitä ei pidetä tarkoituksenmukaisena. Hoito on rajoitettava pienimpään tehokkaaseen annokseen ja sen keston on oltava lyhin mahdollinen. Lisäksi komitea suositteli, että nämä suuriannoksiset valmisteet ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma.
- PRAC totesi myös, että vaikka meningeooman suurentunutta riskiä ei ollut erityisesti todettu käytettäessä pieniannoksisia kloorimadinoniasetaattia tai nomegestroliasetaattia sisältäviä lääkevalmisteita joko yksinään tai yhdessä, on huomattava, että joissakin tilanteissa potilaat saattavat altistua pieniannoksille valmisteille pitkäksi ajaksi. Koska riski suurenee kloorimadinoniasetaatin tai nomegestroliasetaatin kumulatiivisten annosten suurentuessa, komitea suositteli, että myös pieniannoksisten kloorimadinoniasetaattia (1–2 mg) tai nomegestroliasetaattia (2,5 mg) sisältävien valmisteiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on ollut meningeooma.
- Komitea suositteli, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedot päivitetään vastaamaan nykytietoa meningeooman riskistä.
- Komitea suositteli, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on arvioitava näiden uusien käyttöön otettujen riskinvähennystoimien tehokkuus tulevaisuudessa määräraikaisissa turvallisuuskatsauksissa kyseisten vaikuttavien aineiden osalta.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Terveystieteiden ammattilaisille lähetetään tiedote, jossa kerrotaan edellä mainituista suosituksista.

Näin ollen komitea suosittelee, että kloorimadinoniasetaattia sisältävien valmisteiden ja nomegestroliasetaattia sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että nomegestrolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kloorimadinonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset ja edellä kuvattuja ehtoja noudatetaan.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että nomegestrolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kloorimadinonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.