

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Nomegestrolacetat (NOMAC) i klormadinonacetat (CMA) derivati su progestina s antigonadotropnim učincima. Oba progestina imaju dodatno antiestrogenu, ali i antiandrogeno djelovanje. Dokazano je da njihovo antiandrogeno djelovanje iznosi 30 % (CMA), odnosno 90 % (NOMAC) u usporedbi s ciproteronacetatom (CPA), koji je korišten kao referentni antiandrogeni progestin sa 100 % antiandrogenim djelovanjem u kastriranih štakora tretiranih androgenima (Kuhl 2005.).

Odobrene indikacije za nomegestrolacetat i klormadinonacetat kada se primjenjuju u monoterapiji ili u kombinaciji s estradiolom ili etinilestradiolom razlikuju se s obzirom na različite jačine i različite zemlje. Općenito su indicirani za ginekološke i menstrualne poremećaje, hormonsku nadomjesnu terapiju te, u niskim dozama, kao hormonska kontracepcija.

Meningeom je rijetki tumor mozga koji se formira iz moždanih ovojnica. Iako su meningeomi većinom dobroćudni tumori, zbog svojeg položaja u intrakranijalnom području mogu dovesti do ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih posljedica. Vjerojatnost da će žene dobiti meningeom otprilike je dvaput veća od one u muškaraca, što upućuje na ulogu spolnih hormona u fiziopatologiji.

Rizik od meningeoma povezan s primjenom nomegestrolacetata poznat je od 2018. O tom se riziku zatim raspravljalo tijekom procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUSA) (PSUSA/00002181/201801), kojom su obuhvaćeni lijekovi koji sadrže nomegestrol kao monoterapiju te je rizik dodan u informacije o lijeku. U međuvremenu su u nekim publikacijama prijavljena izvješća o slučajevima regresije meningeoma nakon prekida primjene nomegestrola, što upućuje na hormonsku/progestinsku ulogu lijeka u rastu tih tumora. Osim toga, o riziku se raspravljalo tijekom procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti nomegestrola u kombinaciji s estradiolom (PSUSA/00002182/201801), što je dovelo do promjena u informacijama o lijeku kako bi se preporučilo pomno praćenje meningeoma kada se upotrebljava kao hormonska nadomjesna terapija. Kako bi se odrazio taj rizik, izmijenjene su informacije o lijeku Zoely.

Kad je riječ o lijekovima koji sadržavaju klormadinonacetat, u Francuskoj je 2019. zabilježeno povećanje broja slučajeva meningeoma te su na nacionalnoj razini provedene dodatne mjere minimizacije rizika, uključujući izmjene informacija o lijeku za sve lijekove koji sadržavaju 5 mg, odnosno 10 mg klormadinona kako bi se uzeo u obzir rizik od meningeoma.

Kako bi se dodatno pojasnila veza između klormadinonacetata ili nomegestrolacetata i rizika od meningeoma, francuska grupacija EPI -PHARE (Nguyen i dr. 2021.) provela je dva farmakoepidemiološka ispitivanja na temelju podataka SNDS-a (fran. *Système national des données de santé* – francuski nacionalni zdravstveni sustav). Rezultati upućuju na povećani rizik od meningeoma ovisno o dozi i trajanju liječenja nomegestrolacetatom ili klormadinonacetatom.

Stoga je dana 22. rujna 2021. francusko nacionalno nadležno tijelo (fran. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM)) pokrenulo postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EC, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražilo procjenu učinka prethodno navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže nomegestrolacetat i lijekove koji sadrže klormadinonacetat te izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili oduzeti.

PRAC je 7. srpnja 2022. donio preporuku koju je zatim razmatrao Odbor za lijekove za humanu uporabu u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Djelotvornost klormadinonacetata ili nomegestrolacetata, također u kombinaciji s etinilestradiolom ili estradiolom, u odobrenim indikacijama, procijenjena je u trenutku odobrenja putem centralnih i nacionalnih postupaka za stavljanje lijeka u promet te se smatra utvrđenom.

Zahvaljujući dvama nedavnim kohortnim ispitivanjima koja su proveli Nguyen i dr. (2021.), čiji je cilj bio ocijeniti stvarni učinak produljene primjene CMA-a ili NOMAC-a na rizik od meningeoma u žena, trenutačnim saznanjima dodaju se dobro definirani, strukturirani, dugoročni podatci na temelju administrativnih zdravstvenih podataka dobivenih od SNDS-a (*Système National des Données de Santé*), koji obuhvaćaju oko 99 % francuskog stanovništva. Rezultati su pokazali povećani rizik od intrakranijalnog meningeoma nakon izlaganja CMA-u ili NOMAC-u u bolesnika koji su primili velike kumulativne doze i s duljim trajanjem izloženosti, s mogućim smanjenjem nakon prestanka primjene CMA-a ili NOMAC-a. Jačina povezanosti, snažni učinci ovisni o dozi i smanjenje rizika opaženo nakon prekida liječenja u trajanju od najmanje godinu dana podupiru povezanost između izloženosti CMA-u/NOMAC-u i povećanog rizika od meningeoma.

Analiza slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet također upućuje na povećani rizik od meningeoma tijekom dugoročne primjene lijekova u visokim dozama (5-10 mg CMA-a i 3,75-5 mg NOMAC-a) za različite indikacije. U slučaju CMA-a većina prijavljenih slučajeva odnosi se na primjenu lijeka u indikaciji endometrioze. U slučaju NOMAC-a najveći broj slučajeva prijavljen je u kontekstu uporabe izvan odobrene indikacije (kontracepcija i endometrioza), nakon čega slijede izvješća o odobrenom liječenju leiomioma maternice i obilnog menstrualnog krvarenja.

Osim toga, u okviru analize slučajeva meningeoma prijavljenih kod primjene lijekova koji sadržavaju CMA ili NOMAC u sustavu EudraVigilance (EV) prikupljeno je 359 izvješća o slučajevima s lijekovima koji sadržavaju CMA i 461 izvješće o slučaju s lijekovima koji sadržavaju NOMAC, pri čemu su u gotovo svim slučajevima bolesnici bili žene, od kojih je većina bila u dobi od 40 do 60 godina. Izvješća o slučajevima uglavnom su potjecala iz Francuske, a 2019. zabilježeno je snažno povećanje. Prikupljeno je samo nekoliko izvješća o slučajevima s kombiniranim lijekovima s niskom dozom lijeka NOMAC, kao što je Zoely.

Lijekovi koji sadržavaju niske doze CMA-a (1 – 2 mg) ili niske doze NOMAC-a (2,5 mg)

Rizik od meningeoma pri primjeni CMA-a ili NOMAC-a prethodno je prepoznat i trenutačno se odražava u informacijama o lijeku na sljedeći način:

- Lijekovi koji sadrže CMA u niskoj dozi kao monoterapija: kontraindikacija u bolesnika s meningeomom ili bolesnika koji u povijesti bolesti imaju meningeom.
- Kombinirani lijekovi s niskom dozom NOMAC-a: kontraindikacija za bolesnike s meningeomom ili bolesnike koji u povijesti bolesti imaju meningeom i upozorenje o riziku od meningeoma.

Iako se u okviru preispitivanja nije mogao utvrditi povećani rizik, osobito u vezi s primjenom lijekova s niskim dozama, napominje se da postoje situacije u kojima bolesnici mogu biti izloženi lijekovima s niskim dozama tijekom duljeg vremenskog razdoblja te se stoga rizik od meningeoma povezan s lijekovima s niskim dozama smatra potencijalno važnim rizikom. Budući da se rizik povećava s povećanjem kumulativne doze, PRAC je smatrao da bi se upozorenje o tom riziku trebalo uključiti u informacije o lijeku za lijekove s niskom dozom CMA-a (1 – 2 mg) ili NOMAC-a (2,5 mg) te da bi primjena tih lijekova trebala biti kontraindicirana u bolesnika s meningeomom ili bolesnika koji u povijesti bolesti imaju meningeom. Treba napomenuti da su za neke lijekove, kao što je Zoely, kontraindikacije i upozorenje o riziku od meningeoma već navedeni u informacijama o lijeku; međutim, PRAC je preporučio dodatne izmjene prethodno dogovorenog teksta kako bi se obuhvatila trenutačna saznanja i kako bi bio u skladu sa skupinom. Osim toga, za lijekove koji sadrže CMA ili NOMAC u

niskim dozama potrebno je provesti ciljani upitnik za praćenje (ako još nije utvrđen) za slučajeve meningeoma kako bi se osigurala visokokvalitetna izvješća i olakšala procjena uzročnosti u budućnosti. PRAC je postigao dogovor o ključnim elementima tog ciljanog upitnika za praćenje.

Lijekovi koji sadržavaju visoku dozu CMA-a (5 – 10 mg) ili visoku dozu NOMAC-a (3,75 – 5 mg)

Iako je meningeom prijavljen samo kao rijetka pojava kod lijekova koji sadržavaju CMA, smatra se da je uzročno-posljedična veza između meningeoma i lijekova koji sadržavaju NOMAC ili CMA u visokim dozama utvrđena. Na temelju toga smatra se da se omjer koristi i rizika za mogućnosti liječenja lijekovima koji sadržavaju visoke doze CMA-a ili NOMAC-a treba ograničiti na situacije u kojima se druge intervencije smatraju neodgovarajućima, a liječenje treba ograničiti na najnižu učinkovitu dozu i najkraće trajanje. Osim toga, u informacije o lijeku treba dodati kontraindikaciju za bolesnike s meningeomom ili za bolesnike koji imaju meningeom u povijesti bolesti, kao i upozorenje da treba pratiti simptome meningeoma te da liječenje treba prekinuti ako se bolesniku dijagnosticira meningeom. Osim toga, PRAC je preporučio da se u informacijama o lijeku navedu informacije o rezultatima dvaju epidemioloških ispitivanja koja su proveli Nguyen i dr.

Tijekom ovog preispitivanja PRAC je razmotrio potrebu preporuke praćenja bolesnika MR-om prije liječenja CMA-om ili NOMAC-om te redovito tijekom liječenja CMA-om ili NOMAC-om. Međutim, s obzirom na opterećenje pojedinačnih bolesnika i vrlo velik broj MR-ova koje je potrebno provesti kako bi se dijagnosticirao jedan slučaj meningeoma u bolesnika bez ikakvih simptoma zbog niske incidencije meningeoma pri primjeni CMA-a/NOMAC-a, PRAC smatra da ta mjera ne bi bila razmjerna.

S obzirom na rezultate ispitivanja koja su proveli Nguyen i dr., zdravstvene radnike treba podsjetiti na upozorenje i kontraindikaciju rizika od meningeoma za sve lijekove putem pisma zdravstvenim radnicima (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) te ih treba obavijestiti o novim ograničenjima za primjenu lijekova koji sadržavaju CMA ili NOMAC u visokim dozama. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju zajednički distribuirati DHPC u svakoj državi članici. To pismo treba dostaviti endokrinolozima, ginekolozima, liječnicima opće prakse, znanstvenim udrugama i svim drugim relevantnim ciljnim skupinama koje će se dodatno definirati na nacionalnoj razini.

Konačno, PRAC je razmotrio potrebu za dodatnim aktivnostima u području farmakovigilancije kako bi se ocijenila učinkovitost predloženih mjera minimizacije rizika te je smatrao da svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju analizirati ponašanje osoba koje propisuju lijek i razinu njihove osviještenosti te ocijeniti učinkovitost novouvedenih mjera minimizacije rizika u budućim PSUR-ovima za pojedine djelatne tvari.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za sve lijekove koji sadrže klormadinonacetat i za sve lijekove koji sadrže nomegestrolacetat.
- PRAC je pregledao dostupne podatke o riziku od meningeoma tijekom ili nakon primjene lijekova koji sadrže klormadinonacetat ili nomegestrolacetat, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima, a osobito epidemiološka ispitivanja, uključujući ispitivanja francuskog Zavoda za zdravstveno osiguranje (CNAM), kao i izvješća o slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet te podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- PRAC je na temelju podataka zaključio da je apsolutni rizik od meningeoma uzrokovano liječenjem lijekovima koji sadrže klormadinonacetat ili nomegestrolacetat i dalje nizak.

Međutim, rizik se povećava povećanjem kumulativnih doza i trajanjem liječenja klormadinonacetatom ili nomegestrolacetatom. PRAC je također napomenuo da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida liječenja.

- PRAC je stoga preporučio da se liječenje lijekovima koji sadržavaju visoke doze klormadinonacetata (5 – 10 mg) ili nomegestrolacetata (3,75 – 5 mg) ograniči na situacije u kojima se alternativne terapije ili intervencije smatraju neodgovarajućima. Liječenje treba ograničiti na najnižu učinkovitu dozu i najkraće moguće trajanje. Nadalje, Odbor je preporučio da se ti lijekovi s visokim dozama kontraindiciraju u bolesnika s meningeomom ili u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju meningeom.
- PRAC je također zaključio da je, iako nije utvrđen povećani rizik od meningeoma nakon primjene lijekova koji sadržavaju niske doze klormadinonacetata ili nomegestrolacetata, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima, primijećeno da postoje situacije u kojima bolesnici mogu biti izloženi lijekovima s niskim dozama tijekom dugog vremenskog razdoblja. Budući da se rizik povećava s povećanjem kumulativnih doza klormadinonacetata ili nomegestrolacetata, Odbor je preporučio da se lijekovi koji sadržavaju niske doze klormadinonacetata (1-2 mg) ili nomegestrolacetata (2,5 mg) također kontraindiciraju u bolesnika s meningeomom ili bolesnika koji u povijesti bolesti imaju meningeom.
- Odbor je preporučio dodatna ažuriranja informacija o lijeku za lijekove koji sadržavaju klormadinonacetat i lijekove koji sadržavaju nomegestrolacetat kako bi se uzela u obzir trenutačna saznanja o riziku od meningeoma.
- Odbor je preporučio da svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet provedu ocjenu učinkovitosti novouvedenih mjera minimizacije rizika u budućim PSUR-ovima za predmetne djelatne tvari.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadržavaju klormadinonacetat i lijekove koji sadržavaju nomegestrolacetat ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu prethodno opisane izmjene u informacije o lijeku.

Kako bi zdravstveni radnici bili obaviješteni o prethodno navedenim preporukama, distribuirat će se pismo zdravstvenim radnicima (DHPC).

Odbor stoga preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju klormadinonacetat i lijekova koji sadržavaju nomegestrolacetat.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju nomegestrol i lijekova koji sadržavaju klormadinon i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

Stoga CHMP preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju nomegestrol i lijekova koji sadržavaju klormadinon.