

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A nomegesztrol-acetát (NOMAC) és a klórmadinon-acetát (CMA) olyan progesztin-származékok, amelyek antigonadotróp hatással rendelkeznek. Mindkét progesztinvegyület rendelkezik további antiösztrogén hatással, ugyanakkor antiandrogén hatással is. Antiandrogén aktivitásuk 30%-osnak (CMA) és 90%-osnak (NOMAC) bizonyult, szemben a ciproteron-acetáttal (CPA), amelyet antiandrogén hatású referencia progesztinvegyületként határoztak meg, mely 100%-os antiandrogén aktivitással rendelkezik kasztrált, androgénnel kezelt patkányok esetén (Kuhl 2005).

A nomegesztrol-acetát és a klórmadinon-acetát jóváhagyott javallatai monoterápia formájában, illetve ösztradiollal vagy etinil-ösztradiollal kombinálva a különböző hatáserekségekre vonatkozóan és a különböző országok között eltérőek. Általában véve nőgyógyászati és menstruációs zavarok, hormonpótló kezelés és alacsonyabb dózisban alkalmazva hormonális fogamzásgátlás céljára javallottak.

A meningeoma a meninxeken kialakuló ritka központi idegrendszeri tumor. Bár a meningeoma a legtöbb esetben jóindulatú daganat, intracranialis elhelyezkedésük súlyos és potenciálisan halálos következményekhez vezethet. A nőknél körülbelül kétszer nagyobb a kialakulásuk valószínűsége, mint a férfiak esetén, ami a nemi hormonok fizepatológiában betöltött szerepére utal.

2018 óta ismert a meningeoma kockázata a nomegesztrol-acetát alkalmazásával kapcsolatban. Ezt a kockázatot valóban tárgyalták a PSUSA-értékelés során (PSUSA/00002181/201801), amely a nomegesztrol monoterápia formájában tartalmazó készítményekre terjedt ki, és a kockázatot belefoglalták a kísérőiratokba. Időközben egyes kiadványok a meningeoma regressziójáról számoltak be a nomegesztrol elhagyása után, ami arra utal, hogy a gyógyszer hormonális/progesztin szerepet tölt be ezen tumorok növekedésében. Ezenfelül a kockázatot a nomegesztrol ösztradiollal való kombinációjának PSUSA általi értékelése során is megvitaták (PSUSA/00002182/201801), melynek eredményeképp módosították a kísérőiratokat, javasolva a meningeomák szoros monitorozását hormonpótló kezelésként történő alkalmazás esetén. A Zoely kísérőiratait úgy módosították, hogy tükrözze ezt a kockázatot.

A klórmadinon-acetátot tartalmazó gyógyszerek esetében 2019-ben Franciaországban a jelentett meningeomás esetek számának növekedését figyelték meg, és nemzeti szinten további kockázatminimalizáló intézkedéseket vezettek be, beleértve az összes, 5 mg és 10 mg klórmadinont tartalmazó készítmény kísérőiratainak módosítását a meningeoma kockázatának feltüntetése érdekében.

A klórmadinon-acetát, illetve a nomegesztrol-acetát és a meningeoma kockázata közötti kapcsolat további tisztázása érdekében a francia csoport, az EPI-PHARE (Nguyen és mtsai., 2021) két farmakoepidemiológiai vizsgálatot is lefolytatott az SNDS-ből (Système national des données de santé – francia nemzeti egészségügyi információs rendszer) származó adatok alapján. Az eredmények a meningeomák fokozott kockázatára utaltak a dózistól és a nomegesztrol-acetáttal vagy klórmadinon-acetáttal végzett kezelés időtartamától függően.

Ezért 2021. szeptember 22-én a francia illetékes nemzeti hatóság (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a nomegesztrol-acetátot és a klórmadinon-acetátot tartalmazó készítmények előny-kockázat profiljára nézve, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy az érintett forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2022. július 7-én a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A klórmadinon-acetát, illetve a nomegesztrol-acetát, valamint ezek etinil-ösztradiollal vagy ösztradiollal is kombinált formájának hatásosságát az engedélyezett javallatokban az engedélyezés időpontjában értékelték a központi és nemzeti forgalombahozatali engedélyek iránti kérelmekre irányuló eljárások során, és azt megalapozottnak tekintik.

A Nguyen és munkatársai (2021) által a közelmúltban végzett két kohorszvizsgálat célja az volt, hogy értékeljék a CMA vagy a NOMAC tartós alkalmazásának tényleges hatását a meningeoma kockázatára nőknél, az SNDS-ből (Système National des Données de Santé) származó adminisztratív egészségügyi adatokon alapuló, jól meghatározott, strukturált, hosszú távú, a francia populáció körülbelül 99%-ára kiterjedő adatokkal kiegészítve a jelenlegi ismereteket. Az eredmények az intracranialis meningeoma fokozott kockázatát mutatták a magas kumulatív dózissal és hosszabb expozíciós időtartammal járó CMA vagy NOMAC expozíciót követően, ami a CMA vagy NOMAC kezelés abbahagyását követően potenciálisan csökken. Az összefüggés erőssége, az erősen dóziszfüggő hatások és a kezelés legalább egy éven keresztül abbahagyása után megfigyelt kockázatcsökkenés alátámasztja a CMA/NOMAC expozíció és a meningeomák fokozott kockázata közötti összefüggést.

A forgalomba hozatal utáni esetek elemzése alapján különböző javallatokban a magas dózisu készítményekkel végzett hosszú távú alkalmazás során (CMA 5-10 mg és NOMAC 3,75-5 mg) is fokozott a meningeoma kockázata. A CMA esetében a legtöbb esetet a készítmény endometriózis javallatában történő alkalmazásával kapcsolatosan jelentették. A NOMAC esetében a legtöbb esetet indikáción túli alkalmazás (fogamzásgátlás és endometriózis) kapcsán jelentették, amit a méh leiomyoma és az erős menstruációs vérzés engedélyezett kezeléséhez köthető jelentések követtek.

Ezenfelül a CMA- vagy NOMAC-tartalmú gyógyszerek alkalmazására vonatkozóan jelentett meningeomás esetek EudraVigilance (EV) elemzése során CMA-tartalmú készítményekkel kapcsolatban 359 esetjelentést, NOMAC-tartalmú készítményekkel kapcsolatban pedig 461 esetjelentést találtak. Szinte minden eset nőknél következett be, a többségük 40 és 60 év közötti volt. Az esetjelentések főként Franciaországból származtak, ahol 2019-ben hirtelen növekedés volt tapasztalható. Csupán néhány esetjelentést találtak alacsony dózisu NOMAC kombinációs készítményekkel, például a Zoely-vel kapcsolatban.

Alacsony dózisu CMA-t (1-2 mg) vagy alacsony dózisu NOMAC-ot (2,5 mg) tartalmazó készítmények

A CMA vagy NOMAC alkalmazásával kapcsolatosan a meningeoma kockázatát korábban már felismerték, és ez jelenleg a kísérőiratokban a következőképpen tükröződik:

- Alacsony dózisu CMA monoterápiát tartalmazó készítmények: ellenjavallat meningeomában szenvedő vagy korábban meningeomában szenvedő betegek esetén.
- Alacsony dózisu NOMAC kombinációs készítmények: ellenjavallat a meningeomában szenvedő betegek esetén, illetve ha a kórelőzményben meningeoma szerepel, valamint figyelmeztetés a meningeoma kockázatára vonatkozóan.

Bár a felülvizsgálat részeként nem volt fokozott kockázat azonosítható, különösen az alacsony dózisu készítmények alkalmazásával kapcsolatban, meg kell jegyezni, hogy vannak olyan helyzetek, amikor a betegek hosszú ideig alacsony dózisu készítményeknek lehetnek kitéve, ezért az alacsony dózisu készítményekhez társuló meningeoma-kockázat potenciálisan jelentős kockázatnak tekinthető. Mivel a kockázat a kumulatív dózis növekedésével fokozódik, a PRAC úgy vélte, hogy az ezzel a kockázattal kapcsolatos figyelmeztetést fel kell tüntetni az alacsony dózisu CMA (1-2 mg) vagy NOMAC (2,5 mg) tartalmú készítmények kísérőirataiban, és ezeknek a készítményeknek az alkalmazása ellenjavallt kell legyen olyan betegeknél, akik jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedtek. Meg kell jegyezni,

hogyan egyes készítmények, például a Zoely esetében a meningeoma kockázatával kapcsolatos ellenjavallat és figyelmeztetés márszerepelt a kísérőiratokban, azonban a PRAC további módosításokat javasolt a korábban egyeztetett megfogalmazással kapcsolatban, hogy az tükrözze a jelenlegi ismereteket, és összhangban legyen az osztállyal. Ezenfelül az alacsony dózisú CMA-t vagy NOMAC-ot tartalmazó készítmények esetében célzott utánkövetési kérdőívet kell bevezetni (ha még nem vezettek be ilyet) a meningeomás esetekre vonatkozóan, így biztosítva a jó minőségű jelentéseket és megkönnyítve az okozati összefüggések jövőbeni értékelését. A PRAC egyetértett ennek a célzott utánkövetési kérdőívnek a kulcsfontosságú elemeivel.

Nagy dózisú CMA-t (5-10 mg) vagy nagy dózisú NOMAC-ot (3,75-5 mg) tartalmazó készítmények

Bár a meningeomát a CMA-tartalmú készítményekkel összefüggésben csak ritka eseményként jelentették, a meningeoma és a magas dózisú CMA- vagy magas dózisú NOMAC-tartalmú készítmények közötti ok-okozati kapcsolat megállapítottan tekinthető. Ennek alapján úgy vélik, hogy a magas dózist tartalmazó készítményekkel végzett kezelési lehetőségek előny-kockázat viszonyát olyan helyzetekre kell korlátozni, amikor más beavatkozásokat nem tartanak megfelelőnek, és a kezelést a legalacsonyabb hatásos dózissal és a legrövidebb időtartamra kell korlátozni. Ezenfelül a kísérőiratokba bele kell foglalni egy ellenjavallatot jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedő betegek vonatkozásában, valamint egy figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a meningeoma tüneteit figyelemmel kell kísérni, és a kezelést abba kell hagyni, ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak. A PRAC javasolta, hogy a Nguyen és mtsai. által elvégzett két epidemiológiai vizsgálat eredményeire vonatkozó információkat is foglalják bele a kísérőiratokba.

A jelen felülvizsgálat során a PRAC mérlegelte annak szükségességét, hogy javasolják-e a betegek MRI-vel történő rendszeres monitorozását a CMA-val vagy NOMAC-kal végzett kezelés előtt és közben. Figyelembe véve azonban az egyes betegek háruló terheit és az egyedi meningeomás esetek tünetmentes betegek esetén történő diagnosztizálásához szükséges MRI-vizsgálatok igen nagy számát, mivel a CMA/NOMAC alkalmazásával kapcsolatosan a meningeoma előfordulási gyakorisága alacsony, a PRAC úgy ítélte meg, hogy ez az intézkedés nem lenne arányos.

A Nguyen és mtsai. által lefolytatott vizsgálatok eredményeinek fényében az egészségügyi szakemberek figyelmét egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen kommunikáció (DHPC) útján kell felhívni a meningeoma kockázatára vonatkozó figyelmeztetésre és ellenjavallatra minden készítmény esetében, valamint tájékoztatni kell őket a magas dózisú CMA- vagy NOMAC-tartalmú készítmények alkalmazására vonatkozó új korlátozásokról. A DHPC-t a forgalombahozatali engedély jogosultjainak közösen kell terjeszteniük minden tagállamban. Ezt a kommunikációt endokrinológusok, nőgyógyászok, háziorvosok, tudós társaságok és bármely más, nemzeti szinten pontosabban meghatározandó releváns célcsoportok között kell terjeszteni.

Végül a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése érdekében a PRAC megvizsgálta a további farmakovigilanciái tevékenységek szükségességét, és azon a véleményen volt, hogy a forgalombahozatali engedély valamennyi jogosultjának elemeznie kell a felírási magatartást és a felíró orvosok tudatosságát, valamint értékelniük kell az újonnan bevezetett RMM-ek hatékonyságát a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben az adott hatóanyagok vonatkozásában.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette az összes klórmadinon-acetát tartalmú készítményre és nomegesztrol-acetát tartalmú készítményre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a klórmadinon-acetát vagy a nomegesztrol-acetát tartalmú gyógyszerek önmagukban vagy kombinációban történő alkalmazása során vagy azt követően fellépő meningeoma kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat, különösen az epidemiológiai vizsgálatokat, beleértve a francia egészségbiztosítási rendszer (CNAM) vizsgálatait, valamint a forgalomba hozatalt követő esetjelentéseket és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat.
- Az adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klórmadinon-acetát vagy nomegesztrol-acetát tartalmú készítményekkel végzett kezelés okozta meningeoma abszolút kockázata továbbra is alacsony. A kockázat azonban nő a klórmadinon vagy a nomegesztrol-acetát kumulatív dózisának és a kezelés időtartamának növekedésével. A PRAC azt is megjegyezte, hogy a kezelés abbahagyása után csökkenhet a meningeoma kockázata.
- A PRAC ezért azt javasolta, hogy a nagy dózisú klórmadinon-acetátot (5-10 mg) vagy nomegesztrol-acetátot (3,75-5 mg) tartalmazó készítményekkel végzett kezelést olyan helyzetekre korlátozzák, amikor az alternatív kezeléseket vagy beavatkozásokat nem tartják megfelelőnek. A kezelést a legalacsonyabb hatásos dózissal és a legrövidebb időtartamra kell korlátozni. Továbbá a bizottság azt javasolta, hogy ezek a nagy dózisú készítmények legyenek ellenjavalltak azoknál a betegeknél, akik jelenleg meningeomában szenvedtek vagy kórképükben meningeoma szerepel.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy bár az alacsony dózisú klórmadinon-acetát vagy nomegesztrol-acetát tartalmú gyógyszerek önmagukban vagy kombinációban történő alkalmazását követően külön nem azonosítottak meningeomára vonatkozó fokozott kockázatot, de megállapították, hogy vannak olyan helyzetek, amikor a betegek hosszú ideig ki lehetnek téve alacsony dózisú készítményeknek. Mivel a kockázat a klórmadinon-acetát vagy a nomegesztrol-acetát kumulatív dózisainak növekedésével fokozódik, a bizottság azt javasolta, hogy az alacsony dózisú klórmadinon-acetát (1-2 mg) vagy nomegesztrol-acetát (2,5 mg) tartalmú készítmények szintén legyenek ellenjavalltak a jelenleg vagy korábban meningeomában szenvedő betegeknél.
- A bizottság javasolta a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények kísérőiratainak további módosítását, hogy azok tükrözzék a meningeoma kockázatával kapcsolatos jelenlegi ismereteket.
- A bizottság azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedélyek valamennyi jogosultja értékelje az adott hatóanyagokra vonatkozó, soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben az újonnan bevezetett kockázatkezelési intézkedések hatékonyságát.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

Egy közvetlen egészségügyi szakembereknek szóló kommunikációt (DHPC)-t adnak ki az egészségügyi szakembereknek a fenti ajánlásokra vonatkozó tájékoztatása érdekében.

A bizottság a fentiek alapján a klórmadinon-acetát tartalmú készítmények és a nomegesztrol-acetát tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyei feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a nomegesztrol tartalmú gyógyszerek és a klórmadinon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a nomegesztrol tartalmú gyógyszerek és a klórmadinon tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.