

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nomegestrola acetāts (*NOMAC*) un hlormadinona acetāts (*CMA*) ir progestīna atvasinājumi ar antigonadotropu iedarbību. Abiem progestīniem piemīt papildu antiestrogēna, kā arī antiandrogēna aktivitāte. Ir pierādīts, ka antiandrogēnā aktivitāte ir 30 % (*CMA*) un 90 % (*NOMAC*) salīdzinājumā ar ciproterona acetātu (*CPA*), ko noteica kā atsauces antiandrogēnu progestīnu ar 100 % antiandrogēnu aktivitāti kastrētām, ar androgēniem ārstētām žurkām (*Kuhl, 2005*).

Apstiprinātās indikācijas nomegestrola acetāta un hlormadinona acetāta lietošanai monoterapijā vai kombinācijā ar estradiolu vai etinilestradiolu atšķiras starp dažādiem stipriem un starp dažādām valstīm. Kopumā tās ir indicētas ginekoloģisku un menstruālu traucējumu ārstēšanai, hormonu aizstājterapijai un mazākās devās kā hormonālā kontracepcija.

Meningioma ir reti sastopams smadzeņu audzējs, kas veidojas uz galvas un muguras smadzeņu apvalkiem. Lai gan lielākā daļa meningiomu ir labdabīgi audzēji, to intrakraniālā lokalizācija var izraisīt nopietnas un potenciāli letālas sekas. Varbūtība, ka tas attīstās sievietēm, ir aptuveni divas reizes lielāka nekā vīriešiem, un tas liecina par dzimumhormonu nozīmi fizioloģijā.

Meningiomas risks saistībā ar nomegestrola acetāta lietošanu ir zināms kopš 2018. gada. Šo risku pēc tam apsprieda *PSUSA* novērtējumā (*PSUSA/00002181/201801*), kas attiecas uz nomegestrola monoterapiju saturošām zālēm un ko pievienoja zāļu aprakstam. Tajā pašā laikā dažās publikācijās ir ziņots par meningiomas regresijas gadījumiem pēc nomegestrola lietošanas pārtraukšanas, norādot uz zāļu hormonālo/progestīna funkciju šo audzēju augšanā. Turklāt risks tika apspriests *PSUSA*, novērtējot nomegestrolu kombinācijā ar estradiolu (*PSUSA/00002182/201801*), kā rezultātā tika veiktas izmaiņas zāļu aprakstā, lai ieteiktu rūpīgi uzraudzīt meningiomas, lietojot zāles kā hormonu aizstājterapiju (*HAT*). Lai atspoguļotu šo risku, tika grozīts *Zoely* zāļu apraksts.

Attiecībā uz hlormadinona acetātu saturošām zālēm 2019. gadā Francijā tika novērota meningiomu ziņojumu skaita palielināšanās un valsts līmenī tika īstenoti turpmāki riska mazināšanas pasākumi (*RMP*), tostarp zāļu apraksta grozījumi visām hlormadinonu 5 un 10 mg saturošajām zālēm, lai atspoguļotu meningiomas risku.

Lai sīkāk izskaidrotu saistību starp hlormadinona acetātu vai nomegestrola acetātu un meningiomas risku, Francijas grupa *EPI-PHARE* (*Nguyen et al. 2021*) veica divus farmakoepidemioloģiskus pētījumus, pamatojoties uz *SNDS* (*Système national des données de santé - French National Health Data System*) datiem. Rezultāti liecināja par paaugstinātu meningiomu risku atkarībā no devas un ārstēšanas ilguma ar nomegestrola acetātu vai hlormadinona acetātu.

Tāpēc Francijas valsts kompetentā iestāde (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM*) 2021. gada 22. septembrī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un lūdza *PRAC* novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz nomegestrola acetātu saturošu zāļu un hlormadinonu acetātu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC 2022. gada 7. jūlijā izsniedza ieteikumus, ko *CHMP* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Hlormadinona acetāta vai nomegestrola acetāta efektivitāte, arī kombinācijā ar etinilestradiolu vai estradiolu, šo zāļu reģistrētajās indikācijās atļaujas piešķiršanas laikā ir novērtēta centrālajās un valstu reģistrācijas apliecības pieteikumu procedūrās, un tiek uzskatīts, ka tā ir noteikta.

Divi nesenie kohortas pētījumi, ko veicis *Nguyen et al.* (2021), lai izvērtētu *CMA* vai *NOMAC* ilgstošas lietošanas ietekmi uz meningiomas risku sievietēm, papildina pašreizējās zināšanas ar precīzi definētiem, strukturētiem ilgtermiņa datiem, kuru pamatā ir *SNDS (Système National des Données de Santé)* administratīvie veselības dati, kas aptver aptuveni 99 % Francijas iedzīvotāju. Rezultāti liecināja par palielinātu intrakraniālas meningiomas risku pēc *CMA* vai *NOMAC* iedarbības ar lielu kumulatīvo devu un ilgāku iedarbības ilgumu, kā arī iespējamu riska samazināšanos pēc *CMA* vai *NOMAC* lietošanas pārtraukšanas. Saistības stiprums, spēcīgā no devas atkarīgā ietekme un riska samazinājums, kas novērots pēc vismaz vienu gadu ilgas ārstēšanas pārtraukšanas, apstiprina saistību starp *CMA/NOMAC* iedarbību un paaugstinātu meningiomas risku.

Pēc reģistrācijas gadījumu analīze norāda arī uz paaugstinātu meningiomas risku, lietojot ilgstoši kopā ar lielām zāļu (*CMA* 5–10 mg un *NOMAC* 3,75–5 mg) devām dažādām indikācijām. *CMA* gadījumā lielākā daļa ziņoto gadījumu attiecas uz zāļu lietošanu endometriozes indikācijā. *NOMAC* gadījumā vislielākais skaits gadījumu tika ziņots ārpusindikāciju ordinēšanas (kontracepcijas un endometriozes) kontekstā, kam sekoja ziņojumi par dzemdes leiomiomas un smagas menstruālās asiņošanas apstiprinātu ārstēšanu.

Turklāt *EudraVigilance* analīzē par meningiomas gadījumiem, par kuriem ziņots ar *CMA* vai *NOMAC* saturošām zālēm, tika izgūti 359 gadījumu ziņojumi ar *CMA* saturošām zālēm un 461 gadījuma ziņojums ar *NOMAC* saturošām zālēm, un gandrīz visi gadījumi attiecās uz sievietēm, no kurām lielākā daļa bija vecumā no 40 līdz 60 gadiem. Gadījumu ziņojumi galvenokārt bija no Francijas ar strauju pieaugumu 2019. gadā. Tika izgūti tikai daži ziņojumi par *NOMAC* kombinēto zāļu, piemēram, *Zoely*, zemo devu lietošanas gadījumiem.

Zemas devas *CMA* (1–2 mg) vai zemas devas *NOMAC* (2,5 mg) saturošas zāles

Meningiomas risks saistībā ar *CMA* vai *NOMAC* lietošanu ir iepriekš atzīts un pašlaik tiek atspoguļots zāļu aprakstā šādi:

- zemas devas *CMA* monoterapijas zāles: kontrindikācija pacientiem ar meningiomas vai meningiomas anamnēzē;
- zemas devas *NOMAC* kombinētās zāles: kontrindikācija pacientiem ar meningiomas vai meningiomas anamnēzē un brīdinājums par meningiomas risku.

Lai gan pārskatīšanas ietvaros nevarēja konstatēt paaugstinātu risku, kas īpaši saistīts ar zemas devas zāļu lietošanu, tiek norādīts, ka ir situācijas, kurās uz pacientiem var ilgstoši iedarboties zemas devas zāles, un tāpēc ar mazas devas zālēm saistītais meningiomas risks tiek uzskatīts par potenciāli nozīmīgu risku. Tā kā risks pieaug, palielinoties kumulatīvajai devai, *PRAC* uzskatīja, ka zāļu aprakstā ir jāatspoguļo brīdinājums par šo risku zemas devas *CMA* (1–2 mg) vai *NOMAC* (2,5 mg) saturošām zālēm un ka šo zāļu lietošana ir jākontrindicē pacientiem ar meningiomas vai meningiomas anamnēzē. Jāpiezīmē, ka attiecībā uz dažām zālēm, piemēram, *Zoely*, zāļu aprakstā jau bija iekļauta kontrindikācija un brīdinājums par meningiomas risku, tomēr *PRAC* ieteica veikt papildu grozījumus iepriekš apstiprinātajā formulējumā, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas un nodrošinātu atbilstību zāļu klasei. Turklāt zemas devas *CMA* vai *NOMAC* saturošām zālēm ir jāievieš mērķorientēta apsekošanas anketa (ja tā vēl nav izveidota) meningiomas gadījumiem, lai nodrošinātu augstas kvalitātes ziņojumus un atvieglotu cēloņsakarības novērtēšanu nākotnē. *PRAC* vienojās par galvenajiem elementiem šajā mērķorientētajā apsekošanas anketā.

Zāles, kas satur lielu *CMA* devu (5–10 mg) vai lielu *NOMAC* devu (3,75–5 mg)

Lai gan ir tikai ziņas par meningiomu kā retu saslimšanu, kuras ārstēšanai lieto *CMA* saturošas zāles, uzskata, ka ir pierādīta cēloņsakarība starp meningiomu un lielu devu *CMA* vai *NOMAC* saturošām zālēm. Pamatojoties uz to, uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ārstēšanas iespējām ar lielu devu saturošām zālēm ir jāierobežo līdz situācijām, kad citas intervences tiek uzskatītas par nepiemērotām, un ārstēšana ir jāierobežo līdz mazākajai efektīvajai devai un īsākajam ārstēšanas ilgumam. Zāļu aprakstā ir jāpievieno arī kontrindikācija pacientiem ar meningiomu vai meningiomu anamnēzē, kā arī brīdinājums, ka meningiomas simptomi ir jānovēro un ka ārstēšana ir jāpārtrauc, ja pacientam ir diagnosticēta meningioma. Turklāt *PRAC* ieteica zāļu aprakstā atspoguļot informāciju par divu epidemioloģisko pētījumu rezultātiem, ko veicis *Nguyen et al.*

Šis pārskatīšanas laikā *PRAC* apsvēra vajadzību ieteikt pacientiem veikt novērošanu ar *MRA* pirms *CMA* vai *NOMAC* terapijas un regulāri tās laikā. Tomēr, ņemot vērā apgrūtinājumu individuāliem pacientiem un ļoti lielo *MRA* skaitu, kas jāveic, lai diagnosticētu atsevišķu meningiomas gadījumu pacientam bez jebkādiem simptomiem, jo meningiomas gadījumi saistībā ar *CMA/NOMAC* lietošanu ir reti sastopami, *PRAC* uzskatīja, ka šis pasākums nebūtu samērīgs.

Ņemot vērā *Nguyen et al.* pētījumu rezultātus, veselības aprūpes speciālistiem jāatgādina tiešā veselības aprūpes speciālista paziņojumā (*DHPC*) par brīdinājumu un kontrindikāciju attiecībā uz meningiomas risku visām zālēm un jābūt informētiem par jaunajiem ierobežojumiem attiecībā uz lielas devas *CMA* vai *NOMAC* saturošu zāļu lietošanu. Reģistrācijas apliecību īpašniekiem katrā dalībvalstī ir kopīgi jāizplata tieši paziņojumi veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*). Šis paziņojums ir jāizplata endokrinologiem, ginekologiem, ģimenes ārstiem, izglītotām sabiedrībām un jebkurām citām attiecīgām mērķa grupām, kuras ir sīkāk jādefinē valsts līmenī.

Visbeidzot *PRAC* ņēma vērā nepieciešamību pēc papildu farmakovigilances pasākumiem, lai novērtētu ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, un uzskatīja, ka visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāanalizē zāļu izrakstītāju uzvedība un informētība un jānovērtē jauno ieviesto RMP efektivitāte turpmākajos PADZ par attiecīgajām aktīvajām vielām.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 31. pantu veikto procedūru visām hlormadinona acetātu saturošām zālēm un nomegestrola acetātu saturošām zālēm.
- *PRAC* pārskatīja pieejamos datus par meningiomas risku tādu zāļu lietošanas laikā vai pēc lietošanas, kas satur hlormadinona acetātu vai nomegestrola acetātu, atsevišķi vai kombinācijā, jo īpaši epidemioloģiskos pētījumus, tostarp Francijas veselības apdrošināšanas (*CNAM*) pētījumus, kā arī pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumus un reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus.
- Pamatojoties uz šiem datiem, *PRAC* secināja, ka absolūtais meningiomas risks, ko rada ārstēšana ar hlormadinona acetātu vai nomegestrola acetātu saturošām zālēm, joprojām ir zems. Tomēr risks paaugstinās, palielinoties hlormadinona vai nomegestrola acetāta kumulatīvajai devai un terapijas ilgumam. *PRAC* arī norādīja, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas meningiomas risks var samazināties.
- Tādēļ *PRAC* ieteica ārstēšanu ar zālēm, kas satur lielas hlormadinona acetāta (5–10 mg) vai nomegestrola acetāta (3,75–5 mg) devas, ierobežot līdz situācijām, kad alternatīvas terapijas vai intervences pasākumi tiek uzskatīti par neatbilstošiem. Ārstēšana ir jāierobežo līdz

mazākajai efektīvajai devai un īsākajam ārstēšanas ilgumam. Turklāt Komiteja ieteica, ka šīs lielās devas zāles ir kontrindicētas pacientiem ar meningiomu vai meningiomu anamnēzē.

- *PRAC* arī secināja, ka, lai gan pēc nelielas hlormadinona acetāta vai nomegestrola acetāta saturošu zāļu devas lietošanas atsevišķi vai kombinācijā nav īpaši konstatēts paaugstināts meningiomas risks, ir jāņem vērā arī situācijas, kad uz pacientiem ilgā laika periodā var iedarboties zemas devas zāles. Tā kā risks pieaug, palielinoties hlormadinona acetāta vai nomegestrola acetāta kumulatīvajai devai, Komiteja ieteica, ka ir jākontrindicē arī zemas hlormadinona acetāta (1–2 mg) vai nomegestrola acetāta (2,5 mg) saturošas zāles pacientiem ar meningiomu vai meningiomu anamnēzē.
- Komiteja ieteica veikt turpmākus atjauninājumus hlormadinona acetātu saturošu zāļu un nomegestrola acetātu saturošu zāļu aprakstā, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas par meningiomas risku.
- Komiteja ieteica visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem izvērtēt jaunieviesto RMP efektivitāti turpmākajos PADZ par attiecīgajām aktīvajām vielām.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* secināja, ka hlormadinona acetātu saturošu zāļu un nomegestrola acetātu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas iepriekš aprakstītās izmaiņas zāļu aprakstā.

Tiks izplatīts tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) ar iepriekšminētajiem ieteikumiem.

Tāpēc Komiteja iesaka veikt izmaiņas hlormadinona acetātu saturošu zāļu un nomegestrola acetātu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Līdz ar to *CHMP* uzskata, ka nomegestrolu saturošo zāļu un hlormadinonu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu aprakstā un tiek ievēroti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas nomegestrolu saturošo zāļu un hlormadinonu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.