

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Nomegestrol acetate (NOMAC) u chlormadinone acetate (CMA) it-tnejn huma derivattivi tal-proġestini b'effetti anti-gonadotropiċi. Iż-żewġ proġestini għandhom attività antiestroġenika addizzjonali iżda wkoll attività antiandroġenika. L-attività antiandroġenika tagħhom intweriet li hija 30 % (CMA) u 90 % (NOMAC) meta mqabbla ma' cyproterone acetate (CPA) li kien stabbilit bħala l-proġestin antiandroġeniku ta' referenza b'attività antiandroġenika ta' 100 % f'firien ikkastrati u kkurati bl-androġenu (Kuhl 2005).

L-indikazzjonijiet approvati għall-nomegestrol acetate u l-chlormadinone acetate fil-monoterapija jew flimkien mal-estradiol jew l-ethinylestradiol iwarjaw bejn il-qawwiet differenti u bejn il-pajjiżi differenti. B'mod ġenerali, dawn huma indikati għal disturbi ġinekoloġiċi u mestruwali, għat-terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u, b'dożi aktar baxxi, bħala kontraċezzjoni ormonali.

Il-meningjoma huwa tumor rari fil-moħħ li jiffirma mill-meningi. Għalkemm il-biċċa l-kbira tal-meningjomi huma tumuri beninni, il-pożizzjoni intrakranjali tagħhom tista' twassal għal konsegwenzi serji u potenzjalment letali. In-nisa huma bejn wiehied u ieħor darbtejn aktar probabbli li jiżviluppaw mill-irġiel, u dan jissuġġerixxi rwol tal-ormoni sesswali fil-fizjopatoloġija.

Ir-riskju ta' meningjoma assoċjat mal-użu tan-nomegestrol acetate ilu magħruf sa mill-2018. Fil-fatt, dan ir-riskju mbagħad ġie diskuss waqt il-valutazzjoni tal-PSUSA (PSUSA/00002181/201801) li tkopri prodotti li fihom monoterapija bin-nomegestrol u li ġiet miżjuda mal-informazzjoni dwar il-prodott (PI). Sadanittant, xi pubblikazzjonijiet irrapportaw rapporti tal-każijiet ta' rigressjoni tal-meningjoma wara t-twaqqif tan-nomegestrol, li jissuġġerixxi rwol ormonali/proġestin tal-medicina fit-tkabbir ta' dawn it-tumuri. Barra minn hekk, ir-riskju ġie diskuss waqt il-valutazzjoni tal-PSUSA tan-nomegestrol flimkien mal-estradiol (PSUSA/00002182/201801) li jwassal għal bidliet fil-PI sabiex jiġi rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-meningjomi meta jintużaw bħala terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (HRT). Il-PI ta' Zoely ġie emendat biex jirrifletti dan ir-riskju.

Għall-prodotti mediċinali li fihom il-chlormadinone acetate, ġiet osservata żieda fir-rapporti tal-każijiet ta' meningjomi fi Franza fl-2019 u aktar attivitajiet tal-imminizzar tar-riskju (RMMs) ġew implimentati fil-livell nazzjonali, inkluż emendi fil-PI tal-prodotti kollha li fihom il-chlormadinone 5 u 10mg biex jirriflettu r-riskju ta' meningjoma.

Sabiex tiġi ċċarata aktar ir-relazzjoni bejn il-chlormadinone acetate jew in-nomegestrol acetate u r-riskju ta' meningjoma, saru żewġ studji farmakoepidemjoloġiċi mill-grupp Franciż, EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), abbażi ta' *data* mill-SNDS (Système national des données de santé - Sistema ta' *Data* dwar is-Saħħa Nazzjonali Franciża). Ir-riżultati ssuġġerew żieda fir-riskju ta' meningjomi skont id-doża u t-tul tal-kura bin-nomegestrol acetate jew bil-chlormadinone acetate.

Fit-22 ta' Settembru 2021, l-awtorità nazzjonali kompetenti Franciża (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) għalhekk tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/EC li jirriżulta minn *data* dwar il-farmakoviġilanza, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom in-nomegestrol acetate u prodotti li fihom il-chlormadinone acetate u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fis-7 ta' Lulju 2022 li mbagħad ġiet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

L-effikaċja tal-chlormadinone acetate jew in-nomegestrol acetate, anki flimkien mal-ethinylestradiol jew l-estradiol, fl-indikazzjonijiet awtorizzati tagħhom, ġiet ivvalutata fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni fi proċeduri tal-MAA ċentrali u nazzjonali, u hija kkunsidrata li hija stabbilita.

Iż-żewġ studji ta' koorti reċenti minn Nguyen et al. (2021), li għandhom l-għan li jevalwaw l-impatt fil-ħajja reali tal-użu fit-tul ta' CMA jew NOMAC għar-riskju ta' meningjoma fin-nisa, iżidu mal-għarfien attwali *data* definita sew, strutturata u fit-tul ibbażata fuq *data* amministrattiva tas-saħħa mill-SNDS (Système National des Données de Santé), li tkopri madwar 99 % tal-popolazzjoni Franciża. Ir-riżultati wrew żieda fir-riskju ta' meningjoma intrakranjali wara esponiment għas-CMA jew NOMAC b'doża kumulattiva għolja u tul ta' esponiment itwal, bi tnaqqis potenzjali wara t-twaqqif ta' CMA jew NOMAC. Il-qawwa tal-assoċjazzjoni, l-effetti qawwija dipendenti fuq id-doża u t-tnaqqis tar-riskju osservati wara t-twaqqif tal-kura ta' mill-inqas sena jappoġġjaw l-assoċjazzjoni bejn l-esponiment ta' CMA/NOMAC u riskju miżjud ta' meningjomi.

L-analiżi tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq tindika wkoll żieda fir-riskju ta' meningjoma waqt l-użu fit-tul ta' prodotti b'doża għolja (CMA 5-10 mg u NOMAC 3.75-5 mg) għalindikazzjonijiet differenti. Għas-CMA, ħafna mill-każijiet irrapportati jirreferu għall-użu tal-prodott fl-indikazzjoni tal-endometrijozi. Għan-NOMAC, l-ogħla numru ta' każijiet ġew irrapportati fil-kuntest ta' użu mhux skont it-tikketta (kontraċezzjoni u endometrijozi) segwit minn rapporti fil-kura awtorizzata tal-lejomijoma tal-utru u ta' fsada mestruwali qawwija.

Barra minn hekk, analiżi ta' EudraVigilance (EV) ta' każijiet ta' meningjoma rrappurtati b'CMA jew prodotti mediċinali li fihom NOMAC kisbet 359 rapport tal-każijiet bi prodotti li fihom CMA u 461 rapport tal-każijiet bi prodotti li fihom NOMAC, kważi kollha fin-nisa, il-biċċa l-kbira tagħhom għandhom bejn l-40 u s-60 sena. Ir-rapporti tal-każijiet kienu prinċipalment ġejjin minn Franza b'żieda qawwija fl-2019. Ġew irkuprati biss ftit rapporti tal-każijiet bil-prodotti ta' kombinazzjoni ta' doża baxxa ta' NOMAC bħal Zoely.

Prodotti li fihom doża baxxa ta' CMA (1-2 mg) jew doża baxxa ta' NOMAC (2.5 mg)

Ir-riskju ta' meningjoma bl-użu ta' CMA jew ta' NOMAC ġie rikonossut preċedentement u attwalment huwa rifless fil-PI kif ġej:

- Prodotti ta' doża baxxa li fihom monoterapija b'CMA: kontraindikazzjoni f'pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma.
- Prodotti ta' kombinazzjoni ta' doża baxxa ta' NOMAC: kontraindikazzjoni f'pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma u twissija dwar ir-riskju ta' meningjoma.

Filwaqt li, bħala parti mir-reviżjoni, ma seta' jiġi identifikat l-ebda riskju miżjud speċifikament b'rabta mal-użu ta' prodotti b'doża baxxa, huwa nnotat li hemm sitwazzjonijiet fejn il-pazjenti jistgħu jkunu esposti għal prodotti b'doża baxxa għal perjodu twil ta' żmien u għalhekk, ir-riskju ta' meningjoma assoċjat ma' prodotti b'doża baxxa huwa kkunsidrat bħala riskju potenzjali importanti. Hekk kif ir-riskju jiżdied b'doża kumulattiva li dejjem tiżdied, il-PRAC ikkunsidra li twissija dwar dan ir-riskju għandha tkun riflessa fil-PI ta' prodotti li fihom doża baxxa ta' CMA (1- 2 mg) jew ta' NOMAC (2.5 mg), u li l-użu ta' dawn il-prodotti għandu jkun kontraindikat f'pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma. Għandu jiġi nnotat li għal xi prodotti, eż. Zoely, kontraindikazzjoni u twissija dwar ir-riskju ta' meningjoma kienu diġà riflessi fil-PI, madankollu, il-PRAC irrakkomanda aktar emendi għall-formulazzjoni maqbula minn qabel biex jirriflettu l-għarfien attwali u jkunu konformi mal-klassi. Barra minn hekk, għal prodotti li fihom doża baxxa ta' CMA jew ta' NOMAC, għandu jiġi implimentat kwestjonarju ta' segwitu mmirat (jekk għadu mhux stabbilit) għal każijiet ta' meningjomi, biex jiġu

żgurati rapporti ta' kwalità għolja u tiġi ffaċilitata valutazzjoni tal-kawżalità fil-futur. Il-PRAC qabel dwar l-elementi ewlenin għal dan il-kwestjonarju ta' segwitu mmirat.

Prodotti li fihom doża għolja ta' CMA (5-10 mg) jew doża għolja ta' NOMAC (3.75-5 mg)

Għalkemm meningjoma giet irrapportata biss bħala avveniment rari bi prodotti li fihom is-CMA, ir-relazzjoni kawżali bejn meningjoma u prodotti li fihom is-CMA ta' doża għolja jew in-NOMAC ta' doża għolja hija kkunsidrata stabbilita. Abbażi ta' dan, huwa kkunsidrat li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal għażliet ta' kura bi prodotti li fihom doża għolja għandu jkun ristrett għal sitwazzjonijiet fejn interventi oħrajn jitqiesu mhux xierqa, u l-kura għandha tkun ristretta għad-doża effettiva l-aktar baxxa u bl-iqsar durata. Barra minn hekk, mal-PI għandha tiżdied kontraindikazzjoni fil-pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma, kif ukoll twissija li s-sintomi ta' meningjoma għandhom jiġu mmonitorjati u li l-kura għandha titwaqqaf jekk pazjent jiġi dijanjostikat b'meningjoma. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li informazzjoni dwar ir-riżultati taż-żewġ studji epidemjoloġiċi minn Nguyen et al. għandha tkun riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Matul ir-reviżjoni attwali, il-PRAC ikkunsidra l-htieġa li jirrakkomanda monitoraġġ bl-MRI tal-pazjenti qabel u regolarment matul il-kura b'CMA jew NOMAC. Madankollu, fid-dawl tal-piż fuq il-pazjenti individwali u l-għadd kbir ħafna ta' MRIs li għandhom isiru biex issir dijanjożi ta' każ wiehed ta' meningjoma f'pazjent mingħajr ebda sintomu minħabba l-inċidenza baxxa ta' meningjoma bl-użu ta' CMA/NOMAC, il-PRAC ikkunsidra li din il-miżura ma tkunx proporzjonata.

Fid-dawl tas-sejbiet tal-istudji minn Nguyen et al., il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu mfakkra permezz ta' komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC) dwar it-twissija u l-kontraindikazzjoni dwar ir-riskju ta' meningjoma għall-prodotti kollha u għandhom jiġu infurmati dwar ir-restrizzjonijiet il-ġodda għall-użu ta' prodotti li fihom doża għolja ta' CMA jew ta' NOMAC. Id-DHPC għandha tixxerred b'mod kongunt mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq f'kull Stat Membru. Din il-komunikazzjoni għandha titqassam lill-endokrinologi, lill-ġinekologi, lit-tobba tal-familja, lis-soċjetajiet mgħallma u lil kwalunkwe grupp fil-mira rilevanti ieħor biex jiġu definiti aktar fil-livell nazzjonali.

Fl-aħħar nett, il-PRAC ikkunsidra l-htieġa għal attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza biex jevalwa l-effikaċja tal-miżuri proposti għall-imminimizzar tar-riskju u kien tal-fehma li d-detenturi kollha tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom janalizzaw l-imġiba tal-preskrizzjoni u s-sensibilizzazzjoni ta' dawk li jippreskrivu u jevalwaw l-effikaċja tal-RMMs li jkunu għadhom kif ġew introdotti fil-PSURs li jmiss għas-sustanzi attivi rispettivi.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/EC għall-prodotti kollha li fihom il-chlormadinone acetate u l-prodotti li fihom in-nomegestrol acetate.
- Il-PRAC irreveda d-data disponibbli dwar ir-riskju ta' meningjoma waqt jew wara l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom il-chlormadinone acetate jew in-nomegestrol acetate, waħedhom jew f'kombinazzjoni, b'mod partikolari l-istudji epidemjoloġiċi li jinkludu l-istudji tal-Assigurazzjoni tas-Saħħa Franċiża (CNAM), kif ukoll rapporti tal-każijiet wara t-tqegħid fis-suq u data ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
- Mid-data, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju assolut ta' meningjoma kkawżat mill-kura bi prodotti li fihom il-chlormadinone acetate jew l-użu tan-nomegestrol acetate jibqa' baxx. Madankollu, ir-riskju jiżdied biż-żieda ta' dożi kumulattivi u d-durata tal-kura tal-chlormadinone jew tan-

nomegestrol acetate. Il-PRAC innota wkoll li r-riskju ta' meningjoma jista' jonqos wara t-twaqqif tal-kura.

- Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda li l-kura bi prodotti li fihom doži għoljin ta' chlormadinone acetate (5-10 mg) jew nomegestrol acetate (3.75-5 mg) hija ristretta għal sitwazzjonijiet fejn kuri jew interventi alternattivi jitqiesu mhux xierqa. Il-kura għandha tkun limitata għad-doża effettiva l-aktar baxxa u għall-iqsar tul ta' żmien. Barra minn hekk il-Kumitat irrakkomanda li dawn il-prodotti ta' doża għolja, huma kontraindikati f'pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li filwaqt li ma gie identifikat l-ebda riskju miżjud ta' meningjoma wara l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom doża baxxa ta' chlormadinone acetate jew nomegestrol acetate, kemm waħedhom kif ukoll flimkien, huwa nnotat li hemm sitwazzjonijiet fejn il-pazjenti jistgħu jkunu esposti għal prodotti b'doża baxxa għal perjodu twil ta' żmien. Minhabba li r-riskju jiżdied b'żieda ta' doži kumulattivi tal-chlormadinone acetate jew tan-nomegestrol acetate, il-Kumitat irrakkomanda li prodotti li fihom doża baxxa ta' chlormadinone acetate (1-2 mg)- jew ta' nomegestrol acetate (2.5 mg) għandhom ukoll ikunu kontraindikati f'pazjenti b'meningjoma jew bi storja ta' meningjoma.
- Il-Kumitat irrakkomanda aġġornamenti ulterjuri għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom il-chlormadinone acetate u prodotti li fihom in-nomegestrol acetate sabiex jiġi rifless l-għarfien attwali dwar ir-riskju ta' meningjoma.
- Il-Kumitat irrakkomanda li d-detenturi kollha tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jevalwaw l-effikaċja tal-RMMs li jkunu għadhom kif ġew introdotti fil-PSURs li jmiss għas-sustanzi attivi rispettivi.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom il-chlormadinone acetate u prodotti li fihom in-nomegestrol acetate jibqa' favorevoli soġġett għall-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott deskritta hawn fuq.

Se jitqassam DHPC sabiex jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-rakkomandazzjonijiet ta' hawn fuq.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom il-chlormadinone acetate u prodotti li fihom in-nomegestrol acetate.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom in-nomegestrol u prodotti mediċinali li fihom il-chlormadinone jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom in-nomegestrol u prodotti mediċinali li fihom il-chlormadinone.