

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Octan nomegestrolu (NOMAC) i octan chlormadynonu (CMA) są pochodnymi progesteronu o działaniu przeciwgonadotropowym. Obie te progestyny wykazują dodatkowo działanie przeciwestrogenowe, a także antyandrogenne. Wykazano, że ich działanie antyandrogenne wynosi 30% (CMA) i 90% (NOMAC) w porównaniu z octanem cyproteronu (CPA), który został wyznaczony jako referencyjna progestyna antyandrogena o 100% działaniu antyandrogennym u wykastrowanych szczurów otrzymujących androgeny (Kuhl 2005).

Zatwierdzone wskazania do stosowania octanu nomegestrolu i octanu chlormadynonu w monoterapii lub w skojarzeniu z estradiolem lub etynyloestradiolem różnią się w zależności od mocy i w zależności od kraju. Ogólnie są one wskazane do stosowania w leczeniu zaburzeń ginekologicznych i menstruacyjnych, w hormonalnej terapii zastępczej oraz – w mniejszych dawkach – jako antykoncepcja hormonalna.

Oponiak to rzadki nowotwór mózgu, który powstaje z opon mózgowo-rdzeniowych. Chociaż większość oponiaków to łagodne guzy, ich umiejscowienie śródczaszkowe może prowadzić do poważnych i potencjalnie śmiertelnych skutków. Prawdopodobieństwo rozwoju tej choroby u kobiet jest około dwa razy większe niż u mężczyzn, co wskazuje na rolę hormonów płciowych w jej patofizjologii.

Ryzyko wystąpienia oponiaka związane ze stosowaniem octanu nomegestrolu jest znane od 2018 r. Zostało ono wówczas poruszone podczas oceny PSUSA (PSUSA/00002181/201801) obejmującej produkty z nomegestrolem w monoterapii i uwzględnione w drukach informacyjnych (PI). W międzyczasie w niektórych publikacjach zgłaszano przypadki regresji oponiaka po przerwaniu stosowania nomegestrolu, sugerujące hormonalną/progestynową rolę leku w rozwoju tego nowotworu. Ponadto ryzyko to omówiono w ramach oceny PSUSA dotyczącej nomegestrolu w skojarzeniu z estradiolem (PSUSA/00002182/201801), co doprowadziło do wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych, które zalecają uważne monitorowanie oponiaków w przypadku stosowania w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Druki informacyjne produktu Zoely zmieniono, aby uwzględnić to ryzyko.

Jeśli chodzi o produkty lecznicze zawierające octan chlormadynonu, w 2019 r. we Francji zaobserwowano wzrost liczby przypadków oponiaka i wdrożono dalsze działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka (RMM) na poziomie krajowym, w tym zmiany druków informacyjnych wszystkich produktów zawierających chlormadynon w dawce 5 i 10 mg w celu uwzględnienia ryzyka rozwoju oponiaka.

W celu dalszego wyjaśnienia związku między octanem chlormadynonu lub octanem nomegestrolu a ryzykiem wystąpienia oponiaka francuska grupa EPI-PHARE przeprowadziła dwa badania farmakoepidemiologiczne (Nguyen i wsp. 2021) w oparciu o dane z SNDS (Système national des données de santé – francuski krajowy system danych dotyczących zdrowia). Wyniki wskazywały na zwiększone ryzyko rozwoju oponiaków w zależności od dawki i czasu trwania leczenia octanem nomegestrolu lub octanem chlormadynonu.

W dniu 22 września 2021 r. francuski właściwy organ krajowy (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) wszczął zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających octan nomegestrolu i produktów zawierających octan chlormadynonu oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione.

W dniu 7 lipca 2022 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Skuteczność octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu, także w skojarzeniu z etynyloestradiolem lub estradiolem w zatwierdzonych wskazaniach, oceniono w momencie przyznania pozwolenia w ramach procedur MAA na szczeblu centralnym i krajowym i uważa się ją za ustaloną.

Dwa ostatnie badania kohortowe przeprowadzone przez Nguyen i wsp. (2021) w celu oceny rzeczywistego wpływu przedłużonego stosowania CMA lub NOMAC na ryzyko wystąpienia oponiaka u kobiet uzupełniają dotychczasową wiedzę o precyzyjne, uporządkowane dane długoterminowe opracowane na podstawie administracyjnych danych zdrowotnych pochodzących z systemu SNDS (Système National des Données de Santé), który obejmuje około 99% francuskiej populacji. Wyniki wykazały zwiększone ryzyko rozwoju oponiaka wewnątrzczaszkowego po ekspozycji na CMA lub NOMAC w wysokiej dawce skumulowanej i przy dłuższym czasie ekspozycji, które to ryzyko potencjalnie spada po odstawieniu CMA lub NOMAC. Siła tej zależności, wyraźne efekty zależne od dawki oraz zmniejszenie ryzyka obserwowane po przerwaniu leczenia na co najmniej rok przemawiają za związkiem między ekspozycją na CMA/NOMAC a zwiększonym ryzykiem rozwoju oponiaka.

Analiza przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu również wskazuje na większe ryzyko wystąpienia oponiaka przy długotrwałym stosowaniu produktów o wysokiej dawce (CMA 5-10 mg i NOMAC 3,75-5 mg) w różnych wskazaniach. Jeśli chodzi o CMA, większość zgłoszonych przypadków odnosi się do stosowania produktu w leczeniu endometriozy. W przypadku NOMAC największa liczba zgłoszeń dotyczyła stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (antykoncepcja i endometrioza), a następnie w zatwierdzonym leczeniu mięśniaka gładkokomórkowego macicy i obfitych krwawień miesięcznych.

Ponadto w ramach analizy EudraVigilance (EV) dotyczącej przypadków oponiaka zgłoszonych w kontekście stosowania produktów leczniczych zawierających CMA lub NOMAC wyszczególniono 359 przypadków związanych z produktami zawierającymi CMA i 461 przypadków związanych z produktami zawierającymi NOMAC. Prawie wszystkie dotyczyły kobiet, w większości w wieku od 40 do 60 lat. Zgłoszenia te pochodzą głównie z Francji, a w 2019 r. nastąpił ich gwałtowny wzrost. Tylko kilka zidentyfikowanych przypadków dotyczyło produktów złożonych z niską dawką NOMAC, takich jak Zoely.

Produkty zawierające niską dawkę CMA (1–2 mg) lub niską dawkę NOMAC (2,5 mg)

Ryzyko wystąpienia oponiaka związane ze stosowaniem CMA lub NOMAC zostało już potwierdzone i obecnie jest uwzględnione w drukach informacyjnych w następujący sposób:

- Produkty zawierające CMA w niskiej dawce w monoterapii: przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- Produkty złożone zawierające niską dawkę NOMAC: przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie oraz ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia oponiaka.

Chociaż w ramach przeglądu nie udało się zidentyfikować zwiększonego ryzyka związanego konkretnie ze stosowaniem produktów w niskich dawkach, należy zauważyć, że w pewnych sytuacjach pacjenci mogą być narażeni na działanie produktów w małych dawkach przez długi czas, a zatem ryzyko rozwoju oponiaka związane z produktami w niskich dawkach uważa się za potencjalne istotne.

Ponieważ ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawki skumulowanej, PRAC uznał, że ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka powinno się znaleźć w drukach informacyjnych produktów zawierających niską dawkę CMA (1–2 mg) lub NOMAC (2,5 mg) oraz że stosowanie tych produktów powinno być przeciwwskazane u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie. Należy zauważyć, że w przypadku niektórych produktów, np. produktu Zoely, w drukach informacyjnych było już uwzględnione przeciwwskazanie i ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia oponiaka, jednak PRAC zalecił wprowadzenie dalszych zmian w uzgodnionym tekście, aby odzwierciedlić obecną wiedzę i ujednolicić treści w obrębie klasy. Ponadto w przypadku produktów zawierających niską dawkę CMA lub NOMAC należy wdrożyć ukierunkowany kwestionariusz kontrolny (jeśli jeszcze nie został opracowany) dla przypadków oponiaka, aby zapewnić wysoką jakość zgłoszeń i ułatwić ocenę przyczynowości w przyszłości. PRAC określił kluczowe elementy tego ukierunkowanego kwestionariusza kontrolnego.

Produkty zawierające wysoką dawkę CMA (5–10 mg) lub wysoką dawkę NOMAC (3,75–5 mg)

Choć w przypadku produktów zawierających CMA oponiaka zgłaszano jako zdarzenie rzadkie, związek przyczynowo-skutkowy między tym nowotworem a produktami zawierającymi wysoką dawkę CMA lub NOMAC uważa się za ustalony. Na tej podstawie uznaje się, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku leczenia produktami zawierającymi duże dawki należy ograniczyć do sytuacji, w których inne interwencje są niewłaściwe, przy zastosowaniu najniższej skutecznej dawki i najkrótszego czasu leczenia. Ponadto do druków informacyjnych należy dodać przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie, a także ostrzeżenie, że należy monitorować objawy tego nowotworu i przerwać leczenie w przypadku rozpoznania go u pacjenta. PRAC zalecił także, aby informacje o wynikach dwóch badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez Nguyen i wsp. zostały uwzględnione w drukach informacyjnych.

W trakcie przeglądu PRAC rozważał ewentualne zalecenie monitorowania pacjentów metodą RM przed leczeniem i regularnie w trakcie leczenia CMA lub NOMAC. Jednak ze względu na obciążenie poszczególnych pacjentów i bardzo dużą liczbę badań RM, które należy wykonać w celu rozpoznania pojedynczego przypadku oponiaka u pacjenta bez żadnych objawów, z uwagi na niską częstość występowania oponiaka w trakcie stosowania CMA/NOMAC PRAC uznał, że środek ten nie byłby proporcjonalny.

W świetle wyników badań przeprowadzonych przez Nguyen i wsp. należy przypomnieć pracownikom medycznym za pośrednictwem bezpośredniego komunikatu dla pracowników opieki zdrowotnej (DHPC) o ostrzeżeniu i przeciwwskazaniu związanym z ryzykiem wystąpienia oponiaka dla wszystkich produktów oraz poinformować o nowych ograniczeniach stosowania produktów zawierających wysokie dawki CMA lub NOMAC. DHPC ma być rozpowszechniany wspólnie przez podmioty odpowiedzialne w każdym państwie członkowskim. Informacje te należy przekazać endokrynologom, ginekologom, lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, stowarzyszeniom naukowym i wszelkim innym właściwym grupom docelowym, które należy dokładniej zdefiniować na poziomie krajowym.

Na koniec PRAC rozważył potrzebę dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu oceny skuteczności proponowanych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka i uznał, że wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny analizować wskaźniki przepisywania leków i wiedzę lekarzy przepisujących oraz oceniać skuteczność nowo wprowadzonych RMM w przyszłych raportach PSUR dotyczących odpowiednich substancji czynnych.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do wszystkich produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia oponiaka w trakcie lub po zakończeniu stosowania produktów leczniczych zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu w monoterapii lub w skojarzeniu, w szczególności badań epidemiologicznych, w tym badań dotyczących francuskiego systemu ubezpieczenia zdrowotnego (CNAM), a także opisów przypadków i danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne po wprowadzeniu do obrotu.
- Na podstawie tych danych PRAC stwierdził, że bezwzględne ryzyko wystąpienia oponiaka w wyniku leczenia produktami zawierającymi octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu pozostaje niskie. Ryzyko to rośnie jednak wraz ze wzrostem dawek skumulowanych i czasem trwania leczenia octanem chlormadynonu lub nomegestrolu. PRAC zauważył też, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia.
- W związku z tym PRAC zalecił, aby stosowanie produktów zawierających wysokie dawki octanu chlormadynonu (5–10 mg) lub octanu nomegestrolu (3,75–5 mg) ograniczało się do sytuacji, w których alternatywne metody leczenia lub interwencje są nieodpowiednie. Leczenie należy ograniczyć do najniższej skutecznej dawki i najkrótszego czasu trwania. Ponadto Komitet zalecił, aby stosowanie tych produktów w dużych dawkach było przeciwwskazane u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- PRAC stwierdził również, że choć nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia oponiaka w wyniku stosowania produktów leczniczych zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu w niskich dawkach w monoterapii lub w skojarzeniu, to w pewnych sytuacjach pacjenci mogą być narażeni na działanie takich produktów przez długi czas. Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawek skumulowanych octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu, Komitet zalecił, aby stosowanie produktów zawierających niskie dawki octanu chlormadynonu (1–2 mg) lub octanu nomegestrolu (2,5 mg) było przeciwwskazane również u pacjentów z oponiakiem obecnie lub w wywiadzie.
- Komitet zalecił wprowadzenie dalszych aktualizacji w drukach informacyjnych produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu w celu uwzględnienia obecnego stanu wiedzy na temat ryzyka wystąpienia oponiaka.
- Komitet zalecił, aby wszystkie podmioty odpowiedzialne oceniły skuteczność nowo wprowadzonych RMM w przyszłych raportach PSUR dla odpowiednich substancji czynnych.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w drukach informacyjnych.

Rozesłane zostanie DHPC informujące pracowników medycznych o powyższych zaleceniach.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających octan chlormadynonu i produktów zawierających octan nomegestrolu.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających nomegestrol i produktów leczniczych zawierających chlormadynon pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek w drukach informacyjnych i warunków opisanych powyżej.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nomegestrol i produktów leczniczych zawierających chlormadynon.