

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Nomegestrol acetát (NOMAC) a chlormadinon acetát (CMA) jsou deriváty progestinu s antigonadotropními účinky. Oba progestiny mají další antiestrogenní, ale také antiandrogenní aktivitu. Bylo prokázáno, že jejich antiandrogenní aktivita je 30% (CMA) a 90% (NOMAC) v porovnání s cyproteron acetátem (CPA), který byl stanoven jako referenční antiandrogenní progestin se 100% antiandrogenní aktivitou u kastrovaných potkanů léčených androgenem (Kuhl 2005).

Schválené indikace nomegestrol acetátu a chlormadinon acetátu v monoterapii nebo v kombinaci s estradiolem nebo ethinylestradiolem se mezi různými silami a mezi jednotlivými zeměmi liší. Obecně jsou indikovány u gynekologických a menstruačních poruch, hormonální substituční terapie a v nižších dávkách jako hormonální antikoncepce.

Meningeom je vzácný mozkový nádor, který vyrůstá z obalů mozku. Ačkoli jsou meningeomy většinou benigní nádory, jejich umístění v intrakraniální oblasti může vést k závažným a potenciálně smrtelným následkům. U žen je přibližně dvakrát vyšší pravděpodobnost jejich vzniku než u mužů, což naznačuje, že v patofyziologii hrají roli pohlavní hormony.

Riziko vzniku meningeomu spojené s užíváním nomegestrol acetátu je známé od roku 2018. Toto riziko bylo poté projednáno během hodnocení PSUSA (PSUSA/00002181/201801), které se týkalo přípravků obsahujících nomegestrol v monoterapii, a bylo doplněno do informací o přípravku. V některých publikacích byly mezitím hlášeny případy regrese meningeomu po ukončení léčby nomegestrolem, což naznačuje hormonální/progestinovou roli léčivého přípravku při růstu těchto nádorů. Kromě toho bylo riziko diskutováno během hodnocení nomegestrolu v kombinaci s estradiolem (PSUSA/00002182/201801) v rámci PSUSA, což vedlo ke změnám v informacích o přípravku s cílem doporučit pečlivé monitorování meningeomů při použití těchto léčiv jako hormonální substituční terapie. Za účelem zohlednění tohoto rizika byly upraveny informace o přípravku Zoely.

U léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát byl v roce 2019 ve Francii pozorován nárůst hlášených případů meningeomu, přičemž na vnitrostátní úrovni byla zavedena další opatření k minimalizaci rizik, včetně úprav informací o přípravku u všech přípravků obsahujících chlormadinon 5 a 10 mg, aby se zohlednilo riziko vzniku meningeomu.

Za účelem dalšího objasnění vztahu mezi chlormadinon acetátem nebo nomegestrol acetátem a rizikem vzniku meningeomu provedla francouzská skupina EPI-PHARE dvě farmakoepidemiologické studie (Nguyen a kol. 2021) na základě údajů ze systému SNDS (Système national des données de santé – Francouzský národní systém zdravotních údajů). Výsledky naznačují zvýšené riziko vzniku meningeomu v závislosti na dávce a délce léčby nomegestrol acetátem nebo chlormadinon acetátem.

Dne 22. září 2021 proto příslušný francouzský vnitrostátní orgán (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) na základě farmakovigilančních údajů zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících nomegestrol acetát a přípravků obsahujících chlormadinon acetát a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena, nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 7. července 2022 přijal doporučení, které následně posoudil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Účinnost chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, rovněž v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiolem, v jejich schválených indikacích byla v době registrace hodnocena v centrálních a vnitrostátních postupech registrace a považuje se za prokázanou.

Dvě nedávné kohortové studie, které provedli Nguyen a kol. (2021), jejichž cílem bylo vyhodnotit skutečný dopad dlouhodobého užívání CMA nebo NOMAC na riziko vzniku meningeomu u žen, doplňují k současným poznatkům dobře definované, strukturované a dlouhodobé údaje založené na administrativních zdravotních údajích ze systému SNDS (Système National des Données de Santé), který pokrývá přibližně 99 % francouzské populace. Výsledky ukázaly zvýšené riziko vzniku intrakraniálního meningeomu po expozici CMA nebo NOMAC s vysokou kumulativní dávkou a delší dobou expozice, s potenciálním poklesem po vysazení CMA nebo NOMAC. Síla spojitosti, silné účinky závislé na dávce a snížení rizika pozorované po přerušení léčby v délce nejméně jednoho roku podporují souvislost mezi expozicí CMA/NOMAC a zvýšeným rizikem vzniku meningeomů.

Analýza případů po uvedení přípravku na trh poukazuje také na zvýšené riziko vzniku meningeomu při dlouhodobém užívání přípravků s vysokou dávkou (CMA 5–10 mg a NOMAC 3,75–5 mg) u různých indikací. V případě CMA se většina hlášených případů týká použití přípravku v indikaci endometriózy. V případě NOMAC byl nejvyšší počet případů hlášen v souvislosti s používáním mimo schválené indikace (antikoncepce a endometrióza), po nichž následovala hlášení související se schválenou léčbou děložního leiomyomu a silného menstruačního krvácení.

Analýza případů meningeomu hlášených v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími CMA nebo NOMAC provedená v systému EudraVigilance navíc zjistila 359 kazuistik u přípravků obsahujících CMA a 461 kazuistik u přípravků obsahujících NOMAC, téměř všechny u žen, přičemž většina z nich byla ve věku od 40 do 60 let. Hlášené případy pocházely převážně z Francie a v roce 2019 došlo k prudkému nárůstu jejich počtu. Bylo získáno pouze několik kazuistik u kombinovaných přípravků s nízkou dávkou NOMAC, jako je přípravek Zoely.

Přípravky obsahující nízkou dávkou CMA (1–2 mg) nebo nízkou dávkou NOMAC (2,5 mg)

Riziko vzniku meningeomu při užívání CMA nebo NOMAC bylo rozpoznáno již dříve a v současné době se odráží v informacích o přípravku následujícím způsobem:

- Přípravky obsahující v monoterapii CMA v nízké dávce: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze.
- Kombinované přípravky obsahující nízké dávky NOMAC: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění na riziko vzniku meningeomu.

Ačkoli v rámci přezkumu nebylo možné identifikovat žádné zvýšené riziko konkrétně v souvislosti s používáním přípravků s nízkou dávkou, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě, a proto se riziko vzniku meningeomu spojené s přípravky s nízkou dávkou považuje za potenciálně významné riziko. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou, výbor PRAC usoudil, že by se upozornění na toto riziko mělo odrazit v informacích o přípravku pro přípravky obsahující nízké dávky CMA (1–2 mg) nebo NOMAC (2,5 mg) a že by použití těchto přípravků mělo být kontraindikováno u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze. Je třeba poznamenat, že u některých přípravků, např. přípravku Zoely, již byly v informacích o přípravku kontraindikace a upozornění týkající se rizika vzniku meningeomu zohledněny, výbor PRAC nicméně doporučil další změny dříve schváleného znění, aby odráželo současné znalosti a bylo v souladu s příslušnou třídou. U přípravků obsahujících CMA nebo NOMAC v nízké dávce by měl být navíc zaveden cílený kontrolní dotazník (pokud ještě není stanoven) pro případy meningeomů s cílem zajistit vysoce kvalitní hlášení a usnadnit posouzení

příčinné souvislosti v budoucnosti. Výbor PRAC odsouhlasil klíčové prvky tohoto cíleného kontrolního dotazníku.

Přípravky obsahující vysokou dávku CMA (5–10 mg) nebo vysokou dávku NOMAC (3,75–5 mg)

Ačkoli byl meningeom hlášen pouze jako vzácná příhoda u přípravků obsahujících CMA, příčinná souvislost mezi meningeomem a přípravky obsahujícími vysokou dávku CMA nebo vysokou dávku NOMAC se považuje za prokázanou. Na základě toho se má za to, že poměr přínosů a rizik by měl být u možností léčby přípravky s vysokým obsahem dávky zohledněn s omezením na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné, a léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Kromě toho by měla být do informací o přípravku přidána kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění, že je třeba sledovat příznaky meningeomu a že by v případě diagnostikovaného meningeomu měla být léčba ukončena. Výbor PRAC navíc doporučil, aby informace o výsledcích dvou epidemiologických studií provedených skupinou Nguyen a kol. byly zohledněny v informacích o přípravku.

Během tohoto přezkoumání výbor PRAC zvážil potřebu doporučit vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů před léčbou CMA nebo NOMAC a pravidelně v jejím průběhu. Vzhledem k zátěži pro jednotlivé pacienty a velmi vysokému počtu magnetických rezonancí, které je třeba provést k diagnostikování jediného případu meningeomu u pacienta bez příznaků z důvodu nízké incidence meningeomu při použití CMA/NOMAC, však výbor PRAC usoudil, že toto opatření by nebylo přiměřené.

S ohledem na zjištění studií, které provedli Nguyen a kol., je třeba zdravotnickým pracovníkům připomenout varování a kontraindikace týkající se rizika vzniku meningeomu u všech přípravků prostřednictvím informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky a informovat je o nových omezeních týkajících se používání přípravků obsahujících vysoké dávky CMA nebo NOMAC. Informační dopisy pro zdravotnické pracovníky mají společně distribuovat držitelé rozhodnutí o registraci v každém členském státě. Tyto informační dopisy by měly být distribuovány endokrinologům, gynekologům, praktickým lékařům, učeným společnostem a všem dalším relevantním cílovým skupinám, které budou dále definovány na vnitrostátní úrovni.

Výbor PRAC zvážil potřebu dalších činností v oblasti farmakovigilance s cílem vyhodnotit účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a byl toho názoru, že všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli analyzovat chování předepisujících lékařů a jejich informovanost a vyhodnotit účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro všechny přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o riziku vzniku meningeomu během nebo po použití léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát a to buď samostatně, nebo v kombinaci, zejména epidemiologické studie včetně studií francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM), jakož i kazuistiky po uvedení přípravku na trh a údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci.
- Výbor PRAC na základě údajů dospěl k závěru, že absolutní riziko vzniku meningeomu způsobené léčbou přípravky obsahujícími chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát zůstává nízké. Riziko se však zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami a délkou léčby chlormadinonem nebo nomegestrol acetátem. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že riziko vzniku meningeomu se může po ukončení léčby snížit.

- Výbor PRAC proto doporučil, aby léčba přípravky obsahujícími vysoké dávky chlormadinon acetátu (5–10 mg) nebo nomegestrol acetátu (3,75–5 mg) byla omezena na situace, kdy se alternativní léčba nebo intervence považují za nevhodné. Léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Výbor navíc doporučil, aby tyto přípravky s vysokými dávkami byly kontraindikovány u pacientů s meningeomem nebo s meningeomem v anamnéze.
- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že ačkoli nebylo specificky identifikováno zvýšené riziko vzniku meningeomu po užívání léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát v nízké dávce, a to ani samostatně, ani v kombinaci, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, výbor doporučil, aby u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze byly rovněž kontraindikovány přípravky obsahující chlormadinon acetát (1–2 mg) nebo nomegestrol acetát (2,5 mg) v nízké dávce.
- Výbor doporučil další aktualizace informací o přípravku pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát tak, aby odrážely současné znalosti o riziku vzniku meningeomu.
- Výbor doporučil, aby všichni držitelé rozhodnutí o registraci vyhodnotili účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát zůstává příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Bude distribuován informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat je o výše uvedených doporučeních.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a přípravky obsahující nomegestrol acetát.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon.