

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Is díorthaigh phróigeistíne iad aicéatáit nomegestrol (NOMAC) agus aicéatáit chlormadinone (CMA) le héifeachtaí frithghónadatrópacha. Tá gníomhaíocht fhrithéastraigineach bhreise ag an dá phróigeistín ach tá gníomhaíocht fhrithandraigineach ann freisin. Taispeánadh a ngníomhaíocht fhrithandraigineach a bheith 30 % (CMA) agus 90 % (NOMAC) i gcomparáid le aicéatáit cyproterone (CPA) a socraíodh mar an próigeistín fhrithandraigineach tagartha le gníomhaíocht fhrithandraigineach 100 % i bhfrancaigh coillte, arna chóireáil le handraigin (Kuhl 2005).

Tá comharthaí ceadaithe le haghaidh aicéatáit nomegestrol agus aicéatáit chlormadinone i monaitheiripe nó i gcomhar le héastraide-ól nó le heitiniléastraide-ól difriúil idir na láidreachtaí éagsúla agus idir na tíortha éagsúla. Ar an iomlán, léirítear iad le haghaidh neamhoird gínéiceolaíocha agus míosta, teiripe athsholáthair hormóin agus, ag dáileoga níos ísle, mar fhrithghiniúint hormónach.

Is siad inchinne neamhchoitianta é meiningíoma a fhoirmíonn ó na meiningí. Cé gur siadaí neamhurchóideacha iad an chuid is mó de na meiningíomaí, d'fhéadfadh iarmhairtí tromchúiseacha agus a d'fhéadfadh a bheith marfach a bheith mar thoradh ar a suíomh ionchráin. Tá thart ar dhá oiread seans ann go bhforbróidh meiningíomaí i mná ná i bhfir, rud a thugann le fios go bhfuil ról hormóin ghnéasaigh san fhiseapaiteolaíocht.

Tá an baol meiningíoma a bhaineann le húsáid aicéatáite nomegestrol ar eolas ó 2018. Go deimhin, pléadh an riosca seo ansin le linn mheasúnú PSUSA (PSUSA/00002181/201801) a chlúdaíonn táirgí ina bhfuil monaitheiripe nomegestrol agus a cuireadh leis an bhfaisnéis táirge (PI). Idir an dá linn, thuairiscigh roinnt foilseachán tuairiscí cáis ar aischéimniú meiningíoma tar éis scor nomegestrol ag tabhairt le fios go bhfuil ról hormónach/ról próigeistíne ag an druga i bhfás na siadaí seo. Ina theannta sin, pléadh an riosca le linn measúnú PSUSA ar nomegestrol i gcomhar le héastraide-ól (PSUSA/00002182/201801) as a dtiocfaidh athruithe ar an PI chun monatóireacht dhlúth a mholadh ar meiningíomaí nuair a úsáidtear é mar theiripe athsholáthair hormón (TAH). Leasaíodh PI Zoely chun an riosca seo a léiriú.

Maidir le táirgí íocshláinte aicéatáite chlormadinone, tugadh faoi deara méadú ar thuairiscí cáis ar mheiningíomaí sa Fhrainc in 2019 agus cuireadh bearta íoslaghdaithe riosca breise (RMManna) i bhfeidhm ar leibhéal náisiúnta, lena n-áirítear leasuithe ar PI de gach chlormadinone 5mg agus 10mg ina raibh táirgí chun an riosca meiningíoma a léiriú.

Chun an gaol idir aicéatáit chlormadinone nó aicéatáit nomegestrol a shoiléiriú tuilleadh agus an baol de mheiningíoma, tá dhá staidéar cógaseolaíochta déanta ag an ngrúpa Francach, EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), bunaithe ar shonraí ó SNDS (Système national des données de santé - Córas Sonraí Sláinte Náisiúnta na Fraince). Mhol torthaí baol méadaithe meiningíomaí ag brath ar dháileog agus fad na cóireála le haicéatáit nomegestrol nó le haicéatáit chlormadinone.

An 22 Meán Fómhair 2021, spreag údarás inniúil náisiúnta na Fraince (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) atreorú faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE mar thoradh ar shonraí faireachas cógas, agus d'iarr sé ar an PRAC measúnú a dhéanamh ar thionchar na n-ábhar imní thuas ar iarmhéid riosca sochair táirgí aicéatáite nomegestrol ina bhfuil táirgí agus moladh a eisiúint maidir le cibé ar cheart na húdaruithe margaíochta iomchuí a chothabháil, a athrú, a chur ar fionraí nó a chúlghairm.

Ghlac an PRAC moladh an 07 Iúil 2022 a mheas an CHMP ansin, de réir Airteagal 107k de Threoir 2001/83/CE.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch leis an CHMP

Tá éifeachtúlacht aicéatáit chlormadinone nó aicéatáit nomegestrol, i gcomhar le heitiniléastraíd-ól nó le héastraíd-ól, ina gcuid tásca údaraithe, measúnaithe tráth an údaraithe i nósanna imeachta lárnacha agus náisiúnta MAA, agus meastar go bhfuil sé bunaithe.

Bhí an dá staidéar cohóirt le déanaí le Nguyen et al. (2021), dírithe ar an tionchar fíorshaol a bhaineann le húsáid fhada CMA nó NOMAC a mheas ar an mbaol meiningioma i measc na mban, cuir leis an eolas reatha dea-shainithe, struchtúrtha, fadtéarmacha bunaithe ar shonraí sláinte riaracháin ón SNDS (Système National des Données de Santé), a chlúdaíonn thart ar 99 % de dhaonra na Fraince. Léirigh na torthaí riosca méadaithe de mheiningioma ionchráiníacha tar éis nochtadh do CMA nó do NOMAC le dáileog charnach ard agus fad nochtá níos faide, le laghdú féideartha tar éis scor de CMA nó NOMAC. Tacaíonn neart an chomhlachais, na héifeachtaí láidre atá ag brath ar dháileog agus an laghdú riosca a tugadh faoi deara tar éis scor cóireála bliain amháin ar a laghad leis an gcumann idir nochtadh do CMA nó do NOMAC agus baol méadaithe meiningiomaí.

An anailís ar phointí cásanna iarmhargáíochta chomh maith le baol méadaithe meiningioma le linn úsáid fadtéarmach le táirgí ard-dáileoige (CMA 5-10 mg agus NOMAC 3.75-5 mg) le haghaidh táscairí éagsúla. Maidir le CMA, tagraíonn formhór na gcásanna a tuairiscíodh d'úsáid an táirge sa tasc inmheatróise. Maidir le NOMAC, tuairiscíodh an líon is airde cásanna i gcomhthéacs úsáide lasmuigh den lipéad (frithghiniúint agus inmheatróis) agus tuairiscí ina dhiaidh sin i gcóireáil údaraithe léimíoma útarach agus fuiliú míosta trom.

Ina theannta sin, rinne anailís de chuid EudraVigilance (EV) ar chásanna meiningioma a tuairiscíodh le CMA nó NOMAC ina bhfuil táirgí íocshláinte aisghabháil 359 cás le táirgí ina bhfuil CMA agus tuairiscíonn cás 461 le táirgí ina bhfuil NOMAC, ba mhná iad beagnach gach duine acu, an chuid is mó acu idir 40 agus 60 bliain d'aois. Is ón bhFrainc is mó a tháinig na tuairiscí cáis le méadú mór in 2019. Níor aisghabhadh ach cúpla cás leis na táirgí teaghlaim NOMAC dáileog íseal mar Zoely.

Táirgí le dáileog íseal CMA (1-2 mg)- nó dáileog íseal NOMAC (2.5 mg)

Aithníodh roimhe seo an baol de mheiningioma le húsáid CMA nó NOMAC agus tá sé le feiceáil sa PI faoi láthair mar seo a leanas:

- Dáileog íseal CMA monaitheiripe ina bhfuil táirgí: frith-thásc in othair le meiningioma nó stair mheiningioma.
- Táirgí teaghlaim NOMAC de dháileog íseal: frith-thásc in othair le meiningioma nó le stair mheiningioma agus rabhadh ar an mbaol meiningioma.

Cé, mar chuid den athbhreithniú, nach bhféadfaí aon riosca méadaithe go sonrath i ndáil le húsáid táirgí ísealdáileoige a aithint, tugtar faoi deara go bhfuil cásanna ann ina bhféadfaí othair a nochtadh do tháirgí dáileog íseal ar feadh tréimhse fada ama agus dá bhrí sin, meastar gur riosca tábhachtach féideartha é an baol meiningioma a bhaineann le táirgí ísealdáileoige. De réir mar a mhéadaíonn an riosca le dáileog charnach a mhéadú, mheas PRAC gur cheart rabhadh ar an mbaol seo a léiriú i PI de CMA dáileog íseal (1-2 mg) nó táirgí ina bhfuil NOMAC (2.5 mg) agus gur cheart úsáid na dtáirgí seo bheith frith-thásctha in othair le meiningioma nó stair mheiningioma. Tá sé le tabhairt faoi deara, i gcás roinnt táirgí, e.g. Zoely, frith-thásctha agus rabhadh ar an mbaol meiningioma a léiríodh cheana féin sa PI. Mhol PRAC tuilleadh leasuithe ar an bhfoclaíocht a aontaíodh roimhe seo áfach chun an t-eolas reatha a léiriú agus chun bheith ag teacht leis an rang. Ina theannta sin, maidir le táirgí ina bhfuil dáileog íseal CMA nó NOMAC, ba cheart ceistneoir leantach spriocdhírthe a chur i bhfeidhm (mura bhfuil sé bunaithe fós) do chásanna meiningiomaí, chun tuarascálacha ardchaighdeán a chinntiú agus measúnú cúisíochta a éascú amach anseo. D'aontaigh PRAC príomhghnéithe don cheistneoir leantach spriocdhírthe seo.

Táirgí ina bhfuil dáileog ard CMA (5-10 mg) – nó dáileog ard NOMAC (3.75-5 mg)

Cé nár tuairiscíodh meiningioma ach mar ócáid neamhchoitianta le táirgí ina bhfuil CMA, meastar go bhfuil an caidreamh cúiseach idir meiningioma agus táirgí le dáileog ard CMA nó le dáileog ard NOMAC ina bhfuil táirgí bunaithe. Bunaithe air sin, meastar gur cheart an chothromaíocht riosca sochair do roghanna cóireála a bhfuil táirgí le dáileog ard iontu a shrianadh do chásanna ina meastar idirghabhálacha eile a bheith míchuí, agus ba cheart an chóireáil a shrianadh go dtí an dáileog éifeachtach is ísle agus an fad is giorra. Ina theannta sin, ba cheart frith-thásc in othair le meiningioma nó le stair mheiningioma a chur leis an PI, chomh maith le rabhadh gur cheart monatóireacht a dhéanamh ar chomharthaí meiningioma agus gur chóir cóireáil a stopadh má dhéantar meiningioma a dhiagnóis. Ina theannta sin, mhol PRAC go léireofaí faisnéis faoi thorthaí an dá staidéar eipidéimeolaíocha le Nguyen et al.

Le linn an athbhreithnithe reatha, mheas PRAC gur gá monatóireacht MRI ar othair a mholadh roimh agus go rialta le linn cóireála le CMA nó NOMAC. Mar sin féin, i bhfianaise an ualaigh ar othair aonair agus an líon an-mhór ÍAManna atá le déanamh d'fhonn cás amháin meiningioma a dhiagnóisiú in othar aisimptomach mar gheall ar mhinicíocht íseal mheiningioma le húsáid CMA/NOMAC, mheas PRAC nach mbeadh an beart seo comhréach.

I bhfianaise thorthaí na staidéar ag Nguyen et al., ba cheart gairmithe cúram sláinte a mheabhrú trí chumarsáid ghairmiúil cúram sláinte díreach (DHPC) den rabhadh agus den bhfrith-thásc ar an mbaol meiningioma do gach táirge agus a ba cheart iad a chur ar an eolas faoi na srianta nua maidir le húsáid táirgí ina bhfuil dáileog ard CMA nó NOMAC. Tá an DHPC le scaipeadh i gcomhpháirt ag sealbhóirí údaráithe margaíochta i ngach Ballstát. Ba chóir an chumarsáid seo a dháileadh ar inchríneolaithe, ar ghíneolaithe, ar dhochtúirí ginearálta, ar chumainn foghlamtha agus ar aon spriocghrúpaí ábhartha eile atá le sainmhíniú tuilleadh ar an leibhéal náisiúnta.

Mar fhocal scoir, mheas an PRAC go raibh gá le gníomhaíochtaí breise cógaisíochta chun éifeachtacht na mbeart íoslaghdaithe riosca beartaithe a mheas agus bhí sé den tuairim gur cheart do gach sealbhóir údaráithe margaíochta anailís a dhéanamh ar iompar forordaithe agus feachtacht forordaithe agus meastóireacht a dhéanamh ar éifeachtacht na RMManna nua-tugtha isteach sna PSURanna atá le teacht do na substaintí gníomhacha faoi seach.

Na forais atá le moladh PRAC

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Bhreithnigh an PRAC an nós imeachta faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE do gach táirgí aicéatáite chlormadinone agus táirgí aicéatáite nomegestrol.
- Rinne an CHMP athbhreithniú ar na sonraí atá ar fáil maidir le riosca meiningioma le linn nó tar éis úsáid táirgí íocshláinte ina bhfuil aicéatáit chlormadinone nó aicéatáit nomegestrol, ina n-aonar nó i gcomhcheangal, go háirithe na staidéir eipidéimeolaíocha lena n-áirítear staidéir Árachas Sláinte na Fraince (CNAM), chomh maith le tuarascálacha cáis iarmhargaíochta agus sonraí a chuir na sealbhóirí údaráithe margaíochta isteach.
- Tháinig an PRAC ar an gconclúid ó na sonraí go bhfuil an baol foriomlán de mheiningioma de bharr cóireála le táirgí ina bhfuil aicéatáit chlormadinone nó úsáid aicéatáite nomegestrol fós íseal. Méadaíonn an riosca, áfach, le dáileoga carnach agus fad cóireála chlormadinone nó aicéatáit nomegestrol a mhéadú. Thug PRAC faoi deara freisin go bhféadfadh baol meiningioma laghdú tar éis scor cóireála.

- Dá bhrí sin, mhol an PRA go mbeadh cóireáil le táirgí ard-dáileoige aicéatáit chlormadinone (5-10 mg) nó aicéatáit nomegestrol (3.75-5 mg) teoranta do chásanna ina meastar go bhfuil cóireálacha malartacha nó idirghabhálacha míchuí. Ba chóir go mbeadh an chóireáil teoranta don dáileog éifeachtach is ísle agus an fad is giorra. Thairis sin mhol an Coiste go mbeadh na táirgí ard-dáileoige seo, frith-thásc in othair le meiningioma nó le stair meiningioma.
- Tháinig an PRAC ar an gconclúid freisin, cé nár aithníodh aon bhaol méadaithe meiningioma go sonrach tar éis úsáid a bhaint as aicéatáit chlormadinone ísealdháileoige nó táirgí íocshláinte a bhfuil aicéatáit iontu, ina n-aonar nó i dteannta a chéile, tugtar faoi deara go bhfuil cásanna ann ina bhféadfadh othair a bheith nochtaithe do tháirgí dáileog íseal ar feadh tréimhse fada ama. Ós rud é go méadaíonn an riosca le dáileoga carnach de aicéatáit chlormadinone nó aicéatáit nomegestrol a mhéadú, mhol an Coiste go mbeadh táirgí aicéatáit chlormadinone ísealdháileoige (1-2 mg) nó aicéatáit nomegestrol (2.5 mg) frith-thásctha in othair le meiningioma nó le stair meiningioma.
- Mhol an Coiste tuilleadh nuashonruithe ar fhaisnéis táirgí na táirgí aicéatáite chlormadinone iontu agus táirgí aicéatáite nomegestrol d'fhonn eolas reatha ar an mbaol meiningioma a léiriú.
- Mhol an Coiste gur cheart do gach sealbhóir údaraithe margaíochta meastóireacht a dhéanamh ar éifeachtacht na RMManna a tugadh isteach le déanaí sna PSURanna atá le teacht do na substaintí gníomhacha faoi seach.

I bhfianaise an mhéid thuas, tháinig an PRAC ar an gconclúid go bhfuil an t-iarmhéid riosca sochair a bhaineann le táirgí aicéatáite chlormadinone agus táirgí aicéatáite nomegestrol fós fabhrach faoi réir athruithe ar an bhfaisnéis táirge a thuairiscítear thuas.

Dáilfear DHPC chun gairmithe cúraim sláinte a chur ar an eolas faoi na moltaí thuas.

Molann an Coiste, dá bharr sin, an t-athrú ar théarmaí na n-údaruithe margaíochta le haghaidh táirgí aicéatáite chlormadinone agus táirgí aicéatáite nomegestrol.

Tuairim CHMP

Aontaíonn an CHMP leis na conclúidí agus na forais fhorais fhoriomlána PRAC le moladh tar éis athbhreithniú a dhéanamh ar moladh an PRAC.

Measann an CHMP, dá bharr sin, go bhfuil an t-iarmhéid riosca sochair a bhaineann le táirgí íocshláinte a bhfuil nomegestrol iontu agus táirgí íocshláinte a bhfuil chlormadinone iontu fós fabhrach faoi réir na leasuithe ar fhaisnéis an táirge agus ar na coinníollacha a thuairiscítear thuas.

Dá bhrí sin, molann an CHMP an t-athrú ar théarmaí na n-údaruithe margaíochta le haghaidh táirgí íocshláinte nomegestrol ina bhfuil agus táirgí íocshláinte chlormadinone.