

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Ir nomegestrolio acetatas (NOMAC), ir chlormadinono acetatas (CMA) yra progestino dariniai, slopinantys gonadotropino išsiskyrimą. Abu progestinai taip pat slopina ne tik estrogeno gamybą, bet ir androgenų veikimą. Nustatyta, kad jų antiandrogeninis poveikis siekia 30 proc. (CMA) ir 90 proc. (NOMAC), palyginti su ciproterono acetatu (CPA), kuris buvo nustatytas kaip referencinis antiandrogeninis progestinas, kurio antiandrogeninis poveikis kastruotų, androgenais gydytų žiurkių organizme siekia 100 proc. (Kuhl, 2005).

Skirtingo stiprumo ir skirtingose šalyse patvirtintų nomegestrolio acetato ir chlormadinono acetato monoterapijos arba kartu su estradioliu ar etinilestradioliu vartojamų nomegestrolio acetato ir chlormadinono acetato indikacijos skiriasi. Apskritai šie vaistiniai preparatai yra skirti ginekologiniams ir menstruaciniams sutrikimams gydyti, taip pat vartojami taikant pakaitinę hormonų terapiją, o mažesnėmis dozėmis – kaip hormoniniai kontraceptikai

Meningioma yra retas galvos smegenų navikas, kuris vystosi iš smegenų dangalų. Nors dauguma meningiomų yra gerybiniai navikai, jų intrakranijinė lokalizacija gali turėti sunkių ir galimai mirtinų pasekmių. Meningiomas išsivystymo tikimybė moterims yra du kartus didesnė nei vyrams, o tai leidžia manyti, kad lytiniai hormonai atlieka tam tikrą vaidmenį patofiziologijoje.

Apie su nomegestrolio acetato vartojimu siejamą meningiomas išsivystymo riziką žinoma nuo 2018 m. Iš tiesų, ši rizika tada buvo aptarta PSUSA procedūros (PSUSA/00002181/201801) metu, kai buvo vertinami monoterapijai skirti nomegestrolio preparatai, ir ši rizika buvo įtraukta į preparato informacinius dokumentus. Tuo tarpu keliuose publikacijose buvo aprašyti atskiri atvejai, kai nutraukus gydymą nomegestroliu, meningioma regresavo, o tai leidžia manyti, kad vaisto sudėtyje esantis hormonas (progestinas) turi įtakos šių navikų augimui. Be to, ši rizika buvo aptarta kartu su estradioliu vartojamo nomegestrolio PSUSA procedūros (PSUSA/00002182/201801) metu; ją užbaigus, buvo padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai – į juos įtrauktos rekomendacijos atidžiai stebėti meningiomas, kai šis vaistinis preparatas vartojamas taikant pakaitinę hormonų terapiją. Atsižvelgiant į šią riziką buvo iš dalies pakeisti Zoely informaciniai dokumentai.

Dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, pažymėtina, kad 2019 m. Prancūzijoje padaugėjo pranešimų apie meningiomas atvejus ir nacionaliniu lygmeniu buvo įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės (RMP), įskaitant visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5 ir 10 mg chlormadinono, informacinių dokumentų pakeitimus, kad į juos būtų įtraukta informacija apie meningiomas išsivystymo riziką.

Siekdama geriau išsiaiškinti chlormadinono acetato arba nomegestrolio acetato ryšį su meningiomas išsivystymo rizika, Prancūzijos mokslinių interesų grupė EPI-PHARE atliko du farmakoepidemiologinius tyrimus (Nguyen *et al*, 2021), remdamasi Prancūzijos nacionalinės sveikatos duomenų sistemos (pranc. *Système national des données de santé*, SNDS) duomenimis. Tyrimų rezultatai atskleidė, kad nomegestrolio acetatą arba chlormadinono acetatą vartojantiems pacientams yra didesnė meningiomas išsivystymo rizika, kuri priklauso nuo vaisto dozės ir gydymo trukmės.

Todėl 2021 m. rugsėjo 22 d. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (pranc. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM), atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio acetato, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

2022 m. liepos 7 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvaistė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pagal įregistruotas indikacijas, taip pat kartu su etinilestradioliu arba estradioliu vartojamo chlormadinono acetato arba nomegestolio acetato veiksmingumas buvo vertinamas išduodant registracijos pažymėjimą pagal centralizuotą ir nacionalinę paraiškos gauti registracijos pažymėjimą nagrinėjimo procedūrą ir laikomas įrodytu.

Du neseniai Nguyen *et al* atlikti kohortiniai tyrimai (2021), kuriais siekta įvertinti ilgalaikio CMA arba NOMAC vartojimo poveikį meningiomos išsivystymo rizikai moterims realiame gyvenime, papildė šiuo metu turimas žinias tinkamai apibrėžtais, struktūrizuotais ilgalaikiais duomenimis, kurie yra pagrįsti nacionalinės sveikatos duomenų sistemos (pranc. *Système National des Données de Santé*, SNDS) administraciniais sveikatos duomenimis, apimančiais maždaug 99 proc. Prancūzijos gyventojų. Iš rezultatų matyti, kad vartojant CMA arba NOMAC, kai sukauptoji vaisto dozė yra didelė ir vaistas vartojamas ilgesnį laiką, pacientėms kyla didesnė intrakranijinės meningiomos išsivystymo rizika, o nutraukus gydymą CMA arba NOMAC, ši rizika gali sumažėti. Sąsajos tvirtumas, stiprus nuo dozės priklausomas poveikis ir rizikos sumažėjimas, kuris buvo nustatytas nutraukus gydymą bent vieniems metams, patvirtina CMA ir NOMAC vartojimo sąsają su padidėjusia meningiomos išsivystymo rizika.

Atlikus po vaisto pateikimo rinkai užregistruotų atvejų analizę, taip pat nustatyta, kad pagal skirtingas indikacijas ilgą laiką vartojant dideles vaistinių preparatų dozes (5–10 mg CMA ir 3,75–5 mg NOMAC), didėja meningiomos išsivystymo rizika. Kalbant apie CMA, dauguma atvejų, apie kuriuos pranešta, susiję su vaistinio preparato vartojimu pagal endometriozės indikaciją. Kalbant apie NOMAC, daugiausia užregistruotų meningiomos atvejų buvo susiję su vaistinio preparato vartojimu ne pagal patvirtintas indikacijas (kontracepcijos ir endometriozės indikacijas); toliau pagal nustatytų atvejų skaičių seka gimdos lejomios ir gausaus menstruacinio kraujavimo gydymo indikacijos.

Be to, atlikus sistemos *EudraVigilance* duomenų bazės duomenų apie meningiomos atvejus, apie kuriuos buvo pranešta vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra CMA arba NOMAC, analizę, nustatyti 359 pranešimai apie individualius atvejus, susijusius su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra CMA, ir 461 pranešimais apie individualius atvejus, susijusius su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra NOMAC; beveik visi atvejai buvo susiję su moterimis, kurių daugumos amžius – 40–60 metų. Dauguma šių pranešimų apie individualius atvejus gauta iš Prancūzijos, ir 2019 m. jų skaičius labai išaugo. Duomenų bazėje nustatyti tik keli pranešimai apie individualius atvejus, susijusius su sudėtiniais preparatais, kurių sudėtyje yra nedidelė NOMAC dozė, pvz., Zoely.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra nedidelė CMA dozė (1–2 mg) arba nedidelė NOMAC dozė (2,5 mg)

Meningiomos išsivystymo rizika vartojant CMA arba NOMAC buvo pripažinta anksčiau, ir šiuo metu jų preparato informaciniuose dokumentuose pateikiama tokia informacija:

- vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra nedidelė CMA dozė, – kontraindikacija, susijusi su pacientėmis, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma;
- sudėtiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra nedidelė NOMAC dozė, – kontraindikacija, susijusi su pacientėmis, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma, ir įspėjimas dėl meningiomos išsivystymo rizikos.

Nors atliekant peržiūrą nepavyko nustatyti didesnės rizikos, konkrečiai susijusios su nedidelių dozių vaistinių preparatų vartojimu, atkreipiamas dėmesys į tai, kad tam tikromis aplinkybėmis pacientės

gali ilgą laiką vartoti nedidelių dozių vaistinius preparatus, todėl su nedidelių dozių vaistinių preparatų vartojimu siejama meninges išsivystymo rizika laikoma galima svarbia rizika. Kadangi ši rizika didėja didėjant sukauptajai vaisto dozei, PRAC nusprendė, kad į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nedidelė CMA (1–2 mg) arba NOMAC (2,5 mg) dozė, informacinius dokumentus reikėtų įtraukti įspėjimą dėl šios rizikos, taip pat juose turėtų būti nurodyta, kad šių vaistinių preparatų negalima vartoti pacientams, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad į kai kurių vaistinių preparatų, pvz., Zoely, preparato informacinius dokumentus jau buvo įtraukta kontraindikacija ir įspėjimas, susiję su meninges išsivystymo rizika, tačiau PRAC rekomendavo dar kartą iš dalies pakeisti anksčiau sutartą formuluotę, kad būtų atsižvelgta į šiuo metu turimas žinias ir kad formuluotė būtų suderinta su kitų tos pačios klasės vaistų informaciniais dokumentais. Be to, dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nedidelė CMA arba NOMAC dozė, reikėtų parengti tikslinį tolesnio stebėjimo klausimyną (jeigu jis dar neparengtas) dėl meninges atvejų, siekiant užtikrinti, kad būtų pateikiami kokybiški pranešimai ir ateityje būtų paprasčiau įvertinti priežastinį ryšį. PRAC sutarė dėl pagrindinių šio tikslinio tolesnio stebėjimo klausimyno elementų.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra didelė CMA dozė (5–10 mg) arba didelė NOMAC dozė (3,75–5 mg)

Nors vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra CMA, meningioma nustatoma retai, priežastinis meninges išsivystymo ryšys su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra didelė CMA arba didelė NOMAC dozė, vartojimu laikomas įrodytu. Atsižvelgiant į tai, laikomasi nuomonės, kad galimybė skirti gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra didelė CMA arba NOMAC dozė, turėtų būti svarstoma tik tais atvejais, kai kitos intervencinės priemonės laikomos netinkamomis, be to, gydymas turėtų būti taikomas kuo trumpesnę laiką ir turėtų būti vartojamas kuo mažesnės veiksmingos dozės. Taip pat į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti kontraindikaciją, susijusią su pacientais, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma, ir įspėjimas, kad reikėtų stebėti, ar pacientams nepasireiškia meninges simptomai ir kad, diagnozavus meningiomą, gydymą atitinkamu vaistu reikėtų nutraukti. Be kita ko, PRAC rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti informaciją apie dviejų Nguyen *et al* atliktų epidemiologinių tyrimų rezultatus.

Šios peržiūros procedūros metu PRAC svarstė, ar nereikėtų rekomenduoti pacientams atlikti magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) prieš pradėdant gydymą CMA arba NOMAC ir reguliariai gydymo šiais vaistais laikotarpiu. Vis dėlto, atsižvelgdamas į našta, kuri tektų kiekvienai pacientei, ir į tai, kad – dėl nedidelio meninges išsivystymo atvejų skaičiaus vartojant CMA arba NOMAC – norint nustatyti vieną meninges atvejį, kiekvienai pacientei, kuriai nepasireiškia jokie simptomai, MRT tektų atlikti labai daug kartų, PRAC nusprendė, kad ši priemonė būtų neproporcinga.

Atsižvelgiant į Nguyen *et al* atliktų tyrimų rezultatus, reikėtų tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) forma sveikatos priežiūros specialistams priminti apie įspėjimą ir kontraindikaciją, susijusius su meninges išsivystymo rizika vartojant visus vaistinius preparatus, taip pat reikėtų informuoti juos apie naujus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra didelė CMA arba NOMAC dozė, vartojimo apribojimus. Registruotojai turi kiekvienoje valstybėje narėje bendrai išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams. Šis pranešimas turėtų būti išplatintas endokrinologams, ginekologams, bendrosios praktikos gydytojams, akademinės bendruomenės atstovams ir visoms kitoms atitinkamoms tikslinėms grupėms, kurios turėtų būti tiksliau apibrėžtos nacionaliniu lygmeniu.

Galiausiai PRAC apsvaistė, ar nereikėtų imtis papildomų farmakologinio budrumo veiksmų, siekiant įvertinti siūlomų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, ir laikėsi nuomonės, kad visi registruotojai turėtų išanalizuoti vaistus išrašančių gydytojų elgesio ypatumus išrašant atitinkamus vaistus ir

informuotumą apie jų skyrimo tvarką bei įvertinti naujų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą rengiant būsimus atitinkamų veikliųjų medžiagų periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio acetato;
- PRAC peržiūrėjo turimus duomenis apie meningiomos išsivystymo riziką vartojant arba pavartojus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato arba nomegestrolio acetato, kai jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais, visų pirma epidemiologinius tyrimus, įskaitant Prancūzijos nacionalinio sveikatos draudimo fondo (CNAM) atliktus tyrimus, taip pat po vaistų pateikimo rinkai gautus pranešimus apie individualius atvejus ir registruotojų pateiktus duomenis;
- remdamasis šiais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad absoliuti meningiomos išsivystymo rizika, kylanti taikant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato arba nomegestrolio acetato, tebėra nedidelė. Tačiau didėjant sukauptosioms chlormadinono arba nomegestrolio acetato dozėms ir ilgėjant gydymo trukmei, ši rizika didėja. Taip pat PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nutraukus gydymą, meningiomos išsivystymo rizika gali sumažėti;
- todėl PRAC rekomendavo gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra didelė chlormadinono acetato (5–10 mg) arba didelė nomegestrolio acetato (3,75–5 mg) dozė, taikyti tik tais atvejais, kai kitos gydymo ar intervencinės priemonės laikomos netinkamomis. Gydymas šiais vaistais turėtų būti taikomas kuo trumpesnį laiką ir turėtų būti vartojamas kuo mažesnės veiksmingos jų dozės. Be to, komitetas rekomendavo šių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra didelė minėtų vaistų dozė, neleisti vartoti pacientėms, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad, nors vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra nedidelė chlormadinono acetato arba nomegestrolio acetato dozė, kai jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais, nenustatyta padidėjusios meningiomos išsivystymo rizikos, atkreipiamas dėmesys į tai, kad tam tikromis aplinkybėmis pacientės gali ilgą laiką vartoti šiuos nedidelių dozių preparatus. Atsižvelgdamas į tai, kad meningiomos išsivystymo rizika didėja didėjant sukauptosioms chlormadinono acetato arba nomegestrolio acetato dozėms, komitetas rekomendavo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nedidelė chlormadinono acetato (1–2 mg) arba nomegestrolio acetato (2,5 mg) dozė, taip pat neleisti vartoti pacientėms, kurioms šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota meningioma;
- komitetas rekomendavo dar kartą atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio acetato, informacinius dokumentus, kad juose būtų atsižvelgta į šiuo metu turimas žinias apie meningiomos išsivystymo riziką;
- komitetas rekomendavo visiems registruotojams įvertinti naujų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą rengiant atitinkamų veikliųjų medžiagų periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio acetato, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Bus išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant informuoti juos apie minėtas rekomendacijas.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono acetato, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio acetato, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Dėl šios priežasties CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau nurodytos sąlygos.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nomegestrolio, ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlormadinono, registracijos pažymėjimų sąlygas.