

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Nomegestrolacetát (NOMAC) aj chlórمدadinónacetát (CMA) sú progestínové deriváty s antigonadotropnými účinkami. Obidva progestíny majú ďalší antiestrogénny, ale aj antiandrogénny účinok. Preukázalo sa, že ich antiandrogénny účinok dosahuje úroveň 30 % (CMA) a 90 % (NOMAC) v porovnaní s cyproterónacetátom (CPA), ktorý bol stanovený ako referenčný antiandrogénny progestín so 100 % antiandrogénnym účinkom u kastrovaných potkanov liečených androgénmi (Kuhl 2005).

Schválené indikácie pre nomegestrolacetát a chlórمدadinónacetát v monoterapii alebo v kombinácii s estradiolom alebo etinylestradiolom sa líšia pri rôznych silách a v rôznych krajinách. Celkovo sú indikované na gynekologické a menštruačné poruchy, hormonálnu substitučnú liečbu a v nižších dávkach ako hormonálna antikoncepcia.

Meningióm je zriedkavý nádor mozgu, ktorý sa tvorí z mozgových blán. Hoci meningiómy sú väčšinou benígne nádory, ich intrakraniálne umiestnenie môže viesť k závažným a potenciálne smrteľným následkom. Pravdepodobnosť ich vzniku je u žien približne dvojnásobná ako u mužov, čo poukazuje na úlohu pohlavných hormónov v ich fyziopatológii.

Riziko vzniku meningiómu súvisiace s používaním nomegestrolacetátu je známe od roku 2018. O tomto riziku sa následne diskutovalo v rámci posudzovania PSUSA (PSUSA/00002181/201801), ktoré sa týkalo liekov obsahujúcich nomegestrol v monoterapii, a riziko bolo doplnené do informácií o lieku. V niektorých publikáciách boli medzitým hlásené prípady regresie meningiómu po vysadení nomegestrolu, čo naznačuje hormonálnu/progestínovú úlohu lieku pri raste týchto nádorov. O riziku sa diskutovalo aj pri posudzovaní nomegestrolu v kombinácii s estradiolom v rámci PSUSA (PSUSA/00002182/201801), ktoré viedlo k zmenám v informáciách o lieku s cieľom odporučiť dôkladné monitorovanie meningiómov, ak sa lieky používajú ako hormonálna substitučná liečba (HSL). Informácie o lieku Zoely boli zmenené tak, aby odrážali toto riziko.

V prípade liekov obsahujúcich chlórمدadinónacetát bolo vo Francúzsku v roku 2019 zaznamenané zvýšenie hlásení meningiómov a na vnútroštátnej úrovni boli zavedené ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík (RMM) vrátane zmien v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce chlórمدadinón 5 mg a 10 mg tak, aby odrážali riziko meningiómu.

Na ďalšie objasnenie vzťahu medzi chlórمدadinónacetátom alebo nomegestrolacetátom a rizikom meningiómu uskutočnila francúzska skupina EPI-PHARE dve farmakoepidemiologické štúdie (Nguyen et al. 2021) na základe údajov z SNDS (Système national des données de santé – Francúzsky národný systém zdravotných údajov). Z výsledkov vyplýva zvýšené riziko vzniku meningiómov v závislosti od dávky a dĺžky liečby nomegestrolacetátom alebo chlórمدadinónacetátom.

Príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) preto 22. septembra 2021 inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich nomegestrolacetát a liekov obsahujúcich chlórمدadinónacetát a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 7. júla 2022 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Účinnosť chlórمدadinónacetátu alebo nomegestrolacetátu v schválených indikáciách aj v kombinácii s etinylestradiolom alebo estradiolom bola posúdená v čase povolenia v rámci ústredných a vnútroštátnych postupov žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a považuje sa za stanovenú.

Dve nedávne kohortové štúdie, ktoré uskutočnili Nguyen et al. (2021) a ktorých cieľom bolo vyhodnotiť vplyv predĺženého používania CMA alebo NOMAC v klinickej praxi na riziko vzniku meningiómu u žien, dopĺňajú k súčasným poznatkom dobre definované, štruktúrované dlhodobé údaje vychádzajúce z administratívnych zdravotných údajov zo systému SNDS (Système National des Données de Santé), ktorý pokrýva približne 99 % francúzskej populácie. Výsledky preukázali zvýšené riziko intrakraniálneho meningiómu po expozícii CMA alebo NOMAC s vysokou kumulatívnou dávkou a dlhším trvaním expozície, s potenciálnym znížením po vysadení CMA alebo NOMAC. Sila súvislosti, silné účinky závislé od dávky a zníženie rizika pozorované po ukončení liečby v trvaní aspoň jedného roka podporujú súvislosť medzi expozíciou CMA/NOMAC a zvýšeným rizikom vzniku meningiómov.

Aj analýza prípadov po uvedení na trh poukazuje na zvýšené riziko vzniku meningiómu pri dlhodobom používaní liekov s vysokou dávkou (CMA 5 – 10 mg a NOMAC 3,75 – 5 mg) v rôznych indikáciách. V prípade CMA sa väčšina hlásených prípadov týka použitia lieku v indikácii endometriózy. V prípade NOMAC bol najvyšší počet prípadov hlásený v súvislosti s používaním mimo schválenej indikácie (antikoncepcia a endometrióza), nasledovali hlásenia pri schválenej liečbe leiomyómu matrice a silného menštruačného krvácania.

Okrem toho bolo prostredníctvom analýzy EudraVigilance (EV) týkajúcej sa prípadov meningiómu hlásených v súvislosti s liekmi obsahujúcimi CMA alebo NOMAC získaných 359 kazuistík s liekmi obsahujúcimi CMA a 461 kazuistík s liekmi obsahujúcimi NOMAC, takmer všetky u žien, väčšinou vo veku od 40 do 60 rokov. Kazuistiky pochádzajú najmä z Francúzska, pričom v roku 2019 došlo k prudkému nárastu. Len niekoľko získaných kazuistík sa týkalo kombinovaných liekov s NOMAC v nízkej dávke, ako je liek Zoely.

Lieky obsahujúce nízku dávku CMA (1 – 2 mg) alebo nízku dávku NOMAC (2,5 mg)

Riziko vzniku meningiómu pri používaní CMA alebo NOMAC bolo predtým známe a v informáciách o lieku sa v súčasnosti odráža takto:

- Lieky obsahujúce nízku dávku CMA v monoterapii: kontraindikácia u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze.
- Kombinované lieky s NOMAC v nízkej dávke: kontraindikácia u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze a upozornenie na riziko vzniku meningiómu.

Hoci v rámci preskúmania nebolo možné identifikovať žiadne zvýšené riziko konkrétne spojené s používaním liekov s nízkou dávkou, treba poznamenať, že existujú situácie, keď môžu byť pacienti vystavení liekom s nízkou dávkou dlhodobo, a preto sa riziko vzniku meningiómu súvisiace s liekmi s nízkou dávkou považuje za potenciálne významné riziko. Keďže toto riziko sa zvyšuje so zvyšujúcou sa kumulatívnou dávkou, výbor PRAC usúdil, že upozornenie na toto riziko má byť uvedené v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce nízku dávku CMA (1 – 2 mg) alebo NOMAC (2,5 mg) a že použitie týchto liekov má byť kontraindikované u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze. Treba poznamenať, že v prípade niektorých liekov, napr. Zoely, už bola v informáciách o lieku zohľadnená kontraindikácia a upozornenie na riziko meningiómu, výbor PRAC však odporučil ďalšie zmeny v predtým schválenom znení, aby sa zohľadnili súčasné poznatky a aby bolo v súlade s triedou. Navyše sa má v prípade liekov obsahujúcich nízku dávku CMA alebo NOMAC zaviesť (ak ešte nie je stanovený) cieleň dotazník na sledovanie pre prípady meningiómov, aby bola zabezpečená vysoká kvalita hlásení

a v budúcnosti sa uľahčilo posúdenie príčinných súvislostí. Hlavné prvky tohto cieleného dotazníka na sledovanie schválil výbor PRAC.

Lieky obsahujúce vysokú dávku CMA (5 – 10 mg) alebo vysokú dávku NOMAC (3,75 – 5 mg)

Hoci bol meningióm hlásený len ako zriedkavá udalosť pri užívaní liekov obsahujúcich CMA, príčinná súvislosť medzi meningiómom a liekmi obsahujúcimi vysokú dávku CMA alebo vysokú dávku NOMAC sa považuje za preukázanú. Na základe toho sa usudzuje, že pre pomer prínosu a rizika sa možnosti liečby liekmi obsahujúcimi vysokú dávku majú obmedziť na situácie, keď sa iné intervencie považujú za nevhodné, a liečba sa má obmedziť na najnižšiu účinnú dávku a najkratšiu dobu. Okrem toho sa má do informácií o lieku doplniť kontraindikácia u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze a tiež upozornenie, že sa majú sledovať príznaky a liečba sa má zastaviť, ak je pacientovi diagnostikovaný meningióm. Výbor PRAC navyše odporučil, aby boli v informáciách o lieku zohľadnené informácie o výsledkoch dvoch epidemiologických štúdií, ktoré uskutočnili Nguyen et al.

V rámci súčasného preskúmania výbor PRAC zvažil potrebu odporučiť monitorovanie magnetickou rezonanciou u pacientov pred liečbou a pravidelne počas liečby pomocou CMA alebo NOMAC. Vzhľadom na zaťaženie jednotlivých pacientov a veľmi veľký počet vyšetrení magnetickou rezonanciou, ktoré je potrebné vykonať na diagnostikovanie jedného prípadu meningiómu u pacienta bez akýchkoľvek symptómov z dôvodu nízkeho výskytu meningiómu pri používaní CMA/NOMAC, však výbor PRAC usúdil, že toto opatrenie by nebolo primerané.

Vzhľadom na zistenia štúdií, ktoré uskutočnili Nguyen et al., je potrebné zdravotníckym pracovníkom pripomenúť prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) upozornenie a kontraindikáciu v súvislosti s rizikom meningiómu v prípade všetkých liekov a informovať ich o nových obmedzeniach používania liekov obsahujúcich vysokú dávku CMA alebo NOMAC. Oznámenie DHPC majú držiteľia povolenia na uvedenie na trh šíriť v každom členskom štáte spoločne. Oznámenie sa má rozposlať endokrinológom, gynekológom, všeobecným lekárom, učným spoločnostiam a všetkým ďalším relevantným cieľovým skupinám podrobnejšie vymedzeným na vnútroštátnej úrovni.

Výbor PRAC napokon zvažil potrebu ďalších farmakovigilančných činností na vyhodnotenie účinnosti navrhovaných opatrení na minimalizovanie rizík a dospel k názoru, že všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú analyzovať správanie pri predpisovaní a informovanosť predpisujúcich osôb a vyhodnotiť účinnosť novozavedených opatrení na minimalizovanie rizík v nadchádzajúcich správach PSUR pre príslušné účinné látky.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre všetky lieky obsahujúce chlórمدادينacetát a lieky obsahujúce nomegestrolacetát.
- Výbor PRAC preskúmal dostupné údaje o riziku vzniku meningiómu počas užívania alebo po užívaní liekov obsahujúcich chlórمدادينacetát alebo nomegestrolacetát, buď samostatne alebo v kombinácii, najmä epidemiologické štúdie vrátane štúdií francúzskej zdravotnej poisťovne (CNAM), ako aj kazuistiky a údaje po uvedení na trh, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh.
- Výbor PRAC na základe údajov dospel k záveru, že absolútne riziko vzniku meningiómu v dôsledku liečby liekmi obsahujúcimi chlórمدادينacetát alebo nomegestrolacetát zostáva nízke. Toto riziko sa však zvyšuje so zvyšujúcimi sa kumulatívnymi dávkami chlórمدادين

alebo nomegestrolacetátu a predlžujúcou sa dobou liečby. Výbor PRAC tiež zaznamenal, že riziko vzniku meningiómu môže po ukončení liečby klesnúť.

- Výbor PRAC preto odporučil, aby sa liečba liekmi obsahujúcimi vysoké dávky chlórمدadinónacetátu (5 – 10 mg) alebo nomegestrolacetátu (3,75 – 5 mg) obmedzila na situácie, keď sa alternatívna liečba alebo intervencie nepovažujú za vhodné. Liečba sa má obmedziť na najnižšiu účinnú dávku a najkratšiu dobu. Výbor okrem toho odporučil, aby tieto lieky s vysokou dávkou boli kontraindikované u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze.
- Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že hoci nebolo konkrétne identifikované zvýšené riziko meningiómu po použití liekov obsahujúcich nízku dávku chlórمدadinónacetátu alebo nomegestrolacetátu, či už samostatne alebo v kombinácii, treba poznamenať, že existujú situácie, keď môžu byť pacienti vystavení liekom s nízkou dávkou dlhodobo. Vzhľadom na to, že toto riziko sa zvyšuje so stúpajúcimi kumulatívnymi dávkami chlórمدadinónacetátu alebo nomegestrolacetátu, výbor odporučil kontraindikovať aj lieky obsahujúce nízku dávku chlórمدadinónacetátu (1 – 2 mg) alebo nomegestrolacetátu (2,5 mg) u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze.
- Výbor odporučil ďalšie aktualizácie informácií o lieku pre lieky obsahujúce chlórمدadinónacetát a lieky obsahujúce nomegestrolacetát, aby sa zohľadnili súčasné poznatky o riziku vzniku meningiómu.
- Výbor odporučil, aby všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh vyhodnotili účinnosť novozavedených opatrení na minimalizovanie rizík v nadchádzajúcich správach PSUR pre príslušné účinné látky.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich chlórمدadinónacetát a liekov obsahujúcich nomegestrolacetát ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku opísané vyššie.

Bude sa distribuovať DHPC s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov o aktuálnych odporúčaníach.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce chlórمدadinónacetát a lieky obsahujúce nomegestrolacetát.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich nomegestrol a liekov obsahujúcich chlórمدadinón ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nomegestrol a lieky obsahujúce chlórمدadinón.