

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Nomegestrol acetat (NOMAC) in klormadinon acetat (CMA) sta derivata progestina z antigonadotropnimi učinki. Progestina dodatno kažeta antiestrogeno, pa tudi antiandrogeno delovanje. Pokazalo se je, da je njuno antiandrogeno delovanje 30-odstotno (CMA) oziroma 90-odstotno (NOMAC) v primerjavi s ciproteron acetatom (CPA), ki je bil določen kot referenčni antiandrogeni progestin s 100-odstotnim antiandrogenim delovanjem pri kastriranih podganah, ki so prejemale androgene (Kuhl 2005).

Odobrene indikacije za nomegestrol acetat in klormadinon acetat bodisi v obliki monoterapije bodisi v kombinaciji z estradiolom ali etinilestradiolom so različne pri različnih jakostih in v različnih državah. Na splošno sta indicirana za ginekološke in menstrualne motnje, hormonsko nadomestno zdravljenje in v manjših odmerkih kot hormonska kontracepcija.

Meningiom je redek možganski tumor, ki nastane iz možganskih ovojnic. Čeprav je večina meningiomov benignih tumorjev, lahko njihova intrakranialna lokacija povzroči resne in morebitne smrtne posledice. Pri ženskah se pojavlja približno dvakrat pogosteje kot pri moških, kar kaže na vlogo spolnih hormonov pri fiziopatologiji.

Tveganje za meningiom, ki je povezano z uporabo nomegestrol acetata, je znano od leta 2018. O tem tveganju so nato razpravljali v okviru ocene rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUSA/00002181/201801) za zdravila, ki vsebujejo nomegestrol in se uporabljajo v obliki monoterapije, ter tveganje dodali k informacijam o zdravilu. Medtem so v nekaterih publikacijah poročali o primerih regresije meningioma po prekinitvi zdravljenja z nomegestrolom, kar kaže hormonsko/progestinsko vlogo zdravila pri rasti teh tumorjev. O tveganju so razpravljali tudi v okviru ocene PSUSA za nomegestrol v kombinaciji z estradiolom (PSUSA/00002182/201801), zato so se spremenile informacije o zdravilu, in sicer so priporočili skrbno spremljanje meningiomov, kadar se zdravilo uporablja kot hormonsko nadomestno zdravljenje. Informacije o zdravilu Zoely so bile spremenjene tako, da upoštevajo to tveganje.

Pri zdravilih, ki vsebujejo klormadinon acetat, so v Franciji leta 2019 opazili povečano število poročil o primerih meningiomov in na nacionalni ravni uvedli dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo klormadinon v odmerku 5 mg in 10 mg, da se upošteva tveganje za meningiom.

Za dodatno pojasnitev povezave med klormadinon acetatom ali nomegestrol acetatom in tveganjem za meningiom je francoska skupina EPI-PHARE (Nguyen in dr., 2021) izvedla dve farmakoepidemiološki študiji na podlagi podatkov SNDS (Système national des données de santé – francoski nacionalni zdravstveni podatkovni sistem). Rezultati so pokazali povečano tveganje za meningiome v odvisnosti od odmerka in trajanja zdravljenja z nomegestrol acetatom ali klormadinon acetatom.

Pristojni francoski nacionalni organ (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) je zato 22. septembra 2021 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov uvedel napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES ter Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (odbor PRAC) zaprosil, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo nomegestrol acetat, in zdravila, ki vsebujejo klormadinon acetat, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 7. julija 2022 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (odbor CHMP).

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Učinkovitost klormadinon acetata ali nomegestrol acetata, tudi v kombinaciji z etinilestradiolom ali estradiolom, pri odobrenih indikacijah je bila ocenjena v času izdaje dovoljenja v centralnem in nacionalnih postopkih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter velja za ugotovljeno.

Kohortni študiji, ki so ju pred kratkim izvedli Nguyen in dr. (2021) in katerih cilj je bil oceniti dejanski vpliv dolgotrajne uporabe CMA ali NOMAC na tveganje za meningiom pri ženskah, trenutnemu znanju dodajata dobro opredeljene, strukturirane dolgoročne podatke na podlagi upravnih zdravstvenih podatkov iz SNDS (Système National des Données de Santé), ki zajema približno 99 % francoske populacije. Rezultati so pokazali povečano tveganje za intrakranialni meningiom po izpostavljenosti CMA ali NOMAC z velikim kumulativnim odmerkom in daljšim trajanjem izpostavljenosti, z možnim zmanjšanjem po prekinitvi zdravljenja s CMA ali NOMAC. Trdnost povezave, močno od odmerka odvisni učinki in zmanjšanje tveganja, ki so ga opazili po najmanj enoletni prekinitvi zdravljenja, podpirajo povezavo med izpostavljenostjo CMA/NOMAC in povečanim tveganjem za meningiome.

V analizi primerov iz obdobja trženja se kaže tudi povečano tveganje za meningiom pri dolgotrajni uporabi zdravil z velikim odmerkom (CMA 5–10 mg in NOMAC 3,75–5 mg) za različne indikacije. Pri CMA se večina primerov, o katerih so poročali, nanaša na uporabo zdravila pri indikaciji endometrioze. Pri NOMAC so o največjem številu primerov poročali v okviru uporabe zunaj odobrene indikacije (kontracepcija in endometrioza); sledila so poročila o odobrenem zdravljenju leiomioma maternice in močnih menstrualnih krvavitvah.

Pri analizi podatkov EudraVigilance o primerih meningioma, o katerih so poročali pri zdravilih, ki vsebujejo CMA ali NOMAC, so pridobili tudi 359 poročil o primerih za zdravila, ki vsebujejo CMA, in 461 poročil o primerih za zdravila, ki vsebujejo NOMAC; skoraj vsi so zajemali ženske, večinoma stare od 40 do 60 let. Poročila o primerih so večinoma izvirala iz Francije, njihovo število se je leta 2019 močno povečalo. Za kombinirana zdravila z majhnim odmerkom NOMAC, kot je zdravilo Zoely, je bilo pridobljenih le nekaj poročil o primerih.

Zdravila, ki vsebujejo majhen odmerek CMA (1–2 mg) ali majhen odmerek NOMAC (2,5 mg)

Tveganje za meningiom pri uporabi CMA ali NOMAC je bilo že znano in je trenutno v informacijah o zdravilu upoštevano na naslednji način:

- Zdravila, ki vsebujejo majhen odmerek CMA in se uporabljajo v obliki monoterapije: kontraindikacija pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma.
- Kombinirana zdravila z majhnim odmerkom NOMAC: kontraindikacija pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma in opozorilo o tveganju za meningiom.

Čeprav v okviru pregleda zdravila ni bilo mogoče opredeliti povečanega tveganja, ki bi bilo specifično povezano z uporabo zdravil z majhnim odmerkom, je treba omeniti, da obstajajo okoliščine, v katerih so bolniki lahko dalj časa izpostavljeni zdravilom z majhnim odmerkom, zato tveganje za meningiom, povezano z zdravili z majhnim odmerkom, velja za možno pomembno tveganje. Ker se tveganje z naraščanjem kumulativnega odmerka povečuje, je odbor PRAC menil, da je treba opozorilo o tem tveganju vključiti v informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo majhen odmerek CMA (1–2 mg) ali NOMAC (2,5 mg), in da mora biti uporaba teh zdravil kontraindicirana pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma. Treba je opozoriti, da sta bila za nekatera zdravila, npr. zdravilo Zoely, kontraindikacija in opozorilo o tveganju za meningiom že vključena v informacije o zdravilu, vendar je odbor PRAC priporočil nadaljnje spremembe predhodno dogovorjenega besedila, da se upošteva trenutno znanje in zagotovi usklajenost z razredom. Poleg tega je treba za zdravila, ki vsebujejo majhen odmerek CMA ali NOMAC, za primere meningiomov uvesti ciljni vprašalnik za nadaljnje spremljanje (če še ni določen), da se zagotovijo kakovostna poročila in olajša ocena vzročne povezave

v prihodnosti. Odbor PRAC se je dogovoril o ključnih elementih tega ciljnega vprašalnika za nadaljnje spremljanje.

Zdravila, ki vsebujejo velik odmerek CMA (5–10 mg) ali velik odmerek NOMAC (3,75–5 mg)

Čeprav so pri zdravilih, ki vsebujejo CMA, o meningiomu poročali le kot o redkem dogodku, velja vzročna povezava med meningiomom in zdravili, ki vsebujejo velik odmerek CMA ali NOMAC, za ugotovljeno. Na podlagi tega se ocenjuje, da je treba razmerje med tveganji in koristmi pri možnostih zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo velik odmerek, omejiti na primere, pri katerih drugi posegi niso primerni, zdravljenje pa omejiti na najmanjši učinkoviti odmerek in najkrajše obdobje. Poleg tega je treba v informacije o zdravilu dodati kontraindikacijo pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma ter opozorilo, da je treba spremljati simptome meningioma in zdravljenje prekiniti, če se pri bolniku diagnosticira meningiom. Odbor PRAC je tudi priporočil, da je treba informacije o rezultatih obeh epidemioloških študij, ki so ju izvedli Nguyen in dr., upoštevati v informacijah o zdravilu.

V tem pregledu zdravila je odbor PRAC menil, da je treba priporočiti spremljanje bolnikov z magnetno resonanco (MRI) pred zdravljenjem s CMA ali NOMAC in redno v času zdravljenja. Odbor PRAC je ob upoštevanju bremena za posamezne bolnike in zelo velikega števila MRI, ki bi jih bilo treba opraviti za diagnosticiranje enega primera meningioma pri bolniku brez simptomov zaradi nizke pojavnosti meningioma pri uporabi CMA/NOMAC, menil, da ta ukrep ne bi bil sorazmeren.

Na podlagi ugotovitev iz študij, ki so jih izvedli Nguyen in dr., je treba zdravstvene delavce z neposrednim obvestilom spomniti na opozorilo in kontraindikacijo v zvezi s tveganjem za meningiom pri vseh zdravilih ter jih obvestiti o novih omejitvah pri uporabi zdravil, ki vsebujejo velik odmerek CMA ali NOMAC. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici morajo neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem posredovati skupaj. To sporočilo je treba razdeliti endokrinologom, ginekologom, splošnim zdravnikom, učnim društvom in vsem drugim ustreznim ciljnim skupinam, ki jih je treba podrobneje opredeliti na nacionalni ravni.

Odbor PRAC je tudi preučil potrebo po dodatnih farmakovigilančnih dejavnostih za oceno učinkovitosti predlaganih ukrepov za zmanjšanje tveganja in menil, da morajo vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom analizirati obnašanje pri predpisovanju zdravila in ozaveščenost zdravnikov, ki predpisujejo zdravilo, ter v prihodnjih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (poročila PSUR) za zadevni učinkovini oceniti učinkovitost na novo uvedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za vsa zdravila, ki vsebujejo klormadinon acetat, in zdravila, ki vsebujejo nomegestrol acetat;
- odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke o tveganju za meningiom med uporabo ali po uporabi zdravil, ki vsebujejo klormadinon acetat ali nomegestrol acetat, in sicer samostojno ali v kombinaciji, zlasti epidemiološke študije, vključno s študijami francoskega zdravstvenega zavarovanja, ter poročila o primerih iz obdobja trženja in podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor PRAC je na podlagi podatkov zaključil, da absolutno tveganje za meningiom zaradi zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo klormadinon acetat ali nomegestrol acetat, ostaja majhno; vendar pa se tveganje povečuje z naraščajočimi kumulativnimi odmerki in trajanjem zdravljenja s klormadinon ali nomegestrol acetatom; odbor PRAC je tudi opozoril, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja zmanjša;

- odbor PRAC je zato priporočil, da se zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo velike odmerke klormadinon acetata (5–10 mg) ali nomegestrol acetata (3,75–5 mg), omeji na primere, pri katerih alternativna zdravljenja ali posegi niso primerni; zdravljenje je treba omejiti na najmanjši učinkoviti odmerek in najkrajše obdobje; priporočil je tudi, da se ta zdravila v velikih odmerkih kontraindicirajo pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma;
- odbor PRAC je zaključil tudi, da je treba, čeprav po uporabi zdravil, ki vsebujejo klormadinon acetat ali nomegestrol acetat v majhnem odmerku, in sicer samostojno ali v kombinaciji, ni bilo posebej ugotovljeno povečano tveganje za meningiom, upoštevati, da obstajajo primeri, pri katerih so lahko bolniki dlje časa izpostavljeni zdravilom z majhnim odmerkom; glede na to, da se tveganje povečuje z naraščajočimi kumulativnimi odmerki klormadinon acetata ali nomegestrol acetata, je odbor priporočil, da je treba zdravila z majhnim odmerkom klormadinon acetata (1–2 mg) ali nomegestrol acetata (2,5 mg) kontraindicirati pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma;
- odbor je priporočil nadaljnje posodobitve informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo klormadinon acetat, in zdravila, ki vsebujejo nomegestrol acetat, da se upošteva trenutno znanje o tveganju za meningiom;
- priporočil je, da morajo vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v prihodnjih poročilih PSUR za zadevni učinkovini oceniti učinkovitost novih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Glede na navedeno je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo klormadinon acetat, in zdravil, ki vsebujejo nomegestrol acetat, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zdravstvenim delavcem bo poslano neposredno obvestilo o zgoraj navedenih priporočilih.

Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo klormadinon acetat, in zdravili, ki vsebujejo nomegestrol acetat.

Mnenje odbora CHMP

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal z njegovimi končnimi zaključki in podlagami za priporočilo.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo nomegestrol, in zdravil, ki vsebujejo klormadinon, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in spremembe pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo nomegestrol, in zdravili, ki vsebujejo klormadinon.