

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Nomegestrolacetat (NOMAC) og chlormadinonacetat (CMA) er begge progestinderivater med antigonadotrop virkning. Begge progestiner har yderligere antiøstrogen, men også antiandrogen aktivitet. Deres antiandrogene aktivitet er påvist at være 30 % (CMA) og 90 % (NOMAC) sammenlignet med cyproteronacetat (CPA), der er fastsat som antiandrogen referenceprogestin med 100 % antiandrogen aktivitet hos kastrerede androgenbehandlede rotter (Kuhl 2005).

De godkendte indikationer for nomegestrolacetat og chlormadinonacetat som monoterapi eller i kombination med estradiol eller ethinylestradiol er forskellige i de forskellige styrker og forskellige lande. Overordnet er de indiceret til gynækologiske og menstruelle lidelser, hormonerstatningsbehandling og, ved lavere doser, som hormonel prævention.

Meningiom er en sjælden hjernetumor, der udgår fra meninges. De fleste meningiomer er godartede, men deres intrakraniale placering kan føre til alvorlige og potentielt dødelige konsekvenser. Kvinder har ca. dobbelt så stor sandsynlighed for at udvikle det som mænd, hvilket tyder på, at kønshormoner spiller en rolle i fysiopatologien.

Risikoen for meningiom ved brug af nomegestrolacetat har været kendt siden 2018. Denne risiko blev da også drøftet under PSUSA-vurderingen (PSUSA/00002181/201801), der omfattede monoterapi-produkter indeholdende nomegestrol, og risikoen blev tilføjet i produktinformationen. I mellemtiden har nogle publikationer rapporteret om tilfælde af regression af meningiomer efter seponering af nomegestrol, hvilket tyder på, at lægemidlet har en hormonel/progestinagtig rolle i væksten af disse tumorer. Desuden blev risikoen drøftet under PSUSA-vurderingen af nomegestrol i kombination med estradiol (PSUSA/00002182/201801), hvilket førte til ændringer af produktinformationen og anbefaling af tæt overvågning for meningiom ved anvendelse som hormonsubstitution. Produktinformationen for Zoely blev ændret for at afspejle denne risiko.

For lægemidler indeholdende chlormadinonacetat blev der i Frankrig i 2019 iagttaget en stigning i antallet af caserapporter om meningiomer, og der blev gennemført supplerende risikominimeringsforanstaltninger på nationalt plan, herunder ændringer af produktinformationen for alle produkter indeholdende chlormadinon, 5 og 10 mg, for at afspejle risikoen for meningiom.

For yderligere at klarlægge sammenhængen mellem chlormadinonacetat/nomegestrolacetat og meningiomrisikoen har den franske gruppe EPI-PHARE (Nguyen et al 2021) gennemført to farmakoepidemiologiske studier på basis af data fra SNDS (Système national des données de santé — det franske nationale sundhedsdatasystem). Resultaterne tydede på øget risiko for meningiom, afhængigt af dosis og behandlingsvarighed ved behandling med nomegestrolacetat eller chlormadinonacetat.

Den 22. september 2021 indledte den franske nationale kompetente myndighed (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) derfor en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC på grundlag af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovenstående problemstilling for benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende nomegestrol og produkter indeholdende chlormadinonacetat og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 7. juli 2022 vedtaget en anbefaling, som CHMP efterfølgende har behandlet, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Virkningen af chlormadinonacetat eller norgestrolacetat, også i kombination med ethinylestradiol eller estradiol, til de godkendte indikationer, er på godkendelsestidspunktet blevet vurderet ved central og national behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse og anses for at være fastslået.

De to nylige kohortestudier foretaget af Nguyen et al. (2021), der har til formål at vurdere den reelle virkning af længere tids anvendelse af CMA eller NOMAC på risikoen for meningiom hos kvinder, tilføjer veldefinerede, strukturerede og langsigtede data til den nuværende viden på grundlag af administrative sundhedsdata fra SNDS (Système National des Données de Santé), som dækker ca. 99 % af den franske befolkning. Resultaterne viste en øget risiko for intrakranielt meningiom efter eksponering for CMA eller NOMAC ved høj kumulativ dosis og længere eksponeringsvarighed, med potentielt fald efter seponering af CMA eller NOMAC. Sammenhængens styrke, de stærke dosisafhængige virkninger og den risikoreduktion, der er observeret efter mindst ét års seponering af behandlingen, underbygger sammenhængen mellem eksponering for CMA/NOMAC og øget risiko for meningiom.

Analysen af tilfælde efter markedsføring peger også i retning af en øget risiko for meningiom ved langtidsbrug af højdosisprodukter (CMA 5-10 mg og NOMAC 3,75-5 mg) til forskellige indikationer. For CMA vedrører de fleste indberettede tilfælde anvendelse af produktet til indikationen endometriose. For NOMAC er der indberettet flest tilfælde i forbindelse med off label-brug (prævention og endometriose), efterfulgt af indberetninger om godkendt behandling af uterusleiomyom og kraftig menstruationsblødning.

I en EudraVigilance-caseanalyse af meningiomer indberettet med CMA- eller NOMAC-holdige lægemidler fandtes desuden 359 caserapporter med CMA-holdige lægemidler og 461 caserapporter med NOMAC-holdige lægemidler, næsten alle hos kvinder, hvoraf de fleste var mellem 40 og 60 år. Caserapporterne hidrørte hovedsagelig fra Frankrig, med en kraftig stigning i 2019. Der blev kun fundet få caserapporter med lavdosis-NOMAC-kombinationsprodukter som Zoely.

Lavdosis-CMA-produkter (1-2 mg) og lavdosis-NOMAC-produkter (2,5 mg)

Risikoen for meningiom ved brug af CMA eller NOMAC er i forvejen anerkendt og afspejles aktuelt i produktinformationen som følger:

- Lavdosis-CMA-monoterapiprodukter: kontraindiceret for patienter med meningiom eller tidligere meningiom.
- Kombinationsprodukter med lavdosis-NOMAC: kontraindiceret for patienter med meningiom eller tidligere meningiom, og advarsel om risikoen for meningiom.

Som led i gennemgangen kunne der ikke identificeres nogen specifik øget risiko i forbindelse med brug af lavdosisprodukter, men det må bemærkes, at der er situationer, hvor patienter kan blive eksponeret for lavdosisprodukter i lang tid, hvorfor risikoen for meningiom i forbindelse med lavdosisprodukter anses for at være en potentiel vigtig risiko. Da risikoen øges med stigende kumulativ dosis, fandt PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende lavdosis-CMA (1-2 mg) eller -NOMAC (2,5 mg) bør indeholde en advarsel om denne risiko, og at sådanne produkter bør gøres kontraindiceret hos patienter med meningiom eller tidligere meningiom. Det må bemærkes, at for nogle produkter, f.eks. Zoely, var en kontraindikation og en advarsel om risikoen for meningiomer allerede afspejlet i produktinformationen, men PRAC anbefalede yderligere ændringer af den tidligere vedtagne ordlyd for at afspejle den aktuelle viden og af hensyn til overensstemmelsen med klassen. For produkter, der indeholder lavdosis-CMA eller -NOMAC, bør der desuden udarbejdes et målrettet opfølgende spørgeskema (hvis dette endnu ikke er sket) med henblik på meningiomtilfælde for at sikre

rapporter af høj kvalitet og lette årsagsvurderingen i fremtiden. PRAC vedtog hovedelementerne i dette målrettede opfølgningsspørgeskema.

Højdosis-CMA- (5-10 mg)- og højdosis-NOMAC (3,75-5 mg)-holdige produkter

Skønt meningiomer kun er indberettet som sjældne hændelser med CMA-holdige produkter, anses årsagssammenhængen mellem meningiom og højdosis-CMA- eller -NOMAC-holdige produkter for at være fastslået. Heraf vurderes det, at benefit/risk-forholdet for behandlingsmuligheder for højdosisprodukter bør begrænses til situationer, hvor andre interventioner anses for uhensigtsmæssige, og at behandlingen bør begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed. Desuden bør der i produktinformationen tilføjes en kontraindikation for patienter med meningiom eller tidligere meningiom samt en advarsel om, at der bør overvåges for meningiomsymptomer, og at behandlingen bør seponeres, hvis en patient diagnosticeres med meningiom. Desuden anbefalede PRAC, at produktinformationen indeholder oplysninger om resultaterne af de to epidemiologiske studier udført af Nguyen et al.

Under denne gennemgang tog PRAC stilling til behovet for at anbefale MRI-overvågning af patienter før og regelmæssigt under behandlingen med CMA eller NOMAC. PRAC fandt imidlertid, at denne foranstaltning ikke ville være forholdsmæssig i betragtning af byrden for de enkelte patienter og det meget store antal MRI'er, der må foretages for at diagnosticere et enkelt tilfælde af meningiom hos en symptomfri patient som følge af den lave forekomst af meningiom ved brug af CMA/NOMAC.

På baggrund af resultaterne af studierne udført af Nguyen et al. bør sundhedspersoner påmindes ved en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) om advarslen og kontraindikationen vedrørende risikoen for meningiom for alle produkter, og informeres om de nye restriktioner for anvendelse af højdosis-CMA- eller -NOMAC-holdige produkter. DHPC'en skal formidles i fællesskab af indehaverne af markedsføringstilladelse i hver medlemsstat. Denne meddelelse bør formidles til endokrinologer, gynækologer, alment praktiserende læger, videnskabelige selskaber og andre relevante målgrupper, som skal defineres nærmere på nationalt plan.

Endelig tog PRAC stilling til behovet for yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter med henblik på at vurdere effektiviteten af de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger og fandt, at alle indehavere af markedsføringstilladelse bør analysere ordineringspraksis og -bevidsthed hos de ordinerende læger og vurdere effektiviteten af de nyindførte risikominimeringsforanstaltninger i de kommende PSUR'er for de respektive aktive stoffer.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC for alle produkter indeholdende chlormadinonacetat og nomegestrolacetat.
- PRAC gennemgik de tilgængelige data om risikoen for meningiom under og efter brug af lægemidler, der indeholder chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat enten alene eller i kombination, navnlig de epidemiologiske studier, herunder den franske sundhedsforsikrings studier (CNAM), samt caserapporter efter markedsføring og data indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse.
- PRAC konkluderede ud fra dataene, at den absolutte risiko fortsat er lav for meningiom som følge af behandling med produkter indeholdende chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat. Risikoen øges imidlertid med stigende kumulative doser og behandlingsvarighed af

chlormadinon- eller nomegestrolacetat. PRAC bemærkede også, at risikoen for meningeom kan aftage efter seponering af behandlingen.

- PRAC anbefalede derfor, at behandling med produkter indeholdende høje doser af chlormadinonacetat (5-10 mg) eller nomegestrolacetat (3,75-5 mg) begrænses til situationer, hvor andre behandlinger eller interventioner anses for uegnede. Behandlingen bør begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed. Desuden anbefalede udvalget, at disse højdosisprodukter gøres kontraindiceret for patienter med meningeom eller tidligere meningeom.
- PRAC konkluderede også, at selvom der ikke specifikt blev identificeret nogen øget risiko for meningeomer efter brug af produkter indeholdende chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, hverken alene eller i kombination, bemærkes det, at der er situationer, hvor patienter kan blive eksponeret for lavdosisprodukter i lang tid. Da risikoen øges med stigende kumulative doser af chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, anbefalede udvalget, at produkter med lavdosis-chlormadinonacetat (1-2 mg) og -nomegestrolacetat (2,5 mg) også gøres kontraindiceret hos patienter med meningeom eller tidligere meningeom.
- Udvalget anbefalede yderligere opdateringer af produktinformationen for produkter, indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrol for at afspejle den aktuelle viden om meningeomrisikoen.
- Udvalget anbefalede, at alle indehavere af markedsføringstilladelse vurderer effektiviteten af de nyindførte risikominimeringsforanstaltninger i de kommende PSUR'er for de pågældende aktive stoffer.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrol fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

Der vil blive udsendt en direkte meddelelse til sundhedspersoner med ovennævnte anbefalinger.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for produkter indeholdende chlormadinonacetat og produkter indeholdende nomegestrolacetat.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig de overordnede konklusioner og begrundelser vedrørende anbefalingen.

CHMP finder følgende, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende nomegestrol og chlormadinon fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for nomegestrolholdige lægemidler og chlormadinonholdige lægemidler.