

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Bei Nomegestrolacetat (NOMAC) und Chlormadinonacetat (CMA) handelt es sich um Progestinderivate mit antigonadotroper Wirkung. Beide Progestine besitzen zusätzlich eine antiöstrogene, aber auch antiandrogene Wirkung. Ihre antiandrogene Wirkungsstärke lag im Vergleich zu Cyproteronacetat (CPA), das als antiandrogenes Referenz-Progestin mit einer antiandrogenen Aktivität von 100 % bei kastrierten, androgenbehandelten Ratten festgelegt wurde (Kuhl 2005), nachweislich bei 30 % (CMA) bzw. 90 % (NOMAC).

Die zugelassenen Indikationen für eine Monotherapie mit Nomegestrolacetat und Chlormadinonacetat oder in Kombination mit Estradiol oder Ethinylestradiol unterscheiden sich hinsichtlich der jeweiligen Stärke und von Land zu Land. Insgesamt sind sie für gynäkologische und Menstruationsbeschwerden, für die Hormonersatztherapie und – in niedrigerer Dosierung – für die hormonelle Empfängnisverhütung angezeigt.

Meningeome sind seltene Hirntumoren, die von den Hirnhäuten ausgehen. Obwohl die meisten Meningeome gutartige Tumoren sind, kann ihre intrakranielle Lage schwerwiegende und potenziell tödliche Folgen nach sich ziehen. Bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie ein Meningeom entwickeln, ungefähr doppelt so hoch wie bei Männern, was in der Physiopathologie auf eine Rolle von Sexualhormonen hindeutet.

Das Risiko für die Entstehung von Meningeomen im Zusammenhang mit der Anwendung von Nomegestrolacetat ist seit 2018 bekannt. Es wurde im Rahmen der PSUSA-Beurteilung (PSUSA/00002181/201801) für eine Monotherapie mit Nomegestrol enthaltenden Arzneimitteln diskutiert und in die Produktinformation (PI) aufgenommen. Zwischenzeitlich wurden in einigen Publikationen Fallberichte über eine Rückbildung von Meningeomen nach dem Absetzen von Nomegestrol veröffentlicht, die eine auf Hormone/Progestin zurückzuführende Rolle des Arzneimittels beim Wachstum dieser Tumoren nahelegen. Darüber hinaus wurde das Risiko im Rahmen der PSUSA-Verfahrens für Nomegestrol in Kombination mit Estradiol (PSUSA/00002182/201801) erörtert, was zu Änderungen der Produktinformationen führte, um bei Anwendung als Hormonersatztherapie (HRT) eine engmaschige Überwachung auf Meningeome zu empfehlen. Die Produktinformationen von Zoely wurden entsprechend geändert, um diesem Risiko Rechnung zu tragen.

Für Chlormadinonacetat enthaltende Arzneimittel wurde 2019 in Frankreich eine Zunahme der Fallberichte zu Meningeomen beobachtet, und auf nationaler Ebene wurden weitere Risikominimierungsmaßnahmen (RMM) umgesetzt, um dem Risiko für Meningeome Rechnung zu tragen, darunter Änderungen der Produktinformationen aller Chlormadinon enthaltenden Arzneimittel mit einer Dosierung von 5 mg und 10 mg.

Zur weiteren Klärung des Zusammenhangs zwischen Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat und dem Risiko für Meningeome wurden auf der Grundlage von Daten des SNDS (Système national des données de santé – nationales französisches Gesundheitsdatensystem) – zwei pharmakoepidemiologische Studien von der französischen Gruppe EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021) durchgeführt. Die Ergebnisse deuteten auf ein erhöhtes Risiko für Meningeome in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung mit Nomegestrolacetat bzw. Chlormadinonacetat hin.

Am 22. September 2021 leitete die zuständige französische Behörde (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) daher aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der vorgenannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nomegestrolacetat bzw. Chlormadinonacetat enthaltenden Arzneimitteln zu bewerten und eine Empfehlung auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 7. Juli 2022 eine Empfehlung, die anschließend vom Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Die Wirksamkeit von Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat, auch in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiol, in ihren zugelassenen Indikationen wurde zum Zeitpunkt der Zulassung in zentralen und nationalen Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen beurteilt und gilt als erwiesen.

Die beiden jüngsten Kohortenstudien von Nguyen et al. (2021) mit dem Ziel, die tatsächlichen Auswirkungen einer verlängerten Anwendung von Chlormadinonacetat (CMA) oder Nomegestrolacetat (NOMAC) auf das Meningeom-Risiko bei Frauen zu bewerten, erweitern das aktuelle Wissen um gut definierte und strukturierte Langzeitdaten auf der Grundlage administrativer Gesundheitsdaten des SNDS (Système National des données de santé), die etwa 99 % der französischen Bevölkerung abdecken. Die Ergebnisse zeigten ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Meningeome nach Exposition gegenüber CMA bzw. NOMAC bei hoher kumulativer Dosis und längerer Expositionsdauer, wobei die Werte nach dem Absetzen von CMA bzw. NOMAC potenziell wieder zurückgingen. Die Stärke des Zusammenhangs, die stark dosisabhängigen Effekte und die Risikoreduktion, die nach dem Absetzen der Behandlung für mindestens ein Jahr beobachtet wurde, stützen den Zusammenhang zwischen einer CMA/NOMAC-Exposition und einem erhöhtem Risiko für Meningeome.

Die Analyse der Fälle nach Markteinführung weist bei Langzeitanwendung hochdosierter Arzneimittel (CMA 5–10 mg und NOMAC 3,75–5 mg) für verschiedene Indikationen ebenfalls auf ein erhöhtes Meningeom-Risiko hin. Bei CMA beziehen sich die meisten berichteten Fälle auf die Anwendung des Arzneimittels für die Indikation Endometriose. Bei NOMAC wurde die höchste Fallzahl im Zusammenhang mit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung (Empfängnisverhütung und Endometriose) beobachtet, gefolgt von Berichten im Rahmen einer zugelassenen Behandlung von Leiomyomen der Gebärmutter und schweren Menstruationsblutungen.

Darüber hinaus wurden im Rahmen einer EudraVigilance-(EV)-Auswertung von Meningeom-Fällen, die im Zusammenhang mit CMA- bzw. NOMAC-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden, 359 Fallberichte zu CMA-haltigen Arzneimitteln und 461 Fallberichte zu NOMAC-haltigen Arzneimitteln erfasst – fast alle betrafen Frauen, die meist zwischen 40 und 60 Jahre alt waren. Die Fallberichte stammten vorwiegend aus Frankreich und nahmen im Jahr 2019 stark zu. Es wurden nur wenige Fallberichte zu niedrigdosiertem NOMAC enthaltenden Kombinationspräparaten wie Zoely gefunden.

### **Niedrigdosiertes CMA (1–2 mg) bzw. niedrigdosiertes NOMAC (2,5 mg) enthaltende Arzneimittel**

Das Risiko für Meningeome im Zusammenhang mit der Anwendung von CMA bzw. NOMAC wurde in der Vergangenheit bereits erkannt und wird gegenwärtig in den Produktinformationen wie folgt berücksichtigt:

- Bei einer niedrigdosierten CMA-Monotherapie: Kontraindikation bei Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom.
- Bei niedrigdosierten NOMAC-Kombinationspräparaten: Kontraindikation bei Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom und ein Warnhinweis bezüglich des Risikos für Meningeome.

Wenngleich im Rahmen der Überprüfung kein spezifisch erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung niedrigdosierter Arzneimittel festgestellt werden konnte, wird darauf hingewiesen, dass Patienten in bestimmten Situationen über einen längeren Zeitraum mit niedrigdosierten Arzneimitteln

exponiert sein können, weshalb das mit niedrigdosierten Arzneimitteln verbundene Risiko für Meningeome als potenziell bedeutend angesehen wird. Da das Risiko mit zunehmender kumulativer Dosis steigt, war der PRAC der Auffassung, dass in den Produktinformationen von niedrigdosiertes CMA (1-2 mg) bzw. niedrigdosiertes NOMAC (2,5 mg) enthaltenden Arzneimitteln ein Warnhinweis zu diesem Risiko enthalten sein sollte und dass die Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom kontraindiziert sein sollte. Es sei darauf hingewiesen, dass in den Produktinformationen einiger Arzneimittel, z. B. Zoely, bereits eine Gegenanzeige und ein Warnhinweis bezüglich des Risikos für Meningeome enthalten waren. Der PRAC empfahl jedoch im Einklang mit der Arzneimittelklasse weitere Änderungen am zuvor vereinbarten Wortlaut, um dem aktuellen Kenntnisstand zu entsprechen. Darüber hinaus sollte für niedrigdosiertes CMA bzw. NOMAC enthaltende Arzneimittel ein zielgerichteter Follow-up-Fragebogen für Meningeom-Fälle eingeführt werden (soweit noch nicht geschehen), um qualitativ hochwertige Berichte zu generieren und die Kausalitätsbewertung in Zukunft zu erleichtern. Der PRAC hat sich auf die Schlüsselemente dieses zielgerichteten Follow-up-Fragebogens geeinigt.

### **Hochdosiertes CMA (5–10 mg) bzw. hochdosiertes NOMAC (3,75–5 mg) enthaltende Arzneimittel**

Obwohl Meningeome im Zusammenhang mit CMA-haltigen Arzneimitteln nur selten gemeldet wurden, gilt der kausale Zusammenhang zwischen Meningeomen und hochdosiertes CMA bzw. NOMAC enthaltenden Arzneimitteln als erwiesen. Auf dieser Grundlage wird die Auffassung vertreten, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Behandlungsoptionen mit hochdosierten Arzneimitteln auf Situationen beschränkt werden sollte, in denen andere Interventionen als unangemessen erachtet werden, und dass die Behandlung auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzestmögliche Dauer beschränkt werden sollte. Darüber hinaus sollte der Produktinformation eine Gegenanzeige für Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom sowie ein Warnhinweis hinzugefügt werden, dass das Auftreten von Meningeomen überwacht und die Behandlung abgebrochen werden sollte, wenn bei Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird. Weiter empfahl der PRAC, dass Informationen zu den Ergebnissen der beiden epidemiologischen Studien von Nguyen et al. in die Produktinformation aufgenommen werden sollten.

Während der vorliegenden Überprüfung erwog der PRAC die Notwendigkeit, vor und regelmäßig während der Behandlung mit CMA oder NOMAC eine MRT-Überwachung der Patienten zu empfehlen. In Anbetracht der damit verbundenen Belastung für die einzelnen Patienten und der sehr großen Anzahl von MRTs, die aufgrund der geringen Inzidenz von Meningeomen zur Diagnose eines einzelnen Meningeoms im Zuge der Anwendung von CMA/NOMAC bei einem symptomfreien Patienten erforderlich sind, war der PRAC jedoch der Auffassung, dass diese Maßnahme nicht verhältnismäßig wäre.

Angesichts der Ergebnisse der Studien von Nguyen et al. sollten Angehörige der Gesundheitsberufe mittels direkter Mitteilung an das medizinische Fachpersonal an den Warnhinweis und die Gegenanzeige hinsichtlich des Risikos für Meningeome für sämtliche Arzneimittel erinnert und über die neuen Beschränkungen für die Anwendung hochdosiertes CMA bzw. NOMAC enthaltender Arzneimittel informiert werden. Die direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal ist von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeitgleich in jedem Mitgliedstaat in Umlauf zu bringen. Die Mitteilung sollte an alle Endokrinologen, Gynäkologen, Allgemeinmediziner, Fachgesellschaften und andere relevante Zielgruppen versandt werden, die auf nationaler Ebene näher zu definieren sind.

Schließlich prüfte der PRAC die Notwendigkeit weiterer Pharmakovigilanzaktivitäten, um die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen zu bewerten, und war der Ansicht, dass alle Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen das Verschreibungsverhalten und das Bewusstsein der verschreibenden Ärzte für die genannten Risiken analysieren und die Wirksamkeit der

neu eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen in den anstehenden PSURs für die jeweiligen Wirkstoffe bewerten sollten.

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC für alle Chlormadinonacetat und Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte die verfügbaren Daten zum Risiko für Meningeome während oder nach der Anwendung von Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimitteln entweder allein oder in Kombination, insbesondere die epidemiologischen Studien, einschließlich der Studien der französischen Krankenversicherung (CNAM), sowie Fallberichten nach der Markteinführung und Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurden.
- Der PRAC gelangte aufgrund der Daten zu dem Schluss, dass das absolute Risiko für Meningeome, die durch eine Behandlung mit Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimitteln verursacht werden, nach wie vor gering ist. Das Risiko steigt jedoch mit zunehmender kumulativer Dosis und Dauer der Behandlung mit Chlormadinon oder Nomegestrolacetat. Der PRAC stellte außerdem fest, dass das Risiko für Meningeome nach Absetzen der Behandlung abnehmen kann.
- Der PRAC empfahl daher, die Behandlung mit hochdosiertes Chlormadinonacetat (5–10 mg) bzw. Nomegestrolacetat (3,75–5 mg) enthaltenden Arzneimitteln auf Situationen zu beschränken, in denen alternative Behandlungen oder Interventionen als unangemessen erachtet werden. Die Behandlung sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzestmögliche Dauer beschränkt werden. Darüber hinaus empfahl der Ausschuss, dass diese hochdosierten Arzneimittel bei Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom kontraindiziert sein sollten.
- Der PRAC gelangte außerdem zu dem Schluss, dass, wenngleich nach der Anwendung niedrigdosiertes Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltende Arzneimittel weder allein noch in Kombination ein spezifisch erhöhtes Risiko für Meningeome festgestellt wurde, Patienten in bestimmten Situationen über einen längeren Zeitraum mit niedrigdosierten Arzneimitteln exponiert sein können. Angesichts der Tatsache, dass das Risiko mit steigenden kumulativen Dosen von Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat zunimmt, empfahl der Ausschuss, dass niedrigdosiertes Chlormadinonacetat (1–2 mg) bzw. Nomegestrolacetat (2,5 mg) enthaltende Arzneimittel auch bei Patienten mit bestehendem oder vorausgegangenem Meningeom kontraindiziert sein sollten.
- Der Ausschuss empfahl weitere Aktualisierungen der Produktinformationen von Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimitteln, um dem aktuellen Kenntnisstand über das Risiko für Meningeome zu entsprechen.
- Der Ausschuss empfahl, dass alle Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen die Wirksamkeit der neu eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen in den anstehenden PSURs für die jeweiligen Wirkstoffe bewerten sollten.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Ein direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal wird verteilt werden, um Angehörige der Gesundheitsberufe über die aktualisierten Empfehlungen zu informieren.

Daher empfiehlt der Ausschuss eine Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Chlormadinonacetat bzw. Nomegestrolacetat enthaltenden Arzneimitteln.

### **Stellungnahme des CHMP**

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen des PRAC und der Begründung der Empfehlung zu.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nomegestrol bzw. Chlormadinon enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Nomegestrol bzw. Chlormadinon enthaltenden Arzneimitteln.