

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El acetato de nomegestrol (NOMAC) y el acetato de clormadinona (CMA) son derivados progestágenos con efectos antigonadotrópicos. Ambos progestágenos tienen actividad antiestrogénica adicional, pero también antiandrogénica. Se ha demostrado que su actividad antiandrogénica es del 30 % (CMA) y del 90 % (NOMAC) en comparación con el acetato de ciproterona (CPA), que se estableció como el gestágeno antiandrogénico de referencia, con una actividad antiandrogénica del 100 % en ratas castradas tratadas con andrógenos (Kuhl, 2005).

Las indicaciones aprobadas para el acetato de nomegestrol y el acetato de clormadinona en monoterapia o en combinación con estradiol o etinilestradiol difieren entre las diferentes concentraciones y entre los distintos países. En general, están indicados en trastornos ginecológicos y menstruales, en la terapia hormonal sustitutiva y, en dosis más bajas, como anticonceptivos hormonales.

El meningioma es un tumor cerebral raro que se forma en las meninges. Aunque la mayoría de los meningiomas son tumores benignos, su localización intracraneal puede tener consecuencias graves y potencialmente letales. Las mujeres tienen aproximadamente el doble de probabilidades de padecerlo que los hombres, lo que indica que las hormonas sexuales podrían desempeñar un papel en la fisiopatología.

El riesgo de meningioma asociado al uso de acetato de nomegestrol se conoce desde 2018. De hecho, este riesgo se expuso durante la evaluación del PSUSA (PSUSA/00002181/201801) que abarcaba los medicamentos que contienen nomegestrol en monoterapia y se añadió a la información sobre el producto (IP). Mientras tanto, en algunas publicaciones se notificaron casos de regresión de los meningiomas tras la interrupción del tratamiento con nomegestrol, lo que indicaba un papel hormonal/progestágeno del fármaco en el crecimiento de estos tumores. Además, el riesgo se debatió durante la evaluación del PSUSA correspondiente al nomegestrol en combinación con estradiol (PSUSA/00002182/201801), lo que dio lugar a cambios en la IP para recomendar una estrecha vigilancia de los meningiomas cuando se utiliza dicha combinación como terapia hormonal sustitutiva (THS). La IP de Zoely se modificó para reflejar este riesgo.

En cuanto a los medicamentos que contienen acetato de clormadinona, en 2019 se observó un aumento de los casos notificados de meningiomas en Francia y se aplicaron medidas adicionales de minimización del riesgo (MMR) a nivel nacional, entre ellas, modificaciones de la IP de todos los medicamentos que contienen 5 mg o 10 mg de clormadinona para reflejar el riesgo de meningioma.

Para dilucidar la relación entre el acetato de clormadinona o el acetato de nomegestrol y el riesgo de meningioma, el grupo francés EPI-PHARE ha realizado dos estudios farmacoepidemiológicos (Nguyen et al., 2021) a partir de los datos del SNDS (sistema nacional francés de datos relativos a la salud). Los resultados indicaron un aumento del riesgo de meningiomas dependiente de la dosis y la duración del tratamiento con acetato de nomegestrol o acetato de clormadinona.

El 22 de septiembre de 2021, la autoridad nacional francesa competente (ANSM, agencia nacional de seguridad de los medicamentos y productos sanitarios) inició un procedimiento de arbitraje, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen acetato de nomegestrol o acetato de clormadinona y que emitiese una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC adoptó una recomendación el 7 de julio de 2022 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al artículo 107, letra k, de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La eficacia del acetato de clormadinona o del acetato de nomegestrol, también en combinación con etinilestradiol o estradiol, en sus indicaciones autorizadas, se ha evaluado en el momento de la autorización en los procedimientos de solicitud de autorización de comercialización centrales y nacionales, y se considera establecida.

Los dos estudios de cohortes recientes de Nguyen et al. (2021), destinados a evaluar el impacto en la vida real del uso prolongado de CMA o NOMAC sobre el riesgo de meningioma en mujeres, se añaden a los datos actuales bien definidos, estructurados y a largo plazo basados en los datos administrativos de salud del SNDS, que abarca alrededor del 99 % de la población francesa. Los resultados mostraron un mayor riesgo de meningioma intracraneal tras la exposición a CMA o NOMAC con dosis acumuladas elevadas y una mayor duración de la exposición, que podría disminuir tras la interrupción del uso de CMA o NOMAC. La fortaleza de la asociación, los fuertes efectos dependientes de la dosis y la reducción del riesgo observada tras la interrupción del tratamiento durante al menos un año respaldan la asociación entre la exposición a CMA/NOMAC y el aumento del riesgo de meningiomas.

El análisis de los casos posautorización apunta también a un mayor riesgo de meningioma durante el uso a largo plazo con medicamentos que contienen dosis altas (5-10 mg de CMA y 3,75-5 mg de NOMAC) para diferentes indicaciones. En el caso del CMA, la mayoría de los casos notificados se refieren al uso del producto en la indicación de endometriosis. En el caso del NOMAC, el mayor número de casos se ha notificado en el contexto de usos no autorizados (anticonceptivo y endometriosis), seguidos de notificaciones en el contexto de las indicaciones en el tratamiento autorizado del leiomioma uterino y la menstruación abundante.

Además, un análisis de EudraVigilance (EV) de los casos de meningioma notificados con medicamentos que contienen CMA o NOMAC permitió recuperar 359 casos notificados con medicamentos que contienen CMA y 461 con medicamentos que contienen NOMAC, casi todos en mujeres, la mayoría con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años. Los casos notificados proceden principalmente de Francia, y experimentaron un importante aumento en 2019. Solo se identificaron unos pocos casos notificados con los productos combinados con dosis bajas de NOMAC, como Zoely.

Medicamentos que contienen dosis bajas de CMA (1-2 mg) o dosis bajas de NOMAC (2,5 mg)

El riesgo de meningioma con el uso de CMA o NOMAC se ha reconocido previamente y actualmente se refleja en la IP en los siguientes términos:

- Productos de CMA en monoterapia con dosis bajas: contraindicación en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Productos combinados con NOMAC en dosis bajas: contraindicación en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma y advertencia sobre el riesgo de meningioma.

Aunque durante la revisión no se pudo identificar un aumento específico del riesgo asociado al uso de productos con dosis bajas, se constataron situaciones en las que los pacientes pueden estar expuestos a productos con dosis bajas durante un largo periodo de tiempo y, por lo tanto, el riesgo de meningioma asociado a los productos con dosis bajas se considera potencialmente importante. Dado que el riesgo aumenta con la dosis acumulada, el PRAC consideró que debería reflejarse una advertencia sobre este riesgo en la IP de los productos que contienen dosis bajas de CMA (1-2 mg) o NOMAC (2,5 mg), y que el uso de estos productos debería estar contraindicado en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. Hay que señalar que para algunos productos, como Zoely, la IP ya recogía una contraindicación y una advertencia sobre el riesgo de meningioma; sin embargo, el PRAC recomendó nuevas modificaciones del texto acordado previamente para reflejar los conocimientos actuales y para que el texto esté en consonancia con la clase. Además, en el caso de los

productos que contienen dosis bajas de CMA o NOMAC, deberá implantarse un cuestionario de seguimiento específico (si aún no se ha hecho) de los casos de meningioma, a fin de garantizar notificaciones de gran calidad y facilitar la evaluación de la causalidad en el futuro. Los elementos clave de este cuestionario de seguimiento específico fueron acordados por el PRAC.

Productos que contienen dosis altas de CMA (5-10 mg) o dosis altas de NOMAC (3,75-5 mg)

Aunque el meningioma solo se ha notificado como acontecimiento raro con los productos que contienen CMA, se considera demostrada la relación causal entre el meningioma y los productos que contienen dosis altas de CMA o de NOMAC. Por consiguiente, se considera que la relación beneficio-riesgo de las opciones de tratamiento con productos que contienen dosis altas debe limitarse a situaciones en las que otras intervenciones se consideren inapropiadas, y el tratamiento debe restringirse a la dosis eficaz más baja y a la duración más corta. Además, debe añadirse a la IP una contraindicación en los pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma, así como una advertencia de que deben vigilarse los síntomas de meningioma e interrumpirse el tratamiento si se diagnostica un meningioma a un paciente. Además, el PRAC recomendó que la información sobre los resultados de los dos estudios epidemiológicos realizados por Nguyen et al. se reflejara en la información sobre el producto.

Durante la presente revisión, el PRAC consideró la necesidad de recomendar el control mediante RM de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el tratamiento con CMA o NOMAC. Sin embargo, en vista de la carga para los pacientes individuales y del gran número de RM que deberían realizarse para diagnosticar un único caso de meningioma en un paciente sin síntomas debido a la baja incidencia de meningioma con el uso de CMA/NOMAC, el PRAC consideró que esta medida no sería proporcionada.

En vista de los resultados de los estudios realizados por Nguyen et al., se debe recordar a los profesionales sanitarios, a través de una comunicación directa, la advertencia y la contraindicación en relación con el riesgo de meningioma en todos los productos, y se les debe informar de las nuevas restricciones del uso de productos que contengan dosis altas de CMA o NOMAC. La comunicación directa a los profesionales sanitarios será difundida conjuntamente por los titulares de las autorizaciones de comercialización en cada Estado miembro. Esta comunicación debe distribuirse entre endocrinólogos, ginecólogos, médicos generales, sociedades académicas y cualquier otro grupo destinatario pertinente que se defina con más detalle a escala nacional.

Por último, el PRAC consideró la necesidad de realizar actividades de farmacovigilancia adicionales para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo propuestas, y consideró que todos los titulares de las autorizaciones de comercialización deberían analizar el comportamiento de prescripción y la concienciación de los médicos prescriptores, así como evaluar la eficacia de las MMR recién introducidas en los próximos IPS de los respectivos principios activos.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC siguió el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para todos los productos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol.
- El PRAC revisó los datos disponibles sobre el riesgo de meningioma durante o después del uso de medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, ya sea en monoterapia o en combinación, en particular los estudios epidemiológicos que incluyen los del sistema sanitario de Francia (CNAM), así como los casos posautorización notificados y los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización.

- A partir de estos datos, el PRAC concluyó que el riesgo absoluto de meningioma causado por el tratamiento con productos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol sigue siendo bajo. Sin embargo, el riesgo aumenta cuanto mayores son las dosis acumuladas y la duración del tratamiento con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol. El PRAC también señaló que el riesgo de meningioma podría disminuir tras la interrupción del tratamiento.
- Por consiguiente, el PRAC recomendó que el tratamiento con productos que contienen dosis altas de acetato de clormadinona (5-10 mg) o acetato de nomegestrol (3,75-5 mg) se restrinja a situaciones en las que los tratamientos o intervenciones alternativos se consideren inadecuados. El tratamiento debe limitarse a la dosis eficaz más baja y a la duración más corta. Además, el Comité recomendó que estos productos en dosis altas estuvieran contraindicados en pacientes con meningioma o con antecedentes de meningioma.
- El PRAC también concluyó que, aunque no se identificó específicamente un aumento del riesgo de meningioma tras el uso de medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol en dosis bajas, ya sea en monoterapia o en combinación, hay situaciones en las que los pacientes pueden estar expuestos a dosis bajas de los productos durante un periodo de tiempo prolongado. Teniendo en consideración que el riesgo aumenta con el incremento de las dosis acumuladas de acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, el Comité recomendó que los productos que contienen dosis bajas de acetato de clormadinona (1-2 mg) o de acetato de nomegestrol (2,5 mg) también estuvieran contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- El Comité recomendó otras actualizaciones de la información sobre el producto de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol para reflejar los conocimientos actuales sobre el riesgo de meningioma.
- El Comité recomendó que todos los titulares de las autorizaciones de comercialización evalúen la eficacia de las MMR recién introducidas en los próximos IPS de los respectivos principios activos.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol sigue siendo favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto descritos anteriormente.

Se distribuirá una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles de las recomendaciones anteriores.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y a las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona.