

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

L'acétate de nomégestrol (NOMAC) et l'acétate de chlormadinone (CMA) sont tous deux des dérivés progestatifs aux effets antigonadotropes. Les deux progestatifs présentent également une activité antioestrogénique, ainsi qu'une activité antiandrogénique. Leur activité antiandrogénique a été démontrée; elle est respectivement de 30 % (CMA) et de 90 % (NOMAC) par rapport à l'acétate de cyprotérone (CPA), qui a été défini comme le progestatif antiandrogénique de référence avec une activité antiandrogénique de 100 % chez les rats castrés traités par androgènes (Kuhl 2005).

Les indications approuvées pour l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone en monothérapie ou en association avec l'estradiol ou l'éthinylestradiol diffèrent entre les différents dosages et entre les différents pays. Dans l'ensemble, ces progestatifs sont indiqués dans les affections gynécologiques et les troubles menstruels, le traitement hormonal substitutif et, à des doses plus faibles, comme contraception hormonale.

Le méningiome est une forme rare de tumeur cérébrale qui se développe à partir des méninges. Bien que la plupart des méningiomes soient des tumeurs bénignes, leur localisation intracrânienne peut avoir des conséquences graves et potentiellement mortelles. Les femmes sont environ deux fois plus susceptibles de le développer que les hommes, ce qui suggère un rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol est connu depuis 2018. En effet, ce risque a ensuite été examiné lors de l'évaluation PSUSA (PSUSA/00002181/201801) relative aux produits contenant de la nomégestrol en monothérapie, et a été ajouté aux informations sur le produit (IP). Dans l'intervalle, certaines publications ont rapporté des cas de régression du méningiome après l'arrêt du nomégestrol, suggérant un rôle hormonal/progestatif du médicament dans la croissance de ces tumeurs. En outre, le risque a été examiné lors de l'évaluation PSUSA relative au nomégestrol en association avec l'estradiol (PSUSA/00002182/201801), et a conduit à des modifications des IP afin de recommander une surveillance étroite des méningiomes en cas d'utilisation comme traitement hormonal substitutif (THS). Les IP de Zoely ont été modifiées afin de refléter ce risque.

Pour les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone, une augmentation des cas rapportés de méningiomes a été observée en France en 2019, et d'autres mesures de minimisation des risques (MMR) ont été mises en œuvre au niveau national, notamment des modifications des IP de tous les produits contenant de la chlormadinone 5 ou 10 mg afin de refléter le risque de méningiome.

Afin de clarifier davantage la relation entre l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de nomégestrol, et le risque de méningiome, deux études pharmacoépidémiologiques ont été menées par le groupe français EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), sur la base des données du SNDS (Système national des données de santé). Les résultats ont suggéré un risque accru de méningiome en fonction de la dose et de la durée du traitement par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone.

Le 22 septembre 2021, l'autorité nationale compétente française (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a donc lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la base de données de pharmacovigilance, et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acétate de nomégestrol et des produits contenant de l'acétate de chlormadinone, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 7 juillet 2022, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'efficacité de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, également en association avec l'éthinylestradiol ou l'estradiol, dans leurs indications autorisées a été évaluée au moment de l'autorisation dans le cadre de procédures d'AMM centrales et nationales, et est considérée comme établie.

Les deux récentes études de cohortes de Nguyen et al. (2021), qui visait à évaluer l'impact réel de l'utilisation prolongée du CMA ou du NOMAC sur le risque de méningiome chez les femmes, vient s'ajouter aux connaissances actuelles bien définies, structurées et à long terme basées sur les données administratives de santé du SNDS (Système national des données de santé), qui couvre environ 99% de la population française. Les résultats ont montré un risque accru de méningiome intracrânien après exposition au CMA ou au NOMAC avec une dose cumulée élevée et une durée d'exposition plus longue, avec une diminution potentielle après l'arrêt du CMA ou du NOMAC. La force de l'association, les forts effets dose-dépendants et la réduction du risque observée après un arrêt du traitement d'au moins un an étayent l'association entre l'exposition au CMA/NOMAC et le risque accru de méningiomes.

L'analyse des cas après mise sur le marché indique également un risque accru de méningiome lors d'une utilisation à long terme avec des produits à forte dose (CMA 5 à 10 mg et NOMAC 3,75 à 5 mg) pour différentes indications. En ce qui concerne le CMA, la plupart des cas signalés font référence à l'utilisation du produit dans l'indication endométriose. En ce qui concerne le NOMAC, le plus grand nombre de cas a été signalé dans le cadre d'une utilisation hors AMM (contraception et endométriose), puis dans le cadre d'un traitement autorisé du léiomyome utérin et des saignements menstruels importants.

En outre, une analyse EudraVigilance (EV) des cas de méningiome signalés avec des médicaments contenant du CMA ou du NOMAC a permis d'extraire 359 rapports de cas impliquant des produits contenant du CMA et 461 rapports de cas impliquant des produits contenant du NOMAC, concernant presque tous une femme, la plupart du temps âgée de 40 à 60 ans. Les rapports de cas provenaient principalement de France, avec une forte augmentation en 2019. Seuls quelques rapports de cas concernant des médicaments combinés contenant du NOMAC à faible dose, tels que Zoely, ont été extraits.

### **Produits contenant du CMA à faible dose (1 à 2 mg) ou du NOMAC à faible dose (2,5 mg)**

Le risque de méningiome associé à l'utilisation du CMA ou du NOMAC a été précédemment reconnu et se reflète actuellement dans les IP comme suit :

- Produits contenant du CMA à faible dose en monothérapie : contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Médicaments combinés contenant du NOMAC à faible dose : contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome, et mise en garde concernant le risque de méningiome.

Si, dans le cadre de l'examen, aucun risque accru spécifiquement lié à l'utilisation de produits à faible dose n'a pu être identifié, il est noté qu'il existe des situations dans lesquelles les patients peuvent être exposés à des produits à faible dose pendant une longue période et, par conséquent, le risque de méningiome associé aux produits à faible dose est considéré comme un risque potentiel important. Étant donné que le risque augmente avec l'augmentation de la dose cumulée, le PRAC a estimé qu'une mise en garde sur ce risque doit être reflétée dans les IP des produits contenant du CMA à faible dose (1 à 2 mg) ou du NOMAC à faible dose (2,5 mg), et que l'utilisation de ces produits doit être contre-indiquée chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome. Il convient de noter que pour certains produits, par exemple Zoely, une contre-indication et une mise en

garde sur le risque de méningiome étaient déjà présentes dans les informations sur le produit. Toutefois, le PRAC a recommandé d'apporter d'autres modifications à la formulation précédemment convenue afin de refléter les connaissances actuelles et d'être en conformité avec la classe. En outre, pour les produits contenant du CMA à faible dose ou du NOMAC à faible dose, un questionnaire de suivi ciblé doit être mis en œuvre (s'il n'a pas encore été établi) pour les cas de méningiomes, afin de disposer de rapports de qualité et de faciliter l'évaluation de la causalité à l'avenir. Les éléments clés de ce questionnaire de suivi ciblé ont été approuvés par le PRAC.

### **Produits contenant du CMA à forte dose (5 à 10 mg) ou du NOMAC à forte dose (3,75 à 5 mg)**

Bien que le méningiome n'ait été signalé qu'en tant qu'événement rare avec des produits contenant du CMA, le lien de causalité entre le méningiome et les produits contenant du CMA à forte dose ou du NOMAC à forte dose est considéré comme établi. Sur cette base, il est considéré que le rapport bénéfice/risque pour les options thérapeutiques avec des produits à forte dose doit être limité aux situations dans lesquelles d'autres interventions sont considérées comme inappropriées, et le traitement doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. En outre, une contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome doit être ajoutée aux IP, ainsi qu'une mise en garde indiquant que les symptômes du méningiome sont à surveiller et que le traitement doit être arrêté si un diagnostic de méningiome est posé chez le patient. En outre, le PRAC a recommandé que les informations sur les résultats des deux études épidémiologiques menées par Nguyen et al. soient reflétées dans les IP.

Au cours du présent examen, le PRAC a examiné la nécessité de recommander une surveillance par IRM des patients avant et régulièrement pendant le traitement par CMA ou NOMAC. Toutefois, compte tenu de la charge pesant sur chacun des patients et du très grand nombre d'IRM à réaliser pour diagnostiquer un seul cas de méningiome chez un patient sans aucun symptôme, en raison de la faible incidence de méningiome associé à l'utilisation de CMA/NOMAC, le PRAC a estimé que cette mesure ne serait pas proportionnée.

Au vu des résultats des études menées par Nguyen et al., il convient de rappeler aux professionnels de santé, au moyen d'une communication directe aux professionnels de santé (CDPS), la mise en garde et la contre-indication concernant le risque de méningiome pour tous les produits, et de les informer des nouvelles restrictions d'utilisation des produits contenant du CMA à forte dose ou de NOMAC à forte dose. La CDPS doit être diffusée conjointement par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans chaque État membre. Cette communication doit être diffusée aux endocrinologues, aux gynécologues, aux médecins généralistes, aux sociétés savantes et à tout autre groupe cible pertinent à définir plus précisément au niveau national.

Enfin, le PRAC a examiné la nécessité d'activités de pharmacovigilance supplémentaires pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques (MMR) proposées et a estimé que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent analyser le comportement de prescription et la sensibilisation des prescripteurs et évaluer l'efficacité des MMR nouvellement introduites dans les prochains PSUR pour les substances actives respectives.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/EC pour tous les produits contenant de l'acétate de chlormadinone et tous les produits contenant de l'acétate de nomégestrol.

- Le PRAC a examiné les données disponibles sur le risque de méningiome pendant ou après l'utilisation de médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, seul ou en association, en particulier les études épidémiologiques, y compris les études de l'assurance maladie française (CNAM), ainsi que les rapports de cas après mise sur le marché et les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché.
- Le PRAC a conclu, à partir des données, que le risque absolu de méningiome causé par un traitement par des produits contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol reste faible. Cependant, le risque augmente avec l'augmentation des doses cumulées et de la durée du traitement par acétate de chlormadinone ou acétate de nomégestrol. Le PRAC a également noté que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement.
- Le PRAC a donc recommandé que le traitement par des produits contenant de fortes doses d'acétate de chlormadinone (5 à 10 mg) ou d'acétate de nomégestrol (3,75 à 5 mg) soit limité aux situations dans lesquelles des traitements ou interventions alternatifs sont considérés comme inappropriés. Le traitement doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. En outre, le comité a recommandé que ces produits à forte dose soient contre-indiqués chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Le PRAC a également conclu que, bien qu'aucun risque accru de méningiome n'ait été spécifiquement identifié à la suite de l'utilisation de médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose, seul ou en association, il est noté qu'il existe des situations dans lesquelles les patients peuvent être exposés à des produits à faible dose pendant une longue période. Étant donné que le risque augmente avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, le comité a recommandé que les produits contenant de l'acétate de chlormadinone à faible dose (1 à 2 mg) ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose (2,5 mg) soient également contre-indiqués chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Le comité a recommandé de nouvelles mises à jour des informations sur le produit des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol afin de refléter les connaissances actuelles sur le risque de méningiome.
- Le comité a recommandé que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché évaluent l'efficacité des MMR nouvellement introduites dans les prochains PSUR pour les substances actives respectives.

Au vu des éléments ci-dessus, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Une CDPS sera diffusée pour informer les professionnels de santé des recommandations ci-dessus.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

En conséquence, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du nomégestrol et des médicaments contenant de la chlormadinone reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du nomégestrol et des médicaments contenant de la chlormadinone.