

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nomegestrolo acetato (NOMAC) e clormadinone acetato (CMA) sono entrambi derivati progestinici con effetti antigonadotropi. Entrambi i progestinici mostrano anche attività antiestrogenica e antiandrogena. L'attività antiandrogena è risultata pari al 30 % (CMA) e al 90 % (NOMAC) rispetto a ciproterone acetato (CPA), considerato il progestinico antiandrogeno di riferimento con un'attività antiandrogena del 100 % in ratti castrati trattati con androgeni (Kuhl 2005).

Le indicazioni approvate per nomegestrolo acetato e clormadinone acetato in monoterapia o in associazione a estradiolo o etinilestradiolo differiscono a seconda dei dosaggi e dei paesi. Nel complesso, sono indicati per i disturbi ginecologici e mestruali, la terapia ormonale sostitutiva e, a dosi più basse, come contraccettione ormonale.

Il meningioma è un raro tumore cerebrale che si forma dalle meningi. Sebbene la maggior parte dei meningiomi siano tumori benigni, la loro localizzazione intracranica può portare a conseguenze gravi e potenzialmente letali. Le donne hanno circa il doppio delle probabilità di sviluppare il meningioma rispetto agli uomini, il che suggerisce un ruolo degli ormoni sessuali nella fisiopatologia di questo tumore.

Il rischio di meningioma associato all'uso di nomegestrolo acetato è noto dal 2018. Questo rischio è stato infatti preso in esame durante la valutazione PSUSA (PSUSA/00002181/201801) riguardante i prodotti contenenti nomegestrolo in monoterapia ed è stato aggiunto alle informazioni sul prodotto. Nel frattempo, alcune pubblicazioni hanno segnalato casi di regressione del meningioma dopo l'interruzione di nomegestrolo, suggerendo un ruolo ormonale/progestinico del farmaco nella crescita di questi tumori. Di questo rischio si è discusso anche durante la valutazione PSUSA relativa a nomegestrolo in associazione a estradiolo (PSUSA/00002182/201801), con conseguenti modifiche alle informazioni sul prodotto al fine di raccomandare un attento monitoraggio dei meningiomi quando i medicinali vengono usati come terapia ormonale sostitutiva (TOS). Le informazioni sul prodotto di Zoely sono state modificate in modo da includere tale rischio.

Per i medicinali contenenti clormadinone acetato, nel 2019 è stato osservato in Francia un aumento delle segnalazioni di casi di meningioma e sono state attuate ulteriori misure di minimizzazione del rischio a livello nazionale, comprese modifiche delle informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti clormadinone 5 e 10 mg in modo da includere il rischio di meningioma.

Per chiarire ulteriormente il rapporto tra clormadinone acetato o nomegestrolo acetato e il rischio di meningioma, il gruppo francese EPI-PHARE ha condotto due studi di farmacoepidemiologia (Nguyen et al. 2021) sulla base di dati provenienti dal Sistema nazionale dei dati sanitari francese (*Système national des données de santé*, SNDS). I risultati hanno suggerito un aumento del rischio di meningiomi a seconda della dose e della durata del trattamento con nomegestrolo acetato o clormadinone acetato.

Il 22 settembre 2021 l'autorità nazionale francese competente (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in base ai dati di farmacovigilanza, e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto dei suddetti motivi di allarme relativi al rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti nomegestrolo acetato e dei prodotti contenenti clormadinone acetato e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 7 luglio 2022, che è stata quindi esaminata dal CHMP ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

L'efficacia di clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, anche in associazione a etinilestradiolo o estradiolo, nelle indicazioni autorizzate è stata valutata al momento dell'autorizzazione nell'ambito delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio centrali e nazionali e si ritiene comprovata.

I due recenti studi di coorte condotti da Nguyen et al. (2021), volti a valutare l'impatto reale dell'uso prolungato di CMA o NOMAC sul rischio di meningioma nelle donne, apportano alle attuali conoscenze dati ben definiti, strutturati e a lungo termine basati su dati sanitari amministrativi provenienti dall'SNDS (*Système National des Données de Santé*), che riguarda circa il 99 % della popolazione francese. I risultati hanno mostrato un aumento del rischio di meningioma intracranico dopo l'esposizione a CMA o NOMAC con una dose cumulativa elevata e una durata dell'esposizione più lunga, con potenziale riduzione dopo la sospensione di CMA o NOMAC. L'intensità dell'associazione, i forti effetti dose-dipendenti e la riduzione del rischio osservati dopo l'interruzione del trattamento di almeno un anno confermano la correlazione tra esposizione a CMA/NOMAC e aumento del rischio di meningiomi.

L'analisi dei casi successivi all'immissione in commercio indica anche un aumento del rischio di meningioma durante l'uso a lungo termine con prodotti ad alto dosaggio (CMA 5-10 mg e NOMAC 3,75-5 mg) per altre indicazioni. Per CMA, la maggior parte dei casi segnalati si riferisce all'uso del prodotto nell'indicazione endometriosi. Per NOMAC, il numero più elevato di casi è stato segnalato con l'uso fuori indicazione (contraccezione ed endometriosi), seguito da segnalazioni con il trattamento autorizzato del leiomioma uterino e del forte sanguinamento mestruale.

Inoltre, un'analisi di EudraVigilance (EV) dei casi di meningioma segnalati con medicinali contenenti CMA o NOMAC ha raccolto 359 segnalazioni di casi con prodotti contenenti CMA e 461 segnalazioni di casi con prodotti contenenti NOMAC, quasi tutti nelle donne, la maggior parte delle quali di età compresa tra 40 e 60 anni. I casi segnalati provenivano principalmente dalla Francia, con un forte aumento nel 2019. Sono stati rilevati solo pochi casi correlati a prodotti combinati contenenti NOMAC a basso dosaggio, come Zoely.

Prodotti contenenti CMA a basso dosaggio (1-2 mg) o NOMAC a basso dosaggio (2,5 mg)

Il rischio di meningioma con l'uso di CMA o NOMAC è stato precedentemente riconosciuto ed è attualmente incluso nelle informazioni sul prodotto come segue:

- Medicinali contenenti CMA a basso dosaggio in monoterapia: controindicazione nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.
- Prodotti di combinazione contenenti NOMAC a basso dosaggio: controindicazione nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma e un'avvertenza sul rischio di meningioma.

Sebbene nell'ambito del riesame non sia stato possibile individuare un aumento del rischio specificamente associato all'uso di prodotti a basso dosaggio, si osservano situazioni in cui i pazienti possono essere esposti a prodotti a basso dosaggio per un lungo periodo di tempo e, pertanto, il rischio di meningioma associato a prodotti a basso dosaggio è considerato un rischio potenziale importante. Poiché il rischio aumenta con l'aumentare della dose cumulativa, il PRAC ha ritenuto che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti CMA (1-2 mg) o NOMAC (2,5 mg) a basso dosaggio debbano riportare un'avvertenza su questo rischio e che l'uso di questi prodotti debba essere controindicato nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma. Occorre osservare che per alcuni prodotti, ad esempio Zoely, una controindicazione e un'avvertenza sul rischio di meningioma erano già presenti nelle informazioni sul prodotto; tuttavia, il PRAC ha raccomandato ulteriori modifiche alla formulazione precedentemente concordata in modo che rispecchi le conoscenze attuali e sia

conforme alle informazioni relative a questa classe di farmaci. Inoltre, per i prodotti contenenti CMA o NOMAC a basso dosaggio, deve essere predisposto (se non è stato ancora previsto) un questionario di follow-up mirato per i casi di meningioma, al fine di garantire segnalazioni di alta qualità e agevolare la valutazione della causalità in futuro. Gli elementi essenziali di questo questionario di follow-up mirato sono stati concordati dal PRAC.

Prodotti contenenti CMA ad alto dosaggio (5-10 mg) o NOMAC ad alto dosaggio (3,75-5 mg)

Sebbene il meningioma sia stato segnalato solo come un evento raro con prodotti contenenti CMA, si ritiene accertata la relazione causale tra meningioma e prodotti contenenti CMA ad alto dosaggio o NOMAC ad alto dosaggio. Sulla base di ciò, si ritiene che il rapporto rischi/benefici per le opzioni di trattamento con prodotti contenenti dosi elevate debba limitarsi a situazioni in cui altri interventi sono considerati inadeguati, e che il trattamento debba essere limitato alla dose efficace più bassa e alla durata più breve. Inoltre, è necessario aggiungere alle informazioni sul prodotto una controindicazione nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma, nonché un'avvertenza che i sintomi del meningioma devono essere monitorati e che il trattamento deve essere interrotto in caso di diagnosi di meningioma. Il PRAC ha raccomandato anche che le informazioni sui risultati dei due studi epidemiologici di Nguyen et al. siano riportate nelle informazioni sul prodotto.

Nell'ambito del presente riesame, il PRAC ha preso in considerazione la necessità di raccomandare il monitoraggio mediante risonanza magnetica (RMI) dei pazienti prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento con CMA o NOMAC. Tuttavia, in considerazione dell'onere che rappresenterebbe per i singoli pazienti e del numero molto elevato di RMI che dovrebbero essere eseguite per diagnosticare un singolo caso di meningioma in un paziente asintomatico in base alla bassa incidenza di meningioma con l'uso di CMA/NOMAC, il PRAC ha ritenuto che questa misura fosse sproporzionata.

Alla luce dei risultati degli studi di Nguyen et al., gli operatori sanitari devono essere informati, tramite una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), dell'avvertenza e della controindicazione relative al rischio di meningioma per tutti i prodotti e delle nuove restrizioni all'uso di prodotti contenenti CMA o NOMAC ad alto dosaggio. La DHPC deve essere distribuita congiuntamente dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in ciascuno Stato membro. Questa comunicazione deve essere distribuita a endocrinologi, ginecologi, medici generici, società scientifiche e a qualsiasi altro gruppo interessato da definire ulteriormente a livello nazionale.

Infine, il PRAC ha preso in considerazione la necessità di ulteriori attività di farmacovigilanza per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio proposte, ed è del parere che tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio debbano analizzare il comportamento prescrittivo e la consapevolezza dei medici prescrittori, nonché valutare l'efficacia delle nuove misure di minimizzazione del rischio introdotte nei prossimi PSUR per i rispettivi principi attivi.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per tutti i prodotti contenenti clormadinone acetato e i prodotti contenenti nomegestrolo acetato.
- Il PRAC ha esaminato i dati disponibili sul rischio di meningioma durante o dopo l'uso di medicinali contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, da solo o in associazione, in particolare gli studi epidemiologici comprendenti gli studi del Fondo nazionale per l'assicurazione sanitaria francese (CNAM), nonché le segnalazioni di casi post-immissione in commercio e i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

- Sulla base dei dati, il PRAC ha concluso che il rischio assoluto di meningioma causato dal trattamento con medicinali contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato rimane basso. Tuttavia, il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative e della durata del trattamento con clormadinone o nomegestrolo acetato. Il PRAC ha inoltre osservato che il rischio di meningioma può diminuire dopo l'interruzione del trattamento.
- Il PRAC ha pertanto raccomandato che il trattamento con medicinali contenenti alte dosi di clormadinone acetato (5-10 mg) o nomegestrolo acetato (3,75-5 mg) sia limitato a situazioni in cui trattamenti o interventi alternativi sono considerati inadeguati. Il trattamento deve essere limitato alla dose efficace più bassa e alla durata più breve. Inoltre, il comitato ha raccomandato che questi prodotti ad alto dosaggio siano controindicati nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.
- Il PRAC ha inoltre concluso che, sebbene non sia stato specificamente individuato alcun aumento del rischio di meningioma a seguito dell'uso di medicinali a basso dosaggio contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, da solo o in associazione, si osservano situazioni in cui i pazienti possono essere esposti ai medicinali a basso dosaggio per un lungo periodo di tempo. Poiché il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, il comitato ha raccomandato che anche i prodotti contenenti clormadinone acetato (1-2 mg) o nomegestrolo acetato (2,5 mg) a basso dosaggio debbano essere controindicati nei pazienti con meningioma o anamnesi di meningioma.
- Il comitato ha raccomandato ulteriori aggiornamenti delle informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti clormadinone acetato e dei prodotti contenenti nomegestrolo acetato al fine di rispecchiare le attuali conoscenze sul rischio di meningioma.
- Il comitato ha raccomandato a tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio di recente introduzione nei prossimi PSUR per i rispettivi principi attivi.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti clormadinone acetato e dei medicinali contenenti nomegestrolo acetato rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Verrà distribuita una DHPC per informare gli operatori sanitari delle raccomandazioni di cui sopra.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti clormadinone acetato e dei prodotti contenenti nomegestrolo acetato.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti nomegestrolo e dei medicinali contenenti clormadinone resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti nomegestrolo e dei medicinali contenenti clormadinone.