

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Nomegestrolacetaat (NOMAC) en chloormadinonacetaat (CMA) zijn progestinederivaten met antigonadotrope effecten. Beide progestinen vertonen een aanvullende anti-oestrogene maar ook anti-androgene werking. De anti-androgene werking ervan bleek gelijk te zijn aan 30 % (CMA) en 90 % (NOMAC) ten opzichte van cyproteronacetaat (CPA), dat is aangewezen als referentieproduct voor anti-androgene progestine en 100 % anti-androgene activiteit vertoont bij gecastreerde, met androgenen behandelde ratten (Kuhl 2005).

De goedgekeurde indicaties voor nomegestrolacetaat en chloormadinonacetaat als monotherapie of in combinatie met estradiol of ethinylestradiol verschillen naargelang de sterkte en per land. In het algemeen zijn ze geïndiceerd voor gynaecologische en menstruatiegerelateerde stoornissen, hormoonsubstitutie therapie en, in lagere doses, als hormonale anticonceptie.

Een meningeoom is een zeldzame hersentumor die zich vormt vanuit de hersenvliezen. Hoewel de meeste meningeomen goedaardige tumoren zijn, kan de intracraniale locatie ervan ernstige en potentieel dodelijke gevolgen hebben. Bij vrouwen is de kans op een meningeoom ongeveer tweemaal zo groot als bij mannen, wat erop lijkt te wijzen dat geslachtshormonen een rol spelen in de fysiopathologie.

Het risico op meningeoom in verband met het gebruik van nomegestrolacetaat is sinds 2018 bekend. Dit risico is toen besproken in het kader van de beoordeling van het periodieke veiligheidsverslag (PSUSA) met betrekking tot middelen die nomegestrol voor monotherapie bevatten (PSUSA/00002181/201801) en opgenomen in de productinformatie (PI). Intussen werd in sommige publicaties melding gemaakt van gevallen van meningeoomregressie na stopzetting van de behandeling met nomegestrol, wat erop duidt dat het geneesmiddel een hormonale/progestinegerelateerde rol speelt bij de groei van deze tumoren. Daarnaast werd het risico besproken in het kader van de PSUSA-beoordeling van nomegestrol in combinatie met estradiol (PSUSA/00002182/201801), wat leidde tot wijzigingen in de PI om nauwlettend toezicht op meningeomen aan te bevelen bij gebruik van dergelijke middelen als hormoonsubstitutie therapie (HST). De PI van Zoely werd gewijzigd om dit risico te vermelden.

In verband met geneesmiddelen die chloormadinonacetaat bevatten werd in 2019 in Frankrijk een toename van het aantal gevallen van meningeoom waargenomen. Naar aanleiding daarvan werden er op nationaal niveau aanvullende risicobeperkende maatregelen ingevoerd, onder meer in de vorm van wijzigingen in de PI van alle middelen die 5 en 10 mg chloormadinon bevatten om het risico op meningeoom erin op te nemen.

Om het verband tussen chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat enerzijds en het risico op meningeoom anderzijds verder te verduidelijken, heeft de Franse groep EPI-PHARE twee farmaco-epidemiologische studies uitgevoerd (Nguyen et al. 2021) op basis van gegevens van het SNDS (Système national des données de santé – Frans nationaal systeem voor gezondheidsgegevens). De resultaten wezen op een verhoogd risico op meningeoom naargelang de dosering en de duur van de behandeling met nomegestrolacetaat of chloormadinonacetaat.

Op 22 september 2021 zette de Franse nationale bevoegde instantie (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) daarom een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht zij het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de gevolgen van de bovenstaande bedenkingen voor de baten-risicoverhouding van middelen die nomegestrolacetaat bevatten en middelen die chloormadinonacetaat bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 7 juli 2022 een aanbeveling aangenomen, die vervolgens is beoordeeld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

De werkzaamheid van chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat – ook in combinatie met ethinylestradiol of estradiol – bij de goedgekeurde indicaties is beoordeeld op het moment van goedkeuring in het kader van de centrale en nationale procedures ter verlening van handelsvergunningen, en wordt geacht vast te staan.

Dankzij de twee recente cohortstudies die zijn uitgevoerd door Nguyen et al.(2021) met als doel het werkelijke effect van langdurig CMA- of NOMAC-gebruik op het risico op meningeoom bij vrouwen te beoordelen, is de bestaande kennis verrijkt met duidelijk gedefinieerde, gestructureerde langetermijngegevens op basis van administratieve gezondheidsinformatie van het SNDS, die ongeveer 99 % van de Franse bevolking beslaat. De resultaten wezen op een verhoogd risico op intracraniale meningeomen na blootstelling aan CMA of NOMAC bij een hoge cumulatieve dosis en een langere blootstellingsduur, met potentiële afname na stopzetting van het gebruik van CMA of NOMAC. De sterke onderlinge verbondenheid, de in grote mate dosisafhankelijke effecten en de waargenomen risicoterugval na stopzetting van de behandeling gedurende ten minste één jaar, staven het verband tussen blootstelling aan CMA/NOMAC en een verhoogd risico op meningeoom.

Een analyse van gevallen na het in de handel brengen wijst ook op een verhoogd risico op meningeoom bij langdurig gebruik van hooggedoseerde middelen (CMA 5-10 mg en NOMAC 3,75-5 mg) voor verschillende indicaties. In de meeste gemelde gevallen in verband met CMA werd het middel gebruikt voor de indicatie endometriose. In verband met NOMAC werd het grootste aantal gevallen gemeld in het kader van off-labelgebruik (anticonceptie en endometriose), gevolgd door de goedgekeurde behandeling van leiomyoom in de uterus en hevige menstruatiesbloedingen.

Daarnaast kwamen er bij een EudraVigilance-analyse van de prevalentie van meningeomen bij patiënten die geneesmiddelen met CMA of NOMAC nemen, 359 casussen naar voren in verband met middelen die CMA bevatten en 461 casussen in verband met middelen die NOMAC bevatten. Het ging in nagenoeg elk geval om vrouwen, meestal tussen 40 en 60 jaar oud. De gevallen werden voornamelijk in Frankrijk gemeld en er was sprake van een sterke toename in 2019. Er werden slechts enkele gevallen gemeld die betrekking hadden op combinatiemiddelen met een lage dosis NOMAC, zoals Zoely.

Geneesmiddelen die een lage dosis CMA (1-2 mg) of een lage dosis NOMAC (2,5 mg) bevatten

Het risico op meningeoom bij gebruik van CMA of NOMAC is in het verleden al erkend en wordt in de PI momenteel als volgt weergegeven:

- middelen met een lage dosis CMA voor monotherapie: contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen;
- combinatiemiddelen met een lage dosis NOMAC: contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen en een waarschuwing over het risico op meningeoom.

Hoewel in het kader van de beoordeling geen specifiek verhoogd risico in verband met het gebruik van laaggedoseerde middelen kon worden vastgesteld, wordt opgemerkt dat patiënten soms gedurende lange tijd aan lage doses kunnen worden blootgesteld en dat het risico op meningeoom in samenhang

met laaggedoseerde middelen derhalve als mogelijk groot wordt beschouwd. Aangezien het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis hoger wordt, was het PRAC van oordeel dat een waarschuwing over dit risico moet worden opgenomen in de PI van middelen die een lage dosis CMA (1-2 mg) of NOMAC (2,5 mg) bevatten, en dat het gebruik van deze middelen moet worden gecontra-indiceerd voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen. Voor sommige middelen, zoals Zoely, waren in de PI al een contra-indicatie en een waarschuwing over het risico op meningeoom opgenomen. Het PRAC heeft echter aanbevolen in dit geval de eerder overeengekomen formulering verder te wijzigen op basis van de actuele kennis en te zorgen voor overeenstemming met de klasse. Daarnaast moet er voor geneesmiddelen die een lage dosis CMA of NOMAC bevatten een gerichte follow-upvragenlijst worden ingevoerd (als dat nog niet is gebeurd) met het oog op gevallen van meningeoom, om te zorgen voor kwalitatief hoogwaardige verslaglegging en om de beoordeling van de causaliteit in de toekomst te vergemakkelijken. Het PRAC heeft de belangrijkste punten van deze gerichte follow-upvragenlijst vastgesteld.

Geneesmiddelen die een hoge dosis CMA (5-10 mg) of een hoge dosis NOMAC (3,75-5 mg) bevatten

Hoewel er bij het gebruik van middelen die CMA bevatten slechts zelden melding wordt gemaakt van meningeoom, wordt het oorzakelijke verband tussen meningeomen en middelen met een hoge dosis CMA of een hoge dosis NOMAC geacht vast te staan. Op grond hiervan wordt geoordeeld dat de afweging van de baten en risico's voor behandelingsopties met hooggedoseerde geneesmiddelen moet worden beperkt tot situaties waarin andere maatregelen ongeschikt worden geacht, en dat de behandeling zelf moet worden beperkt tot de laagste werkzame dosis en de kortst mogelijke duur. Daarnaast moet in de PI een contra-indicatie voor patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen worden opgenomen, evenals een waarschuwing dat patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van meningeoom en dat de behandeling moet worden stopgezet als een meningeoom wordt aangetroffen. Daarnaast adviseerde het PRAC om in de PI te verwijzen naar informatie over de resultaten van de twee epidemiologische studies van Nguyen et al.

In het kader van de onderhavige beoordeling is het PRAC nagegaan of het nodig was om MRI-controles van patiënten vóór en regelmatig tijdens de behandeling met CMA of NOMAC aan te bevelen. Gezien de last die dit zou meebrengen voor individuele patiënten en het zeer grote aantal MRI-scans dat zou moeten worden uitgevoerd om één enkel geval van meningeoom vast te stellen bij een patiënt zonder symptomen, vanwege de lage incidentie van meningeomen bij het gebruik van CMA/NOMAC, was het PRAC echter van oordeel dat deze maatregel niet evenredig zou zijn.

Gelet op de bevindingen van de studies die zijn uitgevoerd door Nguyen et al., dienen professionele zorgverleners via een rechtstreeks schrijven (DHPC) te worden herinnerd aan de waarschuwing en de contra-indicatie voor alle middelen met betrekking tot het risico op meningeoom en te worden geïnformeerd over de nieuwe beperkingen die zijn opgelegd aan het gebruik van middelen die een hoge dosis CMA of NOMAC bevatten. Dit DHPC moet door de vergunninghouders in elke lidstaat gezamenlijk worden verspreid onder endocrinologen, gynaecologen, huisartsen, wetenschappelijke genootschappen en andere op nationaal niveau nader te definiëren doelgroepen.

Tot slot heeft het PRAC de noodzaak beoordeeld van aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking om de doeltreffendheid van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen te evalueren. Wat dat betreft was het van mening dat alle vergunninghouders het voorschrijfgedrag en het bewustzijn van voorschrijvers moeten analyseren en de effectiviteit van de nieuwe risicobeperkende maatregelen in de volgende periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor de respectieve werkzame stoffen moeten beoordelen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat het PRAC:

- de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor alle middelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten in aanmerking heeft genomen;
- de beschikbare gegevens over het risico op meningeom tijdens of na het gebruik van geneesmiddelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten – als monotherapie of in combinatie met andere middelen – heeft onderzocht, in het bijzonder de verrichte epidemiologische studies (waaronder de studies van de Franse ziektekostenverzekering – CNAM), evenals meldingen van gevallen na het in de handel brengen en gegevens die door de vergunninghouders zijn ingediend;
- op basis van de gegevens tot de conclusie is gekomen dat het absolute risico op meningeom als gevolg van behandeling met middelen die chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat bevatten laag blijft, maar dat het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis hoger wordt en de behandeling met chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat langer duurt, waarbij het PRAC ook opmerkte dat het risico op meningeom na stopzetting van de behandeling mogelijk afneemt;
- derhalve heeft aanbevolen dat behandelingen aan de hand van middelen met hoge doses chloormadinonacetaat (5-10 mg) of nomegestrolacetaat (3,75-5 mg) worden beperkt tot situaties waarin alternatieve behandelingen of maatregelen ongeschikt worden geacht, alsook dat de behandeling zelf moet worden beperkt tot de laagste werkzame dosis en de kortst mogelijke duur, waarbij het PRAC ook de aanbeveling heeft gedaan om deze hooggedoseerde middelen te contra-indiceren voor patiënten met meningeom of een voorgeschiedenis van meningeomen;
- daarnaast heeft geconcludeerd dat, hoewel er geen specifiek verhoogd risico op meningeom werd vastgesteld na het gebruik – als monotherapie of in combinatie met andere middelen – van geneesmiddelen met een lage dosis chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat, er niet mag worden vergeten dat patiënten soms gedurende lange tijd aan lage doses kunnen worden blootgesteld en het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat hoger wordt, waardoor het PRAC heeft aanbevolen om voor patiënten met meningeom of een voorgeschiedenis van meningeomen ook middelen te contra-indiceren die een lage dosis chloormadinonacetaat (1-2 mg) of nomegestrolacetaat (2,5 mg) bevatten;
- de aanbeveling heeft gedaan om de productinformatie over geneesmiddelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten verder bij te werken op basis van de actuele kennis over het risico op meningeom, en
- heeft aanbevolen dat alle houders van een vergunning voor het in de handel brengen van de betrokken middelen de doeltreffendheid van de nieuwe risicobeperkende maatregelen in de komende PSUR's voor de respectieve werkzame stoffen beoordelen,

heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van middelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten gunstig blijft, mits de bovenstaande wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie.

Er wordt een DHPC verspreid om professionele zorgverleners te informeren over de voornoemde aanbevelingen.

Als gevolg daarvan beveelt het PRAC aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die chloormadinonacetaat dan wel nomegestrolacetaat bevatten te wijzigen.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Als gevolg hiervan stelt het CHMP zich op het standpunt dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die nomegestrol dan wel chloormadinon bevatten gunstig blijft, mits de bovenstaande wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en de vergunningsvoorwaarden.

Het CHMP beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die nomegestrol dan wel chloormadinon bevatten te wijzigen.