

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O acetato de nomegestrol (NOMAC) e o acetato de cloromadinona (CMA) são ambos derivados da progestina com efeitos antigonadotróficos. Ambas as progestinas têm atividade antiestrogénica adicional, mas também antiandrogénica. A sua atividade antiandrogénica demonstrou ser de 30 % (CMA) e 90 % (NOMAC), em comparação com o acetato de ciproterona (CPA), que foi definido como a progestina antiandrogénica de referência com uma atividade antiandrogénica de 100 % em ratos castrados tratados com androgénios (Kuhl 2005).

As indicações aprovadas para o acetato de nomegestrol e o acetato de cloromadinona em monoterapia ou em associação com estradiol ou etinilestradiol diferem entre as diferentes dosagens e entre os diferentes países. No geral, são indicados para perturbações ginecológicas e menstruais, terapêutica hormonal de substituição e, em doses mais baixas, contraceção hormonal.

O meningioma é um tumor cerebral raro que se forma a partir das meninges. Embora a maioria dos meningiomas sejam tumores benignos, a sua localização intracraniana pode levar a consequências graves e potencialmente letais. As mulheres têm uma probabilidade aproximadamente duas vezes maior de desenvolver meningioma do que os homens, sugerindo um papel das hormonas sexuais na fisiopatologia.

O risco de meningioma associado à utilização do acetato de nomegestrol é conhecido desde 2018. Com efeito, este risco foi posteriormente discutido durante a avaliação PSUSA (PSUSA/00002181/201801) abrangendo os medicamentos que contêm nomegestrol em monoterapia e adicionado à informação do medicamento (IM). Entretanto, algumas publicações notificaram relatórios de casos de regressão do meningioma após a descontinuação do nomegestrol, sugerindo um papel hormonal/progestínico do medicamento no crescimento destes tumores. Além disso, o risco foi discutido durante a avaliação PSUSA do nomegestrol em associação com estradiol (PSUSA/00002182/201801), o que levou a alterações na IM para recomendar a monitorização atenta dos meningiomas quando estes medicamentos são utilizados como terapêutica hormonal de substituição (THS). A IM do Zoely foi alterada para refletir este risco.

Relativamente aos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona, foi observado um aumento dos relatórios de casos de meningiomas em França em 2019, tendo sido implementadas medidas de minimização do risco (MMR) adicionais a nível nacional, incluindo alterações da IM de todos os medicamentos que contêm cloromadinona 5 mg e 10 mg para refletir o risco de meningioma.

Para clarificar melhor a relação entre o acetato de cloromadinona ou o acetato de nomegestrol e o risco de meningioma, foram realizados dois estudos farmacoepidemiológicos pelo grupo francês EPI-PHARE (Nguyen *et al.* 2021), com base nos dados do SNDS (Système national des données de santé – Sistema Nacional de Dados de Saúde francês). Os resultados sugeriram um aumento do risco de meningiomas, dependendo da dose e da duração do tratamento com acetato de nomegestrol ou acetato de cloromadinona.

Por conseguinte, em 22 de setembro de 2021, a autoridade nacional competente francesa (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol e dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação, em 7 de julho de 2022, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A eficácia do acetato de cloromadinona ou do acetato de nomegestrol, também em associação com etinilestradiol ou estradiol, nas suas indicações autorizadas, foi avaliada no momento da autorização nos procedimentos nacionais e centralizados do pedido de AIM, e considera-se estabelecida.

Os dois estudos de coorte recentes de Nguyen *et al.* (2021), que visaram avaliar o impacto na vida real da utilização prolongada de CMA ou NOMAC no risco de meningioma em mulheres, acrescentam ao conhecimento atual dados bem definidos, estruturados e a longo prazo com base em dados administrativos de saúde do SNDS (Système National des Données de Santé), que abrange cerca de 99 % da população francesa. Os resultados mostraram um aumento do risco de meningioma intracraniano após exposição a CMA ou NOMAC com uma dose cumulativa elevada e uma duração de exposição mais longa, com potencial diminuição após a descontinuação do CMA ou do NOMAC. A força de associação, os fortes efeitos dependentes da dose e a redução do risco observada após a descontinuação do tratamento de, pelo menos, um ano, sustentam a associação entre a exposição ao CMA/NOMAC e o aumento do risco de meningiomas.

A análise de casos pós-comercialização aponta igualmente para um aumento do risco de meningioma durante a utilização a longo prazo com medicamentos de dose elevada (CMA 5-10 mg e NOMAC 3,75-5 mg) para diferentes indicações. Para o CMA, a maioria dos casos notificados refere-se à utilização do medicamento na indicação de endometriose. Para o NOMAC, o número mais elevado de casos foi notificado no contexto da utilização não conforme (*off-label*) (contraceção e endometriose), seguido de notificações no tratamento autorizado do leiomioma uterino e da hemorragia menstrual intensa.

Além disso, uma análise EudraVigilance (EV) de casos de meningioma notificados com medicamentos que contêm CMA ou NOMAC recuperou 359 relatórios de casos com medicamentos que contêm CMA e 461 relatórios de casos com medicamentos que contêm NOMAC, quase todos em mulheres, a maioria com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos. Os relatórios de casos decorreram principalmente da França, com um aumento acentuado em 2019. Foram obtidos apenas alguns relatórios de casos com os medicamentos de associação com NOMAC em dose baixa, como o Zoely.

Medicamentos que contêm CMA em dose baixa (1-2 mg) ou NOMAC em dose baixa (2,5 mg)

O risco de meningioma com a utilização de CMA ou NOMAC foi previamente reconhecido e encontra-se atualmente refletido na IM do seguinte modo:

- Medicamentos que contêm CMA em dose baixa em monoterapia: contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- Medicamentos de associação com NOMAC em dose baixa: contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma e uma advertência sobre o risco de meningioma.

Embora, no âmbito da revisão, não tenha sido possível identificar um aumento do risco especificamente associado à utilização de medicamentos de dose baixa, é importante referir que existem situações em que os doentes podem ser expostos a medicamentos de dose baixa durante um longo período de tempo e, por conseguinte, o risco de meningioma associado a medicamentos de dose baixa é considerado um potencial risco importante. Uma vez que o risco aumenta com o aumento da dose cumulativa, o PRAC considerou que deve ser refletida uma advertência sobre este risco na IM dos medicamentos que contêm CMA em dose baixa (1-2 mg) ou NOMAC em dose baixa (2,5 mg), e que a utilização destes medicamentos deve ser contraindicada em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma. Note-se que, para alguns medicamentos, por exemplo, o Zoely, já estavam refletidos na IM uma contraindicação e uma advertência sobre o risco de meningioma; no entanto, o PRAC recomendou alterações adicionais ao texto previamente acordado para refletir o conhecimento atual e estar em consonância com a classe. Além disso, para medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em

dose baixa, deve ser implementado um questionário de seguimento específico (se ainda não estiver estabelecido) para casos de meningiomas, de modo a garantir relatórios de elevada qualidade e facilitar a avaliação da causalidade no futuro. Os elementos-chave deste questionário de seguimento específico foram acordados pelo PRAC.

Medicamentos que contêm CMA em dose elevada (5-10 mg) ou NOMAC em dose elevada (3,75-5 mg)

Embora o meningioma tenha sido notificado apenas como um acontecimento raro com medicamentos que contêm CMA, a relação causal entre o meningioma e os medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em dose elevada é considerada estabelecida. Com base nisto, considera-se que a relação benefício-risco para as opções de tratamento com medicamentos que contêm doses elevadas deve ser restringida a situações em que outras intervenções sejam consideradas inadequadas, e o tratamento deve ser restringido à dose mínima eficaz e à menor duração. Adicionalmente, deve ser adicionada à IM uma contraindicação em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma, bem como uma advertência de que os sintomas de meningioma devem ser monitorizados e que o tratamento deve ser interrompido se um doente for diagnosticado com meningioma. Além disso, o PRAC recomendou que a informação sobre os resultados dos dois estudos epidemiológicos de Nguyen *et al.* fosse refletida na informação do medicamento.

Durante a presente revisão, o PRAC considerou a necessidade de recomendar a monitorização por RM dos doentes antes e regularmente durante o curso do tratamento com CMA ou NOMAC. No entanto, tendo em conta a carga sobre doentes individuais e o número muito elevado de RM a realizar para diagnosticar um único caso de meningioma num doente sem quaisquer sintomas devido à baixa incidência de meningioma com a utilização de CMA/NOMAC, o PRAC considerou que esta medida não seria proporcional.

Tendo em conta as conclusões dos estudos de Nguyen *et al.*, os profissionais de saúde devem ser recordados, através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS), da advertência e da contraindicação relativas ao risco de meningioma para todos os medicamentos e ser informados das novas restrições para a utilização de medicamentos que contêm CMA ou NOMAC em dose elevada. A CDPS deve ser divulgada conjuntamente pelos titulares das autorizações de introdução no mercado em cada Estado-Membro. Esta comunicação deve ser distribuída a endocrinologistas, ginecologistas, médicos de clínica geral, sociedades científicas e quaisquer outros grupos-alvo relevantes a definir mais pormenorizadamente a nível nacional.

Por último, o PRAC considerou a necessidade de atividades de farmacovigilância adicionais para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco propostas e foi da opinião de que todos os titulares das autorizações de introdução no mercado devem analisar o comportamento de prescrição e a sensibilização dos prescritores, e avaliar a eficácia das novas MMR introduzidas nos próximos RPS para as respetivas substâncias ativas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para todos os medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e para todos os medicamentos que contêm acetato de nomegestrol.
- O PRAC reviu os dados disponíveis sobre o risco de meningioma durante ou após a utilização de medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol, isoladamente ou em associação, em particular os estudos epidemiológicos, incluindo os

estudos do seguro de saúde francês (CNAM), bem como os relatórios de casos pós-comercialização e os dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.

- O PRAC concluiu, com base nos dados, que o risco absoluto de meningioma causado pelo tratamento com medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol permanece baixo. No entanto, o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas e da duração do tratamento com acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol. O PRAC observou igualmente que o risco de meningioma pode diminuir após a descontinuação do tratamento.
- Por conseguinte, o PRAC recomendou que o tratamento com medicamentos que contêm doses elevadas de acetato de cloromadinona (5-10 mg) ou acetato de nomegestrol (3,75-5 mg) seja restringido a situações em que os tratamentos ou intervenções alternativos são considerados inadequados. O tratamento deve ser limitado à dose mínima eficaz e à menor duração. Além disso, o Comité recomendou que estes medicamentos de dose elevada sejam contraindicados em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- O PRAC concluiu igualmente que, embora não tenha sido especificamente identificado um aumento do risco de meningioma após a utilização de medicamentos que contêm acetato de cloromadinona ou acetato de nomegestrol em dose baixa, isoladamente ou em associação, importa referir que existem situações em que os doentes podem ser expostos a medicamentos de dose baixa durante um longo período de tempo. Dado que o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de acetato de cloromadinona ou de acetato de nomegestrol, o Comité recomendou que os medicamentos que contêm acetato de cloromadinona em dose baixa (1-2 mg) ou acetato de nomegestrol em dose baixa (2,5 mg) devem também ser contraindicados em doentes com meningioma ou antecedentes de meningioma.
- O Comité recomendou atualizações adicionais à informação do medicamento dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol, de modo a refletir o conhecimento atual sobre o risco de meningioma.
- O Comité recomendou que todos os titulares das autorizações de introdução no mercado avaliem a eficácia das novas MMR introduzidas nos próximos RPS para as respetivas substâncias ativas.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acima descritas.

Será distribuída uma CDPS a informar os profissionais de saúde sobre as recomendações acima.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm acetato de cloromadinona e dos medicamentos que contêm acetato de nomegestrol.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm nomegestrol e dos medicamentos que contêm cloromadinona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm nomegestrol e dos medicamentos que contêm cloromadinona.