

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Acetatul de nomegestrol (NOMAC) și acetatul de clormadinonă (CMA) sunt derivați ai progesteronului cu efecte antigonadotropice. Ambii progesteroni au o activitate suplimentară antiestrogenică, dar și antiandrogenică. Activitatea lor antiandrogenică s-a dovedit a fi de 30 % (CMA) și 90 % (NOMAC), în comparație cu acetatul de ciproteronă (CPA), care a fost stabilit ca progesteron antiandrogenic de referință cu o activitate antiandrogenică de 100 % la șobolanii castrați, tratați cu androgeni (Kuhl 2005).

Indicațiile aprobate pentru acetatul de nomegestrol și acetatul de clormadinonă în monoterapie sau în asociere cu estradiol sau etinilestradiol diferă între diferite concentrații și între diferite țări. În general, acestea sunt indicate pentru tulburări ginecologice și menstruale, terapie de substituție hormonală și, la doze mai mici, ca contracepție hormonală.

Meningiomul este o tumoră cerebrală rară care se dezvoltă din meninge. Deși majoritatea meningioamelor sunt tumori benigne, localizarea lor intracraniană poate duce la consecințe grave și potențial letale. Probabilitatea apariției sale la femei este de aproximativ două ori mai mare decât la bărbați, ceea ce sugerează un rol al hormonilor sexuali în fiziopatologie.

Riscul de meningiom asociat cu utilizarea acetatului de nomegestrol este cunoscut din 2018. Într-adevăr, acest risc a fost apoi discutat în cursul evaluării PSUSA (PSUSA/00002181/201801), care vizează produsele care conțin nomegestrol în monoterapie, și a fost adăugat la informațiile referitoare la produs (IP). Între timp, unele publicații au raportat cazuri de regresie a meningiomului după întreruperea administrării de nomegestrol, ceea ce sugerează un rol hormonal/progestativ al medicamentului în dezvoltarea acestor tumori. În plus, riscul a fost discutat în timpul evaluării PSUSA pentru nomegestrol în asociere cu estradiol (PSUSA/00002182/201801), ceea ce a dus la modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru a recomanda monitorizarea atentă a meningioamelor atunci când se utilizează ca terapie de substituție hormonală (TSH). Informațiile referitoare la produs pentru Zoely au fost modificate pentru a reflecta acest risc.

Pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă, în 2019 a fost observată creșterea numărului de cazuri raportate de meningioame în Franța și au fost puse în aplicare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (MMR) la nivel național, inclusiv modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin clormadinonă 5 și 10 mg, pentru a reflecta riscul de meningiom.

Pentru a clarifica și mai mult relația dintre acetatul de clormadinonă sau acetatul de nomegestrol și riscul de meningiom, au fost efectuate două studii farmacoepidemiologice de către grupul francez EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), pe baza datelor din SNDS (Système national des données de santé - Sistemul național francez de date de sănătate). Rezultatele au sugerat un risc crescut de meningioame în funcție de doză și de durata tratamentului cu acetat de nomegestrol sau acetat de clormadinonă.

Prin urmare, la 22 septembrie 2021, autoritatea națională competentă din Franța (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/EC, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol și cele care conțin acetat de clormadinonă și să emită o recomandare privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de punere pe piață relevante.

La 7 iulie 2022, PRAC a adoptat o recomandare, care a fost ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Eficacitatea acetatului de clormadinonă sau a acetatului de nomegestrol, de asemenea în asociere cu etinilestradiol sau estradiol, în indicațiile lor autorizate, a fost evaluată la momentul autorizării în cadrul procedurilor centrale și naționale de acordare a autorizației de punere pe piață și este considerată ca fiind stabilită.

Cele două studii recente de cohortă realizate de Nguyen et al. (2021), care vizează evaluarea impactului în viața reală al utilizării prelungite a CMA sau NOMAC asupra riscului de meningiom la femei, se adaugă la cunoștințele actuale bine definite, structurate, pe termen lung, bazate pe date administrative de sănătate din SNDS (Système National des Données de Santé), care cuprinde aproximativ 99 % din populația franceză. Rezultatele au indicat o creștere a riscului de apariție a meningiomului intracranian după expunerea la CMA sau NOMAC, cu doză cumulativă mare și durată de expunere mai lungă, cu o potențială scădere după întreruperea administrării de CMA sau a NOMAC. Concentrația de asociere, efectele puternice dependente de doză și reducerea riscului observată după oprirea tratamentului timp de cel puțin un an susțin asocierea dintre expunerea la CMA/NOMAC și riscul crescut de meningioame.

Analiza cazurilor ulterioare punerii pe piață indică, de asemenea, un risc crescut de meningiom în timpul utilizării pe termen lung a medicamentelor în doză mare (CMA 5-10 mg și NOMAC 3,75-5 mg) pentru diferite indicații. În cazul CMA, majoritatea cazurilor raportate se referă la utilizarea medicamentului în indicația de endometrioză. În cazul NOMAC, cel mai mare număr de cazuri a fost raportat în contextul utilizării în afara indicațiilor terapeutice (contracepție și endometrioză), urmat de rapoarte în tratamentul autorizat al leiomiomului uterin și al sângerărilor menstruale abundente.

În plus, o analiză EudraVigilance (EV) a cazurilor de meningiom raportate în asociere cu medicamente care conțin CMA sau NOMAC a identificat 359 de rapoarte de caz cu medicamente care conțin CMA și 461 de rapoarte de caz cu medicamente care conțin NOMAC, aproape toate la femei, majoritatea acestora având vârste între 40 și 60 de ani. Cazurile raportate au provenit în principal din Franța, înregistrând o creștere bruscă în 2019. Au fost identificate doar câteva rapoarte de caz cu medicamente în asociere cu NOMAC în doză mică, cum ar fi Zoely.

Medicamente care conțin CMA în doze mici (1-2 mg) sau NOMAC în doze mici (2,5 mg)

Riscul de meningiom asociat cu utilizarea de CMA sau NOMAC a fost recunoscut anterior și este reflectat în prezent în informațiile referitoare la produs, după cum urmează:

- Medicamentele care conțin CMA în doze mici: contraindicație la pacienții cu meningiom sau antecedente de meningiom.
- Medicamente asociate cu NOMAC în doze mici: contraindicație la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom și o atenționare privind riscul de meningiom.

Deși, în cadrul reevaluării, nu a putut fi identificat niciun risc crescut în mod specific în asociere cu utilizarea de medicamente în doze mici, se remarcă faptul că există situații în care pacienții ar putea fi expuși la medicamente în doze mici pentru o perioadă lungă de timp și, prin urmare, riscul de meningiom asociat cu administrarea de medicamente în doze mici este considerat un risc potențial important. Întrucât riscul crește odată cu creșterea dozei cumulative, PRAC a considerat că o atenționare cu privire la acest risc ar trebui să se reflecte în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin CMA (1- 2 mg) sau NOMAC (2,5 mg) în doze mici și că utilizarea acestor medicamente ar trebui să fie contraindicată la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom. Trebuie remarcat faptul că, deși pentru unele produse, de exemplu Zoely, informațiile referitoare la produs conțin deja o contraindicație și o atenționare cu privire la riscul de meningiom, PRAC a recomandat modificări suplimentare la formularea convenită anterior pentru a reflecta

cunoștințele actuale și pentru a fi în conformitate cu clasa. În plus, pentru medicamentele care conțin CMA sau NOMAC în doze mici, ar trebui să se pună în aplicare un chestionar de monitorizare specifică (dacă nu a fost încă introdus) pentru cazurile de meningioame, pentru a asigura rapoarte de înaltă calitate și pentru a facilita evaluarea cauzalității în viitor. PRAC a convenit asupra elementelor-cheie pentru acest chestionar de monitorizare specifică.

Medicamente care conțin CMA (5-10 mg) sau NOMAC (3,75-5 mg) în doze mari

Deși meningiomul a fost raportat doar ca un eveniment rar asociat cu medicamentele care conțin CMA, se consideră că s-a stabilit o relație de cauzalitate între meningiom și medicamentele care conțin CMA sau NOMAC în doze mari. Pe această bază, se consideră că raportul beneficiu-risc pentru opțiunile de tratament cu medicamente care conțin doze mari ar trebui să se limiteze la situațiile în care alte intervenții sunt considerate inadecvate, iar tratamentul ar trebui să se limiteze la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată. În plus, trebuie adăugată în informațiile referitoare la produs o contraindicație pentru pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom, precum și o atenționare conform căreia simptomele meningiomului trebuie monitorizate și că tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul este diagnosticat cu meningiom. În plus, PRAC a recomandat ca informațiile privind rezultatele celor două studii epidemiologice efectuate de Nguyen et al. să fie reflectate în informațiile referitoare la produs.

În cursul acestei evaluări, PRAC a avut în vedere necesitatea de a recomanda monitorizarea prin RMN a pacienților înainte și în mod regulat pe parcursul tratamentului cu CMA sau cu NOMAC. Cu toate acestea, având în vedere sarcina asupra pacienților individuali și numărul foarte mare de RMN-uri care urmează să fie efectuate pentru diagnosticarea unui singur caz de meningiom la un pacient fără niciun simptom, din cauza incidenței scăzute a meningiomului în cazul utilizării de CMA/NOMAC, PRAC a considerat că această măsură nu ar fi proporțională.

Având în vedere constatările studiilor efectuate de Nguyen et al., profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se reamintească, prin intermediul unei comunicări directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (DHPC), atenționarea și contraindicația privind riscul de meningiom pentru toate medicamentele și trebuie să fie informați cu privire la noile restricții de utilizare a medicamentelor care conțin CMA sau NOMAC în doze mari. DHPC urmează să fie diseminată în comun de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din fiecare stat membru. Această comunicare trebuie distribuită endocrinologilor, ginecologilor, medicilor generaliști, societăților științifice și altor grupuri-țintă relevante, care urmează să fie definite mai detaliat la nivel național.

În cele din urmă, PRAC a considerat că sunt necesare activități suplimentare de farmacovigilență pentru a evalua eficacitatea măsurilor propuse de reducere la minimum a riscurilor și a fost de părere că toți deținătorii de autorizații de punere pe piață trebuie să analizeze comportamentul de prescriere și gradul de conștientizare al medicilor prescriptori și să evalueze eficacitatea MMR-urilor nou introduse în viitoarele RPAS-uri pentru substanțele active respective.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru toate medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol.
- PRAC a evaluat datele disponibile privind riscul de meningiom în timpul sau ca urmare a utilizării medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, fie în monoterapie, fie în asociere, în special studiile epidemiologice, inclusiv studiile Casei Naționale

de Asigurări de Sănătate din Franța (CNAM), precum și rapoartele de caz ulterioare introducerii pe piață și datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

- PRAC a concluzionat, pe baza datelor prezentate, că riscul absolut de meningiom cauzat de tratamentul cu medicamente care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol rămâne mic. Riscul crește însă odată cu creșterea dozelor cumulative și a duratei tratamentului cu clormadinonă sau acetat de nomegestrol. De asemenea, PRAC a remarcat că riscul de meningiom poate scădea după întreruperea tratamentului.
- Prin urmare, PRAC a recomandat ca tratamentul cu medicamente care conțin doze mari de acetat de clormadinonă (5-10 mg) sau acetat de nomegestrol (3,75-5 mg) să fie limitat la situațiile în care tratamentele sau intervențiile alternative sunt considerate inadecvate. Tratamentul trebuie limitat la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată. În plus, Comitetul a recomandat ca aceste medicamente în doze mari să fie contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că, deși nu a fost identificat în mod specific un risc crescut de meningiom ca urmare a utilizării medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol în doze mici, în monoterapie, sau în asociere, se remarcă faptul că există situații în care pacienții pot fi expuși pentru o perioadă lungă de timp la medicamente în doze mici. Deoarece riscul crește odată cu creșterea dozelor cumulative de acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, Comitetul a recomandat ca medicamentele care conțin acetat de clormadinonă (1-2 mg) sau acetat de nomegestrol (2,5 mg) în doze mici să fie, de asemenea, contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.
- Comitetul a recomandat actualizări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și pentru medicamentele care conțin acetat de nomegestrol pentru a reflecta cunoștințele actuale privind riscul de meningiom.
- Comitetul a recomandat ca toți deținătorii de autorizații de punere pe piață să evalueze eficacitatea MRR-urilor nou introduse în RPAS-urile următoare pentru substanțele active respective.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și medicamentele care conțin acetat de nomegestrol rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor pentru informațiile referitoare la medicament descrise mai sus.

O comunicare directă va fi distribuită personalului medical pentru a-i informa cu privire la recomandările de mai sus.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă și medicamentele care conțin acetat de nomegestrol.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin nomegestrol și medicamentele care conțin clormadinonă rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin nomegestrol și medicamentele care conțin clormadinonă.