

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Nomegestrolacetat (NOMAC) och klormadinonacetat (CMA) är båda progestinderivat med antigonadotropa effekter. Båda progestinerna har ytterligare antiöstrogen men även antiandrogen aktivitet. Deras antiandrogena aktivitet har visat sig vara 30 procent (CMA) och 90 procent (NOMAC) jämfört med cyproteronacetat (CPA) som sattes in som en referensantiandrogen progestin med 100 procent antiandrogen aktivitet hos kastrerade androgenbehandlade råttor (Kuhl 2005).

De godkända indikationerna för nomegestrolacetat och klormadinonacetat som monoterapi eller i kombination med estradiol eller etinylestradiol skiljer sig åt mellan de olika styrkorna och mellan de olika länderna. De är i allmänhet indicerade för gynekologiska och menstruella störningar, som hormonell substitutionsterapi och, vid lägre doser, som hormonella preventivmedel.

Meningiom är en sällsynt hjärntumör som utvecklas i hjärn- eller ryggmärgshinnorna. Även om de flesta meningiom är godartade tumörer kan deras intrakraniella placering få allvarliga och potentiellt dödliga följder. Kvinnor löper ungefär dubbelt så stor risk att utveckla meningiom som män, vilket tyder på att könshormoner har en roll i patofysiologin.

Risken för meningiom i samband med användning av nomegestrolacetat är känd sedan 2018. Denna risk diskuterades sedan under PSUSA-bedömningen (PSUSA/00002181/201801) av monoterapiprodukter som innehåller nomegestrol och fördes in i produktinformationen. I vissa publikationer redovisades under tiden fallrapporter om meningiomregression efter utsättning av nomegestrol, vilket tyder på att läkemedlet har en hormonell/progestisk roll vid tillväxten av dessa tumörer. Risken diskuterades dessutom under PSUSA-bedömningen av nomegestrol i kombination med estradiol (PSUSA/00002182/201801), vilket ledde till att produktinformationen ändrades till att rekommendera noggrann övervakning av meningiom vid användning som hormonell substitutionsterapi (HRT). Produktinformationen för Zoely ändrades för att återspegla denna risk.

För läkemedel som innehåller klormadinonacetat sågs en ökning av antalet fallrapporter om meningiom i Frankrike 2019, vilket medförde att ytterligare riskminimeringsåtgärder infördes på nationell nivå, inklusive ändringar av produktinformationen för alla läkemedel som innehåller klormadinon i styrkorna 5 och 10 mg för att återspegla risken för meningiom.

För att ytterligare klargöra förhållandet mellan både klormadinonacetat och nomegestrolacetat och risken för meningiom har två farmakoepidemiologiska studier genomförts av den franska gruppen, EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), baserat på data från SNDS (Système national des données de santé – Frankrikes nationella system för hälsouppgifter). Resultaten tyder på en ökad risk för meningiom beroende på dos och behandlingstid med avseende på nomegestrolacetat eller klormadinonacetat.

Den 22 september 2021 inledde därför den franska nationella behöriga myndigheten (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata, och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nomegestrolacetat och läkemedel som innehåller klormadinonacetat samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 7 juli 2022, vilken sedan beaktades av kommittén för humanläkemedel (CHMP) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Effekten av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, också i kombination med etinylestradiol eller estradiol, vid deras godkända indikationer, har bedömts vid tiden för godkännandet i centrala och nationella förfaranden för ansökan om godkännande för försäljning, och anses vara fastställd.

De två nyligen genomförda kohortstudierna av Nguyen et al. (2021), i syfte att utvärdera den verkliga effekten av långvarig användning av CMA eller NOMAC på risken för meningiom hos kvinnor, utökar den nuvarande kunskapen genom väldefinierade, strukturerade, långsiktiga data som bygger på administrativa hälsouppgifter från SNDS (Système National des Données de Santé), i vilka omkring 99 procent av Frankrikes befolkning ingår. Resultaten visade på en ökad risk för intrakraniellt meningiom efter exponering för CMA eller NOMAC vid hög kumulativ dos och längre exponeringstid, med en potentiell minskning efter utsättning av CMA eller NOMAC. Sambandets styrka, de tydliga dosberoende effekterna och den riskminskning som sågs efter minst ett års utsättning av behandlingen ger stöd för sambandet mellan CMA-/NOMAC-exponering och en ökad risk för meningiom.

Analysen av fall efter godkännande för försäljning pekar också på en ökad risk för meningiom vid långvarig användning av högdosprodukter (CMA 5–10 mg och NOMAC 3,75–5 mg) för olika indikationer. De flesta rapporterade fallen för CMA avser användning vid indikationen endometrios. För NOMAC har de flesta fallen rapporterats vid off label-användning (preventivmedel och endometrios) följt av rapporter vid godkänd behandling av leiomyom i livmodern och kraftiga menstruationsblödningar.

Vid en EudraVigilance-analys av fall av meningiom som rapporterades med CMA- eller NOMAC-innehållande läkemedel hämtades dessutom 359 fallrapporter med CMA-innehållande läkemedel och 461 fallrapporter med NOMAC-innehållande läkemedel, nästan samtliga hos kvinnor, varav de flesta var i åldern 40–60 år. Fallrapporterna härrörde främst från Frankrike med en kraftig ökning under 2019. Bara ett fåtal fallrapporter hämtades från kombinationsprodukterna med låga doser av NOMAC, såsom Zoely.

Läkemedel som innehåller låg dos av CMA (1–2 mg) eller låg dos av NOMAC (2,5 mg)

Risken för meningiom vid användning av CMA eller NOMAC har tidigare erkänts och återspeglas för närvarande i produktinformationen på följande sätt:

- Monoterapiprodukter som innehåller låg dos av CMA: kontraindikation för patienter som har eller har haft meningiom.
- Kombinationsprodukter med låg dos av NOMAC: kontraindikation för patienter som har eller har haft meningiom och en varning om risken för meningiom.

Även om det under granskningen inte var möjligt att identifiera en ökad risk som var specifikt förknippad med användningen av lågdosprodukter, noteras det att det finns situationer där patienter kan exponeras för lågdosprodukter under lång tid, varför risken för meningiom i samband med lågdosprodukter anses vara en potentiellt hög risk. Eftersom risken ökar med ökande kumulativ dos ansåg PRAC att en varning om denna risk bör återspeglas i produktinformationen till läkemedel som innehåller låga doser av CMA (1–2 mg) eller NOMAC (2,5 mg), och att användningen av dessa läkemedel bör kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom. För vissa läkemedel, t.ex. Zoely, bör det noteras att en kontraindikation och en varning om risken för meningiom redan återspeglades i produktinformationen. PRAC rekommenderade dock ytterligare ändringar av den tidigare överenskomna ordalydelsen för att återspegla det aktuella kunskapsläget och vara i linje med klassen. För läkemedel som innehåller låga doser av CMA eller NOMAC bör ett riktat uppföljande frågeformulär dessutom genomföras (om detta ännu inte fastställts) för fall av meningiom, för att

säkerställa högkvalitativa rapporter och underlätta framtida bedömningar av orsakssamband. De viktigaste delarna i detta riktade uppföljande frågeformulär har godkänts av PRAC.

Läkemedel som innehåller hög dos av CMA (5–10 mg) eller hög dos av NOMAC (3,75–5 mg)

Även om meningiom bara har rapporterats som en sällsynt händelse med CMA-innehållande läkemedel, anses orsakssambandet mellan meningiom och högdosprodukter som innehåller CMA eller NOMAC vara fastställt. Baserat på detta anses det att nytta-riskförhållandet för behandlingsalternativ med högdosinnehållande läkemedel bör begränsas till situationer där andra behandlingar anses vara olämpliga, och att behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid. Dessutom ska en kontraindikation läggas till i produktinformationen för patienter som har eller har haft meningiom, liksom en varning om att symtom på meningiom ska övervakas och behandlingen ska avbrytas om en patient diagnostiseras med meningiom. Dessutom rekommenderade PRAC att information om resultaten av de två epidemiologiska studierna av Nguyen et al. ska återges i produktinformationen.

Under den aktuella granskningen övervägde PRAC behovet av att rekommendera MRT-övervakning av patienter före och regelbundet under behandlingen med CMA eller NOMAC. Med tanke på bördan för enskilda patienter och det mycket stora antalet MRT-undersökningar som skulle behöva utföras för att diagnostisera ett enda fall av meningiom hos en patient utan symtom, fann dock PRAC, på grund av den låga incidensen av meningiom vid användning av CMA/NOMAC, att denna åtgärd inte skulle vara proportionerlig.

Mot bakgrund av resultaten av studierna av Nguyen et al. bör hälso- och sjukvårdspersonalen, via ett direktadresserat informationsbrev, påminnas om varningen och kontraindikationen avseende risken för meningiom för alla läkemedel samt informeras om de nya begränsningarna vid användning av högdosprodukter som innehåller CMA eller NOMAC. Informationsbrevet ska spridas gemensamt av innehavarna av godkännande för försäljning i varje medlemsstat. Denna information ska distribueras till endokrinologer, gynekologer, allmänläkare, akademiska sammanslutningar och alla andra relevanta målgrupper som ska definieras närmare på nationell nivå.

Slutligen övervägde PRAC behovet av ytterligare biverkningsbevakning för att utvärdera de föreslagna riskminimeringsåtgärdernas effektivitet, och fann att alla innehavare av godkännande för försäljning bör analysera forskrivarbeteende och forskrivares medvetenhet samt utvärdera de nyligen införda riskminimeringsåtgärdernas effektivitet i de kommande periodiska säkerhetsrapporterna för respektive aktiv substans.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för alla läkemedel som innehåller klormadinonacetat och nomegestrolacetat.
- PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna om risken för meningiom under eller efter användning av läkemedel som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, antingen som enda läkemedel eller i kombination, särskilt de epidemiologiska studierna såsom de franska sjukförsäkringsstudierna (CNAM), samt fallrapporter efter godkännande för försäljning och data från innehavarna av godkännande för försäljning.
- Från dessa uppgifter drog PRAC slutsatsen att den absoluta risken för meningiom till följd av behandling med läkemedel som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat fortsätter att vara låg. Risken ökar dock med ökande kumulativa doser och behandlingstid

med avseende på klormadinonacetat eller nomegestrolacetat. PRAC noterade även att risken för meningiom kan minska efter behandlingsutsättning.

- PRAC rekommenderade därför att behandling med läkemedel som innehåller höga doser av klormadinonacetat (5–10 mg) eller nomegestrolacetat (3,75–5 mg) bör begränsas till situationer där alternativa behandlingar eller åtgärder anses olämpliga. Behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid. Dessutom rekommenderade kommittén att dessa högdosprodukter skulle kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom.
- PRAC drog även slutsatsen att även om ingen ökad risk för meningiom hade identifierats specifikt efter användningen av läkemedel som innehåller låga doser av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, antingen som enda läkemedel eller i kombination, bör det noteras att det finns situationer där patienter kan exponeras för lågdosprodukter under lång tid. Med tanke på att risken ökar med ökande kumulativa doser av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat rekommenderade kommittén att läkemedel som innehåller låga doser av klormadinonacetat (1–2 mg) eller nomegestrolacetat (2,5 mg) också bör kontraindiceras för patienter som har eller har haft meningiom.
- Kommittén rekommenderade ytterligare uppdateringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat för att återge aktuell kunskap om risken för meningiom.
- Kommittén rekommenderade att alla innehavare av godkännande för försäljning skulle utvärdera effektiviteten av de nyligen införda riskminimeringsåtgärderna i de kommande periodiska säkerhetsrapporterna för respektive aktiv substans.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat är fortsatt gynnsamt förutsatt att de ovan beskrivna ändringarna görs i produktinformationen.

Ett direktadresserat informationsbrev kommer att skickas ut för att informera hälso- och sjukvårdspersonal om rekommendationerna ovan.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller klormadinonacetat och läkemedel som innehåller nomegestrolacetat.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller nomegestrol och läkemedel som innehåller klormadinon är fortsatt gynnsamt förutsatt att de ovan beskrivna ändringarna görs i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller nomegestrol och läkemedel som innehåller klormadinon.