

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Cyproteron er et syntetisk progesteron-derivat med antiandrogene egenskaber.

Ved monoterapi fås cyproteronacetat i doser på 10, 50 og 100 mg til peroral administration og 300 mg/3 ml i depotformulering.

De godkendte indikationer for cyproteronholdige lægemidler er forskellige for de enkelte styrker og i de lande, hvor de er godkendt. Lægemidler med 10 mg og 50 mg er godkendt primært til behandling af androgene tegn hos kvinder, mens formuleringerne med 50 mg, 100 mg og 300 mg/3 ml er godkendt til nedsættelse af sexdriften hos mænd med afvigende seksualitet og behandling af prostatakarcinom.

Cyproteron er også godkendt i lave doser (1-2 mg) i kombination med enten ethinyløstradiol (35 mikrogram) eller østradiolvalerat (1-2 mg). Disse produkter er indiceret til moderat til svær akne, der er relateret til androgenfølsomhed (cyproteronacetat 2 mg/ethinyløstradiol 35 mikrogram), hormonel prævention (cyproteronacetat 1-2 mg/østradiolvalerat 1-2 mg) og hormonerstatningsbehandling (cyproteronacetat 1 mg/østradiolvalerat 2 mg).

Meningiom er en sjælden type hjernetumor, der udgår fra hjernebinderne. Det store flertal anses for at være godartede. De opstår intrakranielt (90 %) eller intraspinalt (10 %). Forekomsten af meningiomer stiger med alderen, og gennemsnitsalderen ved diagnosticering er 65 år. Den europæiske aldersstandardiserede årlige IR er 3,71-6,85 pr. 100.000 personer hos kvinder og 1,8-3,01 hos mænd (ifølge det svenske nationale kræftregister), hvilket giver et 2:1-forhold for kvinder/mænd. Selvom de fleste meningiomer vokser langsomt over mange år og uden symptomer hos 75 % af patienterne, kan den intrakranielle placering medføre symptomer som følge af tryk på det omkringliggende væv.

Sammenhængen mellem høje doser (50 mg/dag) cyproteronacetat og meningiomer blev første gang beskrevet i en caseserie offentliggjort af Froelich *et al.* i 2008¹ om 9 kvindelige patienter med meningiomer, der var blevet behandlet med 50 mg cyproteronacetat pr. dag i en periode på 10-20 år. Derudover giver oplysninger fra det spontane indberetningssystem anledning til hypotesen om en øget risiko for meningiomer hos patienter, der behandles med en dosis på 25 mg pr. dag eller derover. Den tidligere arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning under CHMP (PhVWP) undersøgte disse data i 2009 og konkluderede, at der evt. kan være en mulig årsagssammenhæng mellem administration af cyproteronacetat i doser på 25 mg eller derover i en længere periode (dvs. år) og forekomst af (flere) meningiomer, mens der er betydeligt mindre evidens for en sådan sammenhæng med formuleringerne på 2 mg eller derunder. Denne sammenhæng er beskrevet i produktresuméet (pkt. 4.3, 4.4 og 4.8) for cyproteronacetat i styrkerne 10 mg, 25 mg, 100 mg og derover [[referat af mødet i PhVWP i november 2009](#)].

Der blev for nylig gennemført en fransk farmakoepidemiologisk undersøgelse af Weill *et al.* for at vurdere antallet af tilfælde af meningiomer i Frankrig ved længerevarende eksponering for 50 mg og 100 mg cyproteronacetat hos kvinder mellem 2007 og 2015,² baseret på den franske sygesikring (CNAM). En yderligere gennemgang blev udført af den franske lægemiddelstyrelse (ANSM), der undersøgte de franske tilfælde af meningiomer, hvor der var rapporteret om brug af cyproteronacetat.

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata indledte ANSM den 2. juli 2019 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv nr. 2001/83/EF og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for cyproteronholdige lægemidler og

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, *et al.* Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158

² Weill A *et al.* (2019 Jun). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM. [https://www.ansem.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Risikoen for meningiomer ved brug af cyproteronacetat er anerkendt og har været afspejlet i produktinformationen for cyproteronacetat siden den forrige PhVWP-evaluering. De data, der er blevet tilgængelige siden den forrige evaluering, bekræfter, at forekomsten af (flere) meningiomer er indberettet i sammenhæng med længerevarende brug (flere år) af cyproteronacetat ved doser på 25 mg/dag eller derover. Dataene viser også, at den absolutte risiko for meningiomer ved brug af cyproteronacetat fortsat er lav.

Weill-undersøgelsen viser desuden, at risikoen for meningiom øges hos kvinder ved høje kumulative doser af cyproteronacetat alene (tabel 1).

Tabel 1 Forekomst, relativ risiko og justeret hazard ratio for meningiomer ved eksponering for cyproteronacetat – undersøgelse udført af Weill et al. (2019).

	Patientår	Tilfælde	Forekomst pr. 100.000 patientår	RR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^(a)
Lav eksponering (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Eksponering (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Pr. kumulativ dosis					
[3-6 g]	53,744	2	3.7	0.8 [0.2–3.5]	1.1 [0.3–4.9]
[6-12 g]	79,202	6	7.6	1.7 [0.7–4.1]	2.2 [0.9–5.6]
[12-36 g]	115,594	30	26.0	5.7 [3.2–10.1]	6.4 [3.6–11.5]
[36-60 g]	29,390	16	54.4	12.0 [6.2–23.1]	11.3 [5.8–22.2]
60 g og derover	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Justeret baseret på alder som tidsafhængig variabel og østrogen ved inklusion

Den justerede hazard ratio på 6,6 (95 %-KI: 4,0–11,1) er sammenlignelig med resultaterne af de 2 tidligere observationsstudier af Gil et al. (aIRR 11,4 (95 %-KI: 4,3–30,8)) og Cea-Soriano et al. (aOR 6,30; KI: 1,37–28,94). Weill et al.-undersøgelsen er den første undersøgelse med tilstrækkelig statistisk styrke til at stratificere eksponeringen på kumulative doser. Den stratificerede analyse viste den højeste stigning i risikoen ved kumulative doser > 60 g cyproteronacetat, hvilket svarer til behandling i 5 år med 50 mg cyproteronacetat pr. dag 20 dage om måneden. Der blev dog også målt en øget risiko efter kumulative doser på 12-36 g og efter kumulative doser på 36-60 g cyproteronacetat. Da forfatterne kun stratificerede på kumulative doser og ikke på behandlingsvarighed, kan der ikke drages nogen konklusioner vedrørende længden af eksponeringsperioden, før der udvikles meningiomer.

Analysen af tilfælde efter markedsføring bekræfter, at cyproteron i størstedelen af de indberettede tilfælde blev anvendt i længere tid end 5 år og ved daglige doser på 50 mg eller derover. Imidlertid blev der identificeret en række tilfælde med en relativ kortvarig eksponering (n = 47), herunder især 4 tilfælde, der var tilstrækkeligt veldokumenterede, og som gjorde det muligt at fastslå en sammenhæng mellem kortvarig brug af høje daglige doser cyproteron og udvikling af meningiomer.

I lyset af ovenstående var PRAC af den opfattelse, at disse fund (højere risiko ved højere kumulative doser, ikke begrænset til længerevarende brug) skal afspejles i produktinformationen for

cyproteronholdige lægemidler. Behandling med cyproteron i høj dosis bør begrænses til den laveste effektive dosis og, for produkter, der er godkendt til svære tegn på androgenisering hos kvinder, til tilfælde, hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, eller hvor disse ikke har effekt.

Cyproteronholdige lægemidler er også godkendt til behandling med høje doser (50 mg, 100 mg og 300 mg/3 ml) til nedsættelse af sexdriften hos voksne mænd med afvigende seksualitet. I lyset af alvorligheden af denne tilstand, behovet for relevant behandling og det faktum, at meningiomer typisk er godartede, og at forekomsten deraf fortsat er lav, er benefit/risk-forholdet for denne indikation fortsat positivt, forudsat at andre behandlinger ikke anses som egnede.

I indikationen prostatacarcinom er dødeligheden høj, og cyproteronacetat forebygger sygdomsprogression. Fordelene ved cyproteronacetat til antiandrogen behandling ved inoperabel prostatakræft opvejer derfor fortsat risikoen for meningiomer, og benefit/risk-forholdet i denne indikation er fortsat positivt.

Der blev ikke fundet videnskabelig litteratur, hvor brugen af kombinationsprodukter med en lav dosis cyproteron specifikt forbindes med meningiomer. Analysen af spontane indberetninger giver heller ikke evidens for en årsagssammenhæng. Ekstrapolering af risikoen hos kvinder, der brugte 50 mg og 100 mg cyproteronacetat, til kombinationsprodukter med en lav dosis cyproteronacetat tyder på, at den teoretiske behandlingsvarighed, der skal til for at opnå den hypotetiske grænseværdi for en kumulativ dosis på 12 g cyproteronacetat, ville være mere end 20 år (23,8 år baseret på en månedlig eksponering for 42 mg cyproteronacetat) for produkter, der indeholder 2 mg cyproteron, og to gange så lang tid for produkter, der indeholder 1 mg cyproteron. I betragtning af disse produkters indikationer er længerevarende brug i flere årtier ikke sandsynligt.

Selvom der ikke er beskrevet en øget risiko specifikt i forbindelse med brug af kombinationslægemidler med en lav dosis cyproteron, blev det bemærket, at der er situationer, hvor patienter kan være eksponeret for både højdosis- og lavdosisprodukter. Da risikoen øges med stigende kumulative doser, bør produktinformationen for kombinationsprodukter med en lav dosis cyproteronacetat afspejle den aktuelle viden om denne problemstilling, og brugen af lavdosisprodukter bør kontraindiceres hos patienter med tidligere eller eksisterende meningiomer.

I betragtning af fundene i Weill-undersøgelsen, der viste, at patienter i 30 % af meningiom-tilfældene i Frankrig fortsatte eller genoptog behandlingen med cyproteronacetat efter behandling for meningiom, bør sundhedspersoner gøres opmærksomme på kontraindikationen og informeres om de nye begrænsninger for brug af cyproteron gennem udsendelse af et brev direkte til sundhedspersoner (DHPC) i et samarbejde mellem indehaverne af markedsføringstilladelse i de enkelte medlemsstater.

PRAC overvejede behovet for yderligere undersøgelser af risikoen for meningiomer i forbindelse med brug af cyproteron. Set i lyset af den lave absolutte risiko for meningiomer ved høje doser cyproteronacetat forventes det ikke, at et yderligere observationsstudie vil bibringe væsentlig ny viden, der kan karakterisere risikoen for meningiomer yderligere inden for en acceptabel tid. PRAC vurderede imidlertid, at yderligere aktiviteter til bivirkningsovervågning er nødvendigt for at evaluere lægernes opmærksomhed på og viden om oplysningerne i produktresuméet og DHPC-brevet vedrørende risikoen for meningiom, og udvalget anbefalede derfor, at indehaverne af markedsføringstilladelse skal gennemføre en fælles observationel tværsnitsundersøgelse for at vurdere lægernes opmærksomhed og viden om denne risiko.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for cyproteronholdige lægemidler.

- PRAC gennemgik alle tilgængelige oplysninger om risikoen for meningiomer i forbindelse med cyproteron, navnlig de epidemiologiske undersøgelser, herunder undersøgelsen fra den franske sygesikring (CNAM), indberettede tilfælde efter markedsføring og data indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse.
- PRAC konkluderede på grundlag af oplysningerne, at selvom den absolutte risiko for meningiomer i forbindelse med brug af cyproteron fortsat er lav, øges risikoen med stigende kumulative doser cyproteron. PRAC bemærkede, at de fleste tilfælde forekommer efter længerevarende eksponering for høje doser cyproteron, men at der også er set tilfælde af meningiomer efter kortvarig eksponering for høje doser.
- PRAC anbefalede derfor, at behandling med cyproteron i alle indikationer, undtagen prostatakarcinom, bør begrænses til de situationer, hvor alternative behandlinger ikke er tilgængelige eller ikke anses som egnede, og at man bør anvende den laveste effektive dosis.
- PRAC bemærkede også, at selvom de tilgængelige data ikke indikerer en øget risiko for meningiomer i forbindelse med kombinationsprodukter med en lav dosis på 2 mg cyproteron eller derunder, anvendes disse produkter ofte efter behandling med produkter med en høj dosis cyproteron eller samtidigt. Eftersom risikoen øges med stigende kumulative doser cyproteron, anbefalede udvalget, at kombinationsprodukter med en lav dosis også bør kontraindiceres hos patienter med meningiomer eller tidligere meningiomer.
- Udvalget anbefalede desuden en række andre opdateringer af produktinformationen for cyproteronholdige lægemidler for at afspejle den aktuelle viden om risikoen for meningiomer.
- Udvalget anbefalede, at indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører en fælles observationel tværsnitsundersøgelse for at vurdere sundhedspersoners opmærksomhed på og viden om denne risiko.

På denne baggrund konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for cyproteronholdige lægemidler fortsat er positivt, forudsat at produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

Der vil blive sendt et direkte DHPC-brev til sundhedspersoner for at informere dem om de opdaterede anbefalinger.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende cyproteron.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

CMDh støttede også indholdet af DHPC-brevet som foreslået af PRAC og vedtog en ændret version af kommunikationsplanen for at tydeliggøre, at kravet om udsendelse af DHPC-brevet kun gælder indehavere af markedsføringstilladelse for produkter, der alene indeholder cyproteron.

Samlet konklusion

CMDh finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for cyproteronholdige lægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for cyproteronholdige lægemidler ændres.