

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Cyproteron ist ein synthetisches Progesteron-Derivat mit antiandrogenen Eigenschaften.

Zur Monotherapie ist Cyproteronacetat in Dosierungen von 10 mg, 50 mg und 100 mg zum Einnehmen und 300 mg/3 ml in Depotformulierung erhältlich.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete Cyproteron-haltiger Arzneimittel unterscheiden sich bei den unterschiedlichen Stärken und in den verschiedenen Ländern, in denen diese Arzneimittel zugelassen sind. Cyproteron-haltige Arzneimittel mit je 10 mg und 50 mg sind vor allem bei Zeichen von Androgenisierung bei Frauen zugelassen, während Formulierungen mit Dosierungen von 50 mg, 100 mg und 300 mg/3 ml zur Senkung des Sexualtriebs bei Sexualdeviationen bei Männern und zur Behandlung von Prostatakarzinomen zugelassen sind.

Cyproteron ist außerdem niedrigdosiert (1-2 mg) in Kombination mit entweder Ethinylestradiol (35 µg) oder Estradiolvalerat (1-2 mg) zugelassen. Diese Arzneimittel sind bei mäßiger bis schwerer Akne im Zusammenhang mit einer Androgensensibilität (Cyproteronacetat 2 mg/Ethinylestradiol 35 µg), zur hormonellen Kontrazeption (Cyproteronacetat 1-2 mg/Estradiolvalerat 1-2 mg) und als Hormonersatztherapie (Cyproteronacetat 1 mg/Estradiolvalerat 2 mg) indiziert.

Ein Meningiom ist ein seltener Hirntumor, der sich in den Hirnhäuten bildet. Er wird in den weitaus meisten Fällen als gutartig eingestuft. Er entsteht intrakraniell (90 %) oder intraspinal (10 %). Die Inzidenz von Meningiomen steigt mit dem Alter. Das mediane Alter bei der Diagnose beträgt 65 Jahre. Die europäische altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate liegt zwischen 3,71 und 6,85 pro 100 000 Personen bei Frauen und zwischen 1,8 und 3,01 bei Männern (schwedisches nationales Krebsregister), was auf ein Verhältnis von Frau zu Mann von 2:1 hinweist. Obwohl die meisten Meningiome bei 75 % der Patienten langsam über viele Jahre symptomlos wachsen, kann ihre intrakranielle Lage zu Symptomen aufgrund des Drucks auf angrenzende Gewebe führen.

Der Zusammenhang zwischen hohen Dosen Cyproteronacetat (CPA) (50 mg/Tag) und Meningiomen wurde erstmals in einer von Froelich et al. im Jahr 2008¹ veröffentlichten Fallserie von 9 Patientinnen mit Meningiomen, die über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren mit 50 mg CPA/Tag behandelt worden waren, beschrieben. Darüber hinaus ließen Informationen aus dem System der spontanen Meldungen die Hypothese eines erhöhten Risikos für Meningiome bei Patienten aufkommen, die mit Dosen von 25 mg/Tag und höher behandelt worden waren. Die ehemalige Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz des CHMP (PhVWP) bewertete diese Daten im Jahr 2009 und gelangte zu dem Schluss, dass bei der Verabreichung von CPA in Dosen von 25 mg und mehr über einen langen Zeitraum (d. h. Jahre) zumindest die Möglichkeit besteht, dass sie kausal mit dem Auftreten von (multiplen) Meningiomen in Zusammenhang steht, wobei deutlich weniger Evidenz für einen solchen Zusammenhang bei Darreichungsformen mit 2 mg oder weniger vorliegt. In den Produktinformationen (PI) von CPA 10 mg, 25 mg, 100 mg oder mehr ist dieser Zusammenhang aufgeführt (Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). [[Minutes PhVWP November 2009](#)]

Kürzlich wurde eine französische pharmakoepidemiologische Studie von Weill et al. durchgeführt, um die Anzahl an Fällen von Meningiomen in Frankreich zu schätzen, die beruhend auf der französischen Krankenkasse (CNAM) zwischen 2007 und 2015 auf eine verlängerte Exposition bei Frauen gegenüber CPA 50 mg und 100 mg² zurückzuführen sind. Ein weiterer Überblick wurde von der französischen Agentur ANSM erstellt, in dem französische Fälle von Meningiomen bewertet wurden, bei denen die Anwendung von CPA berichtet wurde.

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.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

Daher leitete die ANSM am 2. Juli 2019 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis Cyproteron-haltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Das Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit der Anwendung von CPA ist anerkannt und wird in den Produktinformationen von CPA seit der vorherigen Überprüfung durch die PhVWP aufgeführt. Die Daten, die seit dieser vorherigen Überprüfung verfügbar wurden, bestätigen die Schlussfolgerung, dass das Auftreten von (multiplen) Meningiomen im Zusammenhang mit der verlängerten Anwendung (Jahre) von Cyproteronacetat in Dosen von 25 mg/Tag oder höher berichtet wurde. Die Daten zeigen auch, dass das absolute Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit CPA weiterhin gering ist.

Die Studie von Weill ergänzt dieses Wissen darum, dass bei Frauen das Risiko für Meningiome mit höheren kumulativen Dosen von CPA alleine steigt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Inzidenz, relatives Risiko und angepasstes Hazard-Ratio für Meningiome nach Cyproteronacetat-Exposition – Studie von Weill et al. (2019)

	PJ	Fälle	Inzidenz pro 100 000 PJ	RR [95%-KI]	HRa [95%-KI] ^(a)
Niedrige Exp. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Exposition (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Nach kumulativer Dosis					
[3 g bis 6 g]	53,744	2	3.7	0.8 [0.2–3.5]	1.1 [0.3–4.9]
[6 g bis 12 g]	79,202	6	7.6	1.7 [0.7–4.1]	2.2 [0.9–5.6]
[12 g bis 36 g]	115,594	30	26.0	5.7 [3.2–10.1]	6.4 [3.6–11.5]
[36 g bis 60 g]	29,390	16	54.4	12.0 [6.2–23.1]	11.3 [5.8–22.2]
60 g und darüber	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Bereinigt gemäß Alter als zeitabhängige Variable und Östrogen bei Einschluss

Die aHR von 6,6 (95%-KI: 4,0-11,1) ist vergleichbar mit den Ergebnissen der 2 vorherigen Beobachtungsstudien von Gil et al. (aIRR 11,4 [95%-KI: 4,3-30,8]) und Cea-Soriano et al. (aOR 6,30; KI: 1,37–28,94). Die Studie von Weill et al. ist die erste Studie mit hinreichender statistischer Aussagekraft, um die Exposition nach kumulativer Dosis zu stratifizieren. Die stratifizierte Analyse zeigte den höchsten Anstieg beim Risiko für kumulative Dosen von > 60 g CPA, was einer CPA-Behandlung über 5 Jahre mit 50 mg/Tag an 20 Tagen im Monat entspricht. Allerdings wurde ein erhöhtes Risiko auch nach kumulativen Dosen zwischen 12 g und 36 g und nach kumulativen Dosen zwischen 36 g und 60 g CPA gemessen. Da die Autoren nur nach kumulativen Dosen und nicht nach Behandlungsdauer stratifizierten, können keine Schlussfolgerungen zur Expositionszeit, nach der sich ein Meningiom entwickeln kann, gezogen werden.

Die Analyse von Fällen nach der Markteinführung bestätigt, dass Cyproteron in den meisten berichteten Fällen länger als 5 Jahre und in täglichen Dosen von 50 mg und mehr angewendet worden war. Allerdings wurde eine Reihe von Fällen mit einer relativ kurzen Exposition festgestellt (n=47), und insbesondere 4 Fälle waren ausreichend gut dokumentiert und ermöglichten es, einen Zusammenhang zwischen der kurzzeitigen Anwendung hoher täglicher Dosen Cyproteron und der Entwicklung von Meningiomen nachzuweisen.

Angesichts der oben aufgeführten Punkte, war der PRAC der Auffassung, dass diese Ergebnisse (höheres Risiko bei höheren kumulativen Dosen, nicht begrenzt auf eine langfristige Anwendung) in der Produktinformation Cyproteron-haltiger Arzneimittel aufgeführt sein muss. Die Behandlung mit höheren Dosen Cyproteron sollte auf die niedrigstwirksame Dosis beschränkt sein. Arzneimittel mit Zulassung für schwerwiegende Zeichen einer Androgenisierung bei Frauen sollten auf die Situation beschränkt sein, dass andere Behandlungsoptionen nicht verfügbar oder nicht wirksam sind.

Cyproteron-haltige Arzneimittel sind in hohen Dosen (50 mg, 100 mg und 300 mg/3 ml) auch zur Reduzierung von Sexualdeviationen bei erwachsenen Männern zugelassen. Angesichts der Schwere dieser Erkrankung, des Bedarfs einer angemessenen Behandlung und der Tatsache, dass Meningiome im Allgemeinen gutartig sind und ihre Inzidenz selten ist, bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation positiv, sofern andere Behandlungen als unangemessen erachtet werden.

Für die Indikation Prostatakarzinom ist die Mortalitätsrate hoch und dem Fortschreiten der Erkrankung wird durch CPA vorbeugt. Daher überwiegt der Nutzen von CPA zur antiandrogenen Behandlung bei inoperablem Prostatakarzinom weiterhin gegenüber dem Risiko für Meningiome und das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation bleibt positiv.

Es wurde keine wissenschaftliche Literatur gefunden, in der die Anwendung niedriger Dosen Cyproteron-haltiger Kombinationspräparate mit Meningiomen in Zusammenhang gebracht wird. Die Analyse spontan gemeldeter Fälle liefert auch keine Evidenz für einen Kausalzusammenhang. Die Extrapolation des Risikos bei Frauen, die 50 mg und 100 mg CPA angewendet hatten, auf niedrigdosierte CPA-haltige Kombinationspräparate weist darauf hin, dass die theoretische Anwendungsdauer bis zur Erreichung der hypothesierten Grenze einer kumulativen Dosis von 12 g CPA bei Arzneimitteln mit 2 mg Cyproteron mehr als 20 Jahre (23,8 Jahre beruhend auf einer monatlichen Exposition von 42 mg) betragen würde, und doppelt so lange bei Arzneimitteln mit 1 mg Cyproteron. Unter Berücksichtigung der Indikationen dieser Arzneimittel ist eine langfristige Anwendung über Jahrzehnte unwahrscheinlich.

Obwohl kein erhöhtes Risiko spezifisch im Zusammenhang mit der Anwendung niedrigdosierter Cyproteron-haltiger Kombinationspräparate beschrieben wurde, wird festgestellt, dass es Situationen gibt, in denen Patienten eine Exposition gegenüber sowohl hoch- als auch niedrigdosierten Arzneimitteln aufweisen. Da das Risiko mit zunehmender kumulativer Dosis steigt, sollten die Produktinformationen das aktuelle Wissen hierzu widerspiegeln, und die Anwendung niedrigdosierter Arzneimittel sollte bei Patienten mit bestehendem Meningiom oder Meningiom in der Vorgeschichte kontraindiziert sein.

Angesichts der Ergebnisse der Studie von Weill, die zeigt, dass die Patienten in 30 % der Fälle von Meningiomen in Frankreich die Anwendung von CPA fortsetzten oder nach der Behandlung eines Meningioms wieder aufnahmen, sollten Angehörige der Gesundheitsberufe an die bestehenden Kontraindikationen erinnert und über die neuen Beschränkungen der Anwendung von Cyproteron über einen Rote-Hand-Brief, der gemeinsam von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den einzelnen Mitgliedstaaten in Umlauf gebracht werden muss, informiert werden.

Der PRAC erwog die Notwendigkeit zusätzlicher Studien zum Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteron. Angesichts des niedrigen absoluten Risikos für Meningiome im Zusammenhang mit hohen Dosen von CPA alleine ist nicht zu erwarten, dass eine zusätzliche Beobachtungsstudie in einem akzeptablen Zeitrahmen signifikante neue Informationen liefern würde, die das Risiko für Meningiome näher charakterisieren würden. Allerdings war der PRAC der Auffassung, dass zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten erforderlich sind, um das Bewusstsein von Ärzten und deren Wissensgrad bezüglich der Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und im Rote-Hand-Brief im Hinblick auf das Risiko für Meningiome zu bewerten, und empfahl daher, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine gemeinsame

beobachtende Querschnittserhebung durchführen, um das Bewusstsein der Angehörigen der Gesundheitsberufe und deren Wissensgrad bezüglich des Risikos zu beurteilen.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Cyproteron-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten zum Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit Cyproteron, insbesondere die epidemiologischen Studien, einschließlich der Studie der französischen Krankenversicherung (CNAM), Fallberichte nach der Markteinführung und Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht worden waren.
- Der PRAC gelangte anhand der Daten zu dem Schluss, dass das Risiko mit zunehmenden kumulativen Dosen Cyproteron steigt, obgleich das absolute Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteron niedrig bleibt. Der PRAC stellte fest, dass die meisten Fälle nach einer verlängerten Exposition gegenüber hohen Dosen von Cyproteron auftraten. Jedoch wurden auch Fälle von Meningiomen nach kurzzeitiger Exposition gegenüber hohen Dosen festgestellt.
- Daher empfahl der PRAC, dass bei allen Indikationen außer bei Prostatakarzinom eine Behandlung mit Cyproteron auf Situationen beschränkt werden sollte, in denen alternative Behandlungen nicht verfügbar sind oder als unangemessen erachtet werden, und dass stets die niedrigstwirksame Dosis angewendet werden sollte.
- Der PRAC stellte außerdem fest, dass, obwohl die verfügbaren Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Meningiome im Zusammenhang mit niedrigdosierten Kombinationspräparaten mit 2 mg oder weniger Cyproteron hinweisen, diese Arzneimittel jedoch oft nach einer Behandlung mit höherdosierten Cyproteron-haltigen Arzneimitteln oder gleichzeitig angewendet werden. Angesichts der Tatsache, dass das Risiko mit zunehmender kumulativer Cyproteron-Dosis steigt, empfahl der Ausschuss eine Kontraindikation niedrigdosierter Kombinationspräparate bei Patienten mit Meningiom oder Meningiom in der Vorgeschichte.
- Der Ausschuss empfahl darüber hinaus weitere Aktualisierungen der Produktinformationen Cyproteron-haltiger Arzneimittel, die das aktuelle Wissen bezüglich des Risikos für Meningiome widerspiegeln sollten.
- Der Ausschuss empfahl die Durchführung einer gemeinsamen beobachtenden Querschnittserhebung seitens der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, um das Bewusstsein und den Wissensgrad der Angehörigen der Gesundheitsberufe bezüglich dieses Risikos zu beurteilen.

gelangte der PRAC in Anbetracht des Vorstehenden zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Cyproteron-haltiger Arzneimittel vorbehaltlich der vorstehend beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Ein Rote-Hand-Brief wird in Umlauf gebracht werden, um Angehörige der Gesundheitsberufe über die aktualisierten Empfehlungen zu informieren.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Cyproteron-haltiger Arzneimittel aus.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Die CMDh stimmte auch dem vom PRAC vorgeschlagenen Inhalt des Rote-Hand-Briefs zu und nahm eine Abänderung an der Version des Kommunikationsplans vor, um deutlich zu machen, dass sich die Anforderung zur Verbreitung des Rote-Hand-Briefs nur auf Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die ausschließlich Cyproteron enthalten, bezieht.

Schlussfolgerung

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis Cyproteron-haltiger Arzneimittel vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation als weiterhin positiv.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Cyproteron-haltiger Arzneimittel.