

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La ciproterona es un derivado sintético de la progesterona con propiedades antiandrogénicas.

En monoterapia, el acetato de ciproterona se presenta en dosis de 10, 50 y 100 mg para la administración oral y 300 mg/3 ml en formulación de liberación lenta.

Las indicaciones autorizadas para los medicamentos que contienen ciproterona difieren entre las diferentes concentraciones y entre los diferentes países en los que están autorizados estos medicamentos. Los medicamentos con ciproterona en concentraciones de 10 mg y 50 mg están autorizados principalmente para signos de androgenización en mujeres, mientras que las fórmulas con dosis de 50 mg, 100 mg y la fórmula de 300 mg/3 ml están autorizadas para la reducción del impulso sexual en las desviaciones sexuales en hombres, así como en el carcinoma de próstata.

La ciproterona también está autorizada en dosis bajas (1-2 mg) en combinación con etinilestradiol (35 mcg) o valerato de estradiol (1-2 mg). Estos medicamentos están indicados para el acné moderado y grave en relación con sensibilidad a los andrógenos (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 35 mcg), anticonceptivos hormonales (acetato de ciproterona 1-2 mg/valerato de estradiol 1-2 mg) y terapia de sustitución hormonal (acetato de ciproterona 1 mg/valerato de estradiol 2 mg).

El meningioma es un tumor cerebral raro que se forma en las meninges. La inmensa mayoría son benignos. Aparecen en la zona intracraneal (90 %) o intraespinal (10 %). La incidencia de los meningiomas aumenta con la edad, con una mediana de edad en el diagnóstico de 65 años. La tasa de incidencia anual estandarizada por la edad en Europa es de entre 3,71 y 6,85 por cada 100 000 personas en mujeres y de entre 1,8 y 3,01 en hombres (Registro Nacional sobre el Cáncer de Suecia), lo que indica una proporción entre mujeres y hombres de 2:1. Aunque la mayoría de meningiomas crecen lentamente durante muchos años sin expresar síntomas en el 75 % de los pacientes, su localización intracraneal puede producir síntomas debido a la compresión de los tejidos adyacentes.

La asociación de una dosis elevada (50 mg/día) de acetato de ciproterona (ACP) con un meningioma se describió por primera vez en una serie de casos publicada por Froelich *et al.* en 2008¹, con 9 pacientes mujeres con meningiomas tratadas con ACP 50 mg/día durante un período de tiempo de entre 10 y 20 años. Asimismo, la información del sistema de notificación espontánea planteó la hipótesis de un mayor riesgo de meningioma en pacientes tratados con dosis de 25 mg al día y superiores. El antiguo grupo de trabajo de farmacovigilancia del CHMP evaluó estos datos en 2009 y concluyó que la administración de ACP a dosis de 25 mg y superiores durante un período de tiempo prolongado (p. ej., años) podría tener una relación posiblemente causal con la aparición de (múltiples) meningiomas, mientras que se dispone de un volumen significativamente inferior de pruebas de esta asociación con dosis de 2 mg o inferiores. En la información sobre el producto de ACP 10, 25, 100 mg o superiores, se incluye esta asociación (secciones 4.3, 4.4, 4.8 del RCP). [[acta del grupo de trabajo de farmacovigilancia de noviembre de 2009](#)]

Recientemente, Weill *et al.* realizaron un estudio farmacoepidemiológico en Francia para estimar el número de casos de meningioma en ese país atribuibles a la exposición prolongada a ACP 50 y 100 mg en mujeres entre 2007 y 2015², según el sistema de la seguridad social en Francia (CNAM, por sus siglas en francés). La agencia francesa ANSM realizó una investigación adicional en la que se evaluaron los casos franceses de meningioma en los que se notificó el uso de ACP.

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.* (junio 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. París: ANSM.

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

El 2 de julio de 2019, la ANSM inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ciproterona y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Se ha reconocido el riesgo de meningiomas con el uso de ACP y se refleja en la información sobre el producto de ACP desde la revisión anterior del grupo de trabajo de farmacovigilancia. Los datos disponibles desde la revisión anterior confirman la conclusión de que la aparición de (múltiples) meningiomas se ha notificado en relación con el uso a largo plazo (años) de acetato de ciproterona en dosis de 25 mg/día y superiores. Los datos también muestran que el riesgo absoluto de meningiomas con el uso de ACP sigue siendo bajo.

En relación con estos datos, el estudio de Weill añade que, en mujeres, el riesgo de meningioma aumenta con dosis acumuladas más elevadas de ACP solo (cuadro 1).

Cuadro 1 Incidencia, riesgo relativo y cociente de riesgos ajustado para el meningioma, por exposición al acetato de ciproterona: estudio de Weill *et al.* (2019).

	Por año	Casos	Incidencia por 100 000 por año	Riesgo relativo (RR) [IC del 95 %]	Cociente de riesgos ajustado (HRa) [IC del 95 %] ^(a)
Ligeramente exp. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Expuestas (> = 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2-8.6]	6.6 [4.0-11.1]
Por dosis acumulada					
[3 g; 6 g]	53,744	2	3.7	0.8 [0.2-3.5]	1.1 [0.3-4.9]
[6 g; 12 g]	79,202	6	7.6	1.7 [0.7-4.1]	2.2 [0.9-5.6]
[12 g; 36 g]	115,594	30	26.0	5.7 [3.2-10.1]	6.4 [3.6-11.5]
[36 g; 60 g]	29,390	16	54.4	12.0 [6.2-23.1]	11.3 [5.8-22.2]
60 g o más	11,615	15	129.1	28.4 [14.5-55.5]	21.7 [10.8-43.5]

^a Ajustada según la edad como variable dependiente del tiempo y el estrógeno en la inclusión

El aHR de 6,6 (IC del 95 %: 4,0-11,1) es comparable a los resultados de los dos estudios observacionales previos de Gil *et al.*, (aIRR 11,4 [IC del 95% 4,3-30,8]) y Cea-Soriano *et al.* (aOR 6,30; IC: 1,37-28,94). El estudio de Weill *et al.* es el primer estudio con suficiente potencia estadística para estratificar la exposición con la dosis acumulada. El análisis estratificado mostró el mayor aumento del riesgo para las dosis acumuladas de > 60 g de ACP, lo que representa un tratamiento con ACP de 5 años de 50 mg/día durante 20 días al mes. Sin embargo, también se determinaron riesgos más elevados después de dosis acumuladas de entre 12 y 36 g y después de dosis acumuladas de entre 36 y 60 g de ACP. Los autores solo realizaron la estratificación por dosis acumuladas y no según la duración del tratamiento, por lo que no pueden extraerse conclusiones sobre el período de exposición después del cual puede desarrollarse un meningioma.

El análisis de los casos poscomercialización confirma que en la mayoría de los casos notificados, la ciproterona se utilizó durante más de 5 años y en dosis diarias de 50 mg o más. Sin embargo, se identificaron varios casos con una exposición relativamente breve (n = 47) y en concreto había 4 casos suficientemente bien documentados, los cuales permitieron establecer una asociación entre el uso a corto plazo de dosis diarias elevadas de ciproterona y el desarrollo de meningioma.

En vista de lo anterior, el PRAC consideró que estos resultados (riesgo más elevado con dosis acumuladas más elevadas, no limitado a un uso a largo plazo) deben reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen ciproterona. El tratamiento con ciproterona en dosis altas debe limitarse a la dosis eficaz mínima y, en el caso de los medicamentos autorizados para signos graves de androgenización en mujeres, cuando no están disponibles o no son eficaces otras opciones de tratamiento.

Los medicamentos que contienen ciproterona también están autorizados en dosis altas (50 mg, 100 mg y 300 mg/3 ml) para la reducción de las desviaciones sexuales en hombres adultos. En vista de la gravedad de este trastorno, la necesidad de un tratamiento adecuado y el hecho de que los meningiomas suelen ser benignos y su incidencia se mantiene baja, la relación riesgo/beneficio de esta indicación sigue siendo favorable, ya que otras intervenciones se consideran inadecuadas.

Para la indicación del carcinoma de próstata, la mortalidad es elevada y la progresión de la enfermedad se previene mediante el ACP. Por ello, los beneficios del ACP en el tratamiento antiandrogénico en el cáncer de próstata inoperable continúan superando el riesgo de meningiomas y la relación riesgo/beneficio en esta indicación sigue siendo favorable.

No se ha identificado bibliografía científica que relacione específicamente el uso de medicamentos combinados de ciproterona en dosis bajas con el meningioma. El análisis de los casos notificados espontáneamente tampoco facilita pruebas de una asociación causal. La extrapolación del riesgo observado en mujeres que utilizaron 50 mg y 100 mg de ACP a los medicamentos combinados de ACP en dosis bajas indica que para los medicamentos que contienen 2 mg de ciproterona, la duración teórica del uso para alcanzar la dosis acumulada de 12 g de ACP hipotética sería de más de 20 años (23,8 años según una exposición mensual a ACP de 42 mg) y del doble para los medicamentos que contienen 1 mg de ciproterona. Considerando las indicaciones para estos medicamentos, el uso a largo plazo durante varias décadas es improbable.

Si bien no se describió específicamente un mayor riesgo en asociación con el uso de medicamentos combinados de ciproterona en dosis bajas, se señala que hay situaciones en las que los pacientes pueden estar expuestos a medicamentos de dosis altas y bajas. El riesgo aumenta con el incremento de la dosis acumulada, por lo que la información sobre el producto de los medicamentos combinados en dosis bajas debe reflejar el estado actual del conocimiento sobre este tema y el uso de medicamentos en dosis bajas debe contraindicarse en pacientes con un meningioma previo o existente.

En vista de los resultados del estudio de Weill, que muestra que, en Francia, en el 30 % de los casos de meningioma, los pacientes continuaron o retomaron el tratamiento con ACP después de recibir tratamiento para un meningioma, debe recordarse a los profesionales sanitarios la contraindicación existente e informarles de las nuevas restricciones en el uso de ciproterona mediante la distribución de una comunicación directa a los profesionales sanitarios que será divulgada conjuntamente por los titulares de las autorizaciones de comercialización en cada Estado miembro.

El PRAC consideró la necesidad de realizar más estudios sobre el riesgo de meningioma asociado al uso de ciproterona. Considerando el riesgo absoluto bajo de meningiomas con dosis elevadas de ACP solo, no se prevé que un estudio observacional adicional obtenga información nueva significativa que describa con mayor profundidad el riesgo de meningiomas en un marco temporal aceptable. Sin embargo, el PRAC consideró también que se requieren actividades de farmacovigilancia adicionales para evaluar la concienciación y el nivel de conocimiento de los médicos sobre la información incluida en el RCP y la comunicación directa a los profesionales sanitarios en relación con el riesgo de meningioma y, por consiguiente, recomendó que los titulares de las autorizaciones de comercialización realizaran un estudio transversal observacional conjunto para evaluar la concienciación y el nivel de conocimiento de este riesgo por parte de los profesionales sanitarios.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC siguió el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen ciproterona.
- El PRAC revisó los datos disponibles sobre el riesgo de meningioma en asociación con ciproterona, en concreto los estudios epidemiológicos que incluyen el estudio del sistema de la seguridad social en Francia (CNAM), los informes de casos poscomercialización y los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización.
- El PRAC concluyó a partir de los datos que, aunque el riesgo absoluto de meningioma asociado con el uso de ciproterona sigue siendo bajo, el riesgo aumenta con el incremento de las dosis acumuladas de ciproterona. El PRAC señaló que la mayoría de casos se producen después de una exposición prolongada a dosis elevadas de ciproterona, pero también se han identificado casos de meningioma después de la exposición a corto plazo a dosis elevadas.
- En consecuencia, el PRAC recomendó que en todas las indicaciones excepto en el carcinoma de próstata, el tratamiento con ciproterona se restrinja a situaciones en las que no se disponga de tratamientos alternativos o estos se consideren inadecuados y que se utilice la dosis eficaz mínima posible.
- El PRAC también señaló que aunque los datos disponibles no indican un mayor riesgo de meningioma asociado con medicamentos combinados en dosis bajas que contengan 2 mg o menos de ciproterona, estos medicamentos con frecuencia se utilizan después del tratamiento con medicamentos con ciproterona en dosis más elevadas o de forma concomitante. Teniendo en consideración que el riesgo aumenta con el incremento de las dosis acumuladas de ciproterona, el Comité recomendó que los medicamentos combinados en dosis bajas también estuvieran contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Asimismo, el Comité recomendó otras actualizaciones de la información sobre el producto de los medicamentos que contienen ciproterona para reflejar el estado actual del conocimiento sobre el riesgo de meningioma.
- El Comité recomendó que los titulares de las autorizaciones de comercialización realizaran un estudio transversal observacional conjunto para evaluar la concienciación y el nivel de conocimiento de este riesgo por parte de los profesionales sanitarios.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ciproterona sigue siendo favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto descritos anteriormente.

Se distribuirá una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles de las recomendaciones actualizadas.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ciproterona.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

El CMDh también estuvo de acuerdo con el contenido de la comunicación directa a los profesionales sanitarios propuesta por el PRAC y adoptó una versión modificada del plan de comunicación para aclarar que el requisito de divulgar la comunicación directa a los profesionales sanitarios es aplicable únicamente a los titulares de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ciproterona solo.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ciproterona sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ciproterona.