

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La cyprotérone est un dérivé synthétique de la progestérone. Elle possède des propriétés anti-androgènes.

En monothérapie, l'acétate de cyprotérone est disponible à des doses de 10, 50 et 100 mg pour administration par voie orale, ainsi qu'à une dose de 300 mg/3 ml en formulation à action prolongée.

Les indications approuvées pour les produits contenant de la cyprotérone diffèrent selon les dosages et selon les pays où ils sont autorisés. Les produits contenant de la cyprotérone à des doses de 10 et 50 mg sont principalement autorisés dans des cas de signes d'androgénisation chez la femme, tandis que les doses de 50 et 100 mg ainsi que la formulation à 300 mg/3 ml sont autorisées contre le carcinome prostatique et pour la réduction des pulsions chez les hommes présentant des déviations sexuelles.

La cyprotérone est également autorisée à doses faibles (1-2 mg) en association soit avec l'éthinylestradiol (35 µg), soit avec le valérate d'estradiol (1-2 mg). Ces produits sont indiqués contre l'acné modérée à sévère liée à la sensibilité aux androgènes (acétate de cyprotérone 2 mg/éthinylestradiol 35 µg), en tant que contraceptif hormonal (acétate de cyprotérone 1-2 mg/valérate d'estradiol 1-2 mg) et en tant qu'hormonothérapie substitutive (acétate de cyprotérone 1 mg/valérate d'estradiol 2 mg).

Le méningiome est une forme rare de tumeur cérébrale qui se développe à partir des méninges. La grande majorité des cas est considérée comme bénigne. Les méningiomes surviennent dans des localisations intracrâniennes (90 %) ou intraspinales (10 %). Leur incidence augmente avec l'âge, l'âge médian du diagnostic étant de 65 ans. Le taux d'incidence européen annuel standardisé selon l'âge s'échelonne de 3,71 à 6,85 cas pour 100 000 individus chez les femmes, et de 1,8 à 3,01 chez les hommes (Registre national suédois du cancer), avec un ratio femmes/hommes de 2:1. Bien que, chez 75 % des patients, les méningiomes évoluent lentement sur plusieurs années en restant asymptomatiques, une localisation intracrânienne peut provoquer des symptômes causés par la compression des tissus adjacents.

Le lien entre traitement par acétate de cyprotérone (ACP) à dose élevée (50 mg/jour) et méningiome a été décrit pour la première fois dans une série de cas publiée par Froelich et al. en 2008¹, avec 9 patientes atteintes de méningiomes traitées par ACP à 50 mg/jour pendant une période allant de 10 à 20 ans. En outre, les informations obtenues grâce au système de déclaration spontanée ont donné lieu à l'hypothèse d'un risque accru de méningiome chez les patients traités par des doses supérieures ou égales à 25 mg par jour. Le précédent groupe de travail de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Working Party*, PhVWP) du CHMP a évalué ces données en 2009. Il a conclu qu'un lien de causalité peut être établi entre l'administration d'ACP à des doses supérieures ou égales à 25 mg pendant des périodes prolongées (à savoir, plusieurs années) et la survenue de méningiomes (multiples), tandis que les preuves d'un tel lien pour les doses de 2 mg ou moins sont substantiellement moins importantes. Ce lien est précisé dans les informations sur le produit (IP) de l'ACP à 10, 25 et 100 mg ou plus (rubriques 4.3, 4.4, 4.8 des RCP). [[Procès-verbal du PhVWP, novembre 2009](#)]

Une étude pharmaco-épidémiologique française a récemment été menée par Weill et al. en vue d'estimer le nombre de cas de méningiome imputables, en France, à une exposition prolongée à l'ACP 50 et 100 mg entre 2007 et 2015² chez la femme, sur la base des données de l'assurance

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? [L'acétate de cyprotérone favorise-t-il les méningiomes multiples?] *Endocrine Abstracts*. 2008; 16: P158

² Weill A et al. (juin 2019). 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

maladie française (CNAM). Un tableau plus complet a été dressé par l'agence française ANSM qui a évalué les cas français de méningiome pour lesquels une utilisation d'ACP a été signalée.

Le 2 juillet 2019, l'ANSM a lancé une procédure résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la cyprotérone, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Depuis le dernier examen du PhVWP, les informations sur le produit pour l'ACP tiennent compte du risque de méningiome associé à son utilisation. Les données mises à disposition depuis le dernier examen confirment la conclusion selon laquelle l'utilisation à long terme (pendant plusieurs années) d'acétate de cyprotérone à des doses supérieures ou égales à 25 mg/jour a été associée à une survenue de méningiomes (multiples). Les données indiquent aussi que le risque absolu de méningiome lié à l'utilisation d'ACP demeure faible.

L'étude de Weill apporte une nouvelle information à ces connaissances: chez la femme, le risque de méningiome croît avec l'augmentation des doses cumulées d'ACP en monothérapie (Tableau 1).

Tableau 1 Taux d'incidence, risque relatif et ratio de dangerosité («hazard ratio») ajustés de méningiome selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone – étude de Weill et al. (2019).

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
Faiblement exp. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Réf.	Réf.
Exposée (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
selon la dose cumulée					
[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 et plus	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^aAjusté en fonction de l'âge en variable dépendante du temps et œstrogènes à l'inclusion

Le HRa de 6,6 (IC 95%: 4,0-11,1) est comparable aux résultats de deux études d'observation antérieures de Gil et al [taux d'incidence ajusté de 11,4 (IC 95% 4,3-30,8)] et de Cea-Soriano et al. (ORa 6,30; IC: 1,37–28,94). L'étude de Weill et al. est la première étude dont la puissance statistique est suffisante pour stratifier l'exposition selon la dose cumulée. L'analyse stratifiée a montré une augmentation maximale du risque avec des doses cumulées de > 60 g d'ACP, ce qui correspond à un traitement par ACP de 5 ans à 50 mg/jour, 20 jours par mois. Toutefois, une augmentation du risque a également été mesurée après des doses cumulées comprises entre 12 et 36 g, et après des doses cumulées comprises entre 36 et 60 g d'ACP. Les auteurs ayant stratifié uniquement selon les doses cumulées, et non selon la durée du traitement, il est impossible de tirer des conclusions quant à la durée d'exposition après laquelle un méningiome peut se développer.

L'analyse post-commercialisation confirme que, dans la majorité des cas signalés, la cyprotérone a été utilisée pendant des périodes supérieures à 5 ans, à des doses quotidiennes de 50 mg ou plus.

Toutefois, un certain nombre de cas d'exposition relativement courte (n=47) ont été identifiés. Notamment, 4 cas ont été suffisamment bien documentés pour établir une association entre l'utilisation à court terme de doses quotidiennes élevées de cyprotérone et le développement d'un méningiome.

Au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que ces résultats (risque accru avec l'augmentation des doses cumulées non limité à l'usage à long terme) doivent figurer dans les informations sur le produit pour les médicaments contenant de la cyprotérone. Le traitement par cyprotérone à haute dose doit être limité à la dose efficace la plus faible et, pour les produits autorisés pour les signes sévères d'androgénisation chez la femme, il doit être restreint aux cas pour lesquels aucune autre option de traitement n'est disponible ou efficace.

Les produits contenant de la cyprotérone sont également autorisés à doses élevées (50 mg, 100 mg et 300 mg/3 ml) pour la réduction de la paraphilie chez l'homme adulte. Compte tenu de la gravité de ce trouble, de la nécessité d'un traitement adéquat et du fait que les méningiomes sont généralement bénins et que leur incidence demeure faible, le rapport bénéfice/risque de cette indication demeure favorable, à condition que les autres interventions soient considérées comme inappropriées.

Pour ce qui est de l'indication contre le carcinome prostatique, l'ACP endigue la progression de cette maladie à mortalité élevée. Les bénéfices de l'ACP dans le traitement anti-androgénique du cancer de la prostate inopérable continuent donc à surpasser le risque de méningiome; le rapport bénéfice/risque de cette indication demeure favorable.

La littérature scientifique identifiée n'établit pas de lien spécifique entre le méningiome et l'utilisation de médicaments combinés contenant de la cyprotérone à faible dose. L'analyse des cas spontanément rapportés n'établit pas non plus de preuves d'un lien de causalité. L'extrapolation du risque observé chez les femmes traitées par ACP 50 et 100 mg aux médicaments combinés contenant de l'ACP à faible dose indique que, pour les produits contenant 2 mg de cyprotérone, la durée théorique d'utilisation nécessaire pour atteindre le seuil de dose cumulée hypothétique de 12 g d'ACP serait de plus de 20 ans (23,8 ans en cas d'exposition mensuelle à 42 mg d'ACP par mois), durée deux fois plus longue pour les produits contenant 1 mg de cyprotérone. Compte tenu des indications de ces produits, l'utilisation à long terme sur plusieurs décennies est peu probable.

Bien que l'augmentation du risque n'ait pas été spécifiquement décrite en association avec l'utilisation de médicaments combinés contenant de la cyprotérone à faible dose, il convient de souligner que dans certaines situations, les patients peuvent être simultanément exposés à des produits à faible et à haute dose. Comme le risque augmente en même temps que la dose cumulée, les informations sur le produit pour les médicaments combinés à faible dose doivent refléter les connaissances actuelles sur ce problème; l'utilisation de produits à faible dose doit être contre-indiquée chez les patients atteints de méningiome ou présentant des antécédents de méningiome.

Au regard des résultats de l'étude de Weill indiquant qu'en France, dans 30 % des cas de méningiome, les patients ont poursuivi ou repris l'ACP après le traitement du méningiome, il convient de rappeler cette contre-indication aux professionnels des soins de santé et les informer des nouvelles restrictions d'utilisation de la cyprotérone; à cette fin, les titulaires des autorisations de mise sur le marché devraient diffuser conjointement ces informations directement auprès de ces professionnels (au moyen d'une communication directe aux professionnels de santé, DHPC) dans chaque État membre.

Le PRAC s'est penché sur la nécessité de mener des études supplémentaires sur le risque de méningiome associé à l'utilisation de cyprotérone. Compte tenu du faible risque absolu de méningiome associé à des doses élevées d'ACP en monothérapie, une étude d'observation supplémentaire ne devrait pas produire de nouvelles informations significatives qui permettraient de mieux définir le risque de méningiome dans des délais acceptables. Toutefois, le PRAC a considéré que des activités de pharmacovigilance supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le niveau de sensibilité et de

connaissance des médecins concernant les informations du RCP et des DHPC sur le risque de méningiome. Il recommande donc aux titulaires des AMM de mener une étude d'observation transversale conjointe afin d'évaluer le niveau de sensibilité et de connaissance des médecins sur ce risque.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la cyprotérone.
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant le risque de méningiome associé à la cyprotérone, notamment les études épidémiologiques, y compris l'étude de l'assurance maladie française (CNAM), les rapports de cas après mise sur le marché et les informations transmises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché.
- Sur la base de ces données, le PRAC a conclu que, bien que le risque absolu de méningiome associé à l'utilisation de cyprotérone demeure faible, il augmente avec la dose cumulée de cyprotérone. Le PRAC a noté que la plupart des cas surviennent suite à une exposition prolongée à des doses élevées de cyprotérone, mais que des cas de méningiome ont également été identifiés après une exposition à court terme à des doses élevées.
- Le PRAC a donc recommandé que la cyprotérone soit restreinte aux situations où les traitements alternatifs ne sont pas disponibles ou sont considérés comme inappropriés, à la dose efficace la plus faible, pour toutes les indications à l'exception du carcinome prostatique.
- Le PRAC a également noté que, tandis que les données disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de méningiome associée aux médicaments combinés à faible dose, contenant 2 mg de cyprotérone ou moins, ces produits sont souvent utilisés après ou pendant un traitement par médicaments contenant de la cyprotérone à dose élevée. Comme le risque augmente en même temps que la dose cumulée de cyprotérone, le comité a recommandé que les médicaments combinés à faible dose soient également contre-indiqués chez les patients atteints de méningiome ou présentant des antécédents de méningiome.
- En outre, le comité a recommandé d'autres mises à jour des informations sur le produit pour les médicaments contenant de la cyprotérone afin de tenir compte des connaissances actuelles sur le risque de méningiome.
- Le comité a recommandé aux titulaires des AMM de mener une étude d'observation transversale conjointe afin d'évaluer le niveau de sensibilité et de connaissance des médecins concernant ce risque.

Au vu des éléments précités, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la cyprotérone demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Une DHPC sera diffusée pour informer les professionnels des soins de santé de la mise à jour des recommandations.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la cyprotérone.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Le CMDh a également approuvé le contenu de la DHPC proposée par le PRAC et a adopté une version modifiée du plan de communication afin de clarifier le fait que l'obligation de diffuser la DHPC concerne uniquement les titulaires des AMM de médicaments contenant de la cyprotérone en monothérapie.

Conclusion générale

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la cyprotérone reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la cyprotérone.