

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il ciproterone è un derivato sintetico del progesterone con proprietà anti-androgene.

In monoterapia, il ciproterone acetato è disponibile in dosi da 10, 50 e 100 mg per la somministrazione orale e da 300 mg/3 ml nella formulazione depot.

Le indicazioni approvate per i prodotti contenenti ciproterone differiscono tra i diversi dosaggi e tra i diversi paesi in cui questi prodotti sono autorizzati. I prodotti a base di ciproterone in dosaggi da 10 mg e 50 mg sono autorizzati principalmente nelle donne in presenza di segni di androgenizzazione, mentre le formulazioni somministrate alle dosi di 50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml sono autorizzate negli uomini per la riduzione del desiderio nelle deviazioni sessuali nonché in presenza di carcinoma della prostata.

Il ciproterone è inoltre autorizzato a basse dosi (1-2 mg) in combinazione con etinilestradiolo (35 mcg) o estradiolo valerato (1-2 mg). Questi prodotti sono indicati per acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (ciproterone acetato 2 mg/etinilestradiolo 35 mcg), contraccezione ormonale (ciproterone acetato 1-2 mg/estradiolo valerato 1-2 mg) e terapia ormonale sostitutiva (ciproterone acetato 1 mg/estradiolo valerato 2 mg).

Il meningioma è un raro tumore cerebrale che si forma dalle meningi. Nella grande maggioranza dei casi è considerato benigno e si manifesta in sede intracranica (90 %) o intraspinale (10 %). L'incidenza dei meningiomi aumenta col passare del tempo, con un'età mediana alla diagnosi di 65 anni. Il tasso di incidenza annuale europeo standardizzato per età varia da 3,71 a 6,85 per 100 000 persone nelle donne e da 1,8 a 3,01 negli uomini (registro nazionale svedese dei tumori), indicando un rapporto femmina:maschio di 2:1. Sebbene nel 75 % dei pazienti la maggior parte dei meningiomi cresca lentamente per molti anni senza sintomi, la sede intracranica può portare a sintomi dovuti alla compressione dei tessuti adiacenti.

L'associazione di ciproterone acetato (CPA) a dosi elevate (50 mg/giorno) con il meningioma è stata descritta per la prima volta in una serie di casi pubblicati da Froelich et al. nel 2008 ⁽¹⁾ riguardanti 9 pazienti di sesso femminile affette da meningiomi trattati con 50 mg/giorno di CPA per un periodo di tempo compreso tra 10 e 20 anni. Inoltre, le informazioni fornite dal sistema di segnalazione spontanea hanno avanzato l'ipotesi di un rischio maggiore di meningioma in pazienti trattati con dosi pari e superiori a 25 mg al giorno. Il precedente gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato questi dati nel 2009 e ha concluso che la somministrazione di CPA a dosi pari e superiori a 25 mg per un periodo di tempo prolungato (ossia anni) potrebbe avere quantomeno una correlazione possibilmente causale con la comparsa di meningiomi (multipli), mentre esistono prove sostanzialmente più limitate di tale associazione con forme farmaceutiche pari o inferiori a 2 mg. La suddetta associazione è inclusa nelle informazioni sul prodotto di CPA alla dose di 10, 25, 100 mg o superiore (paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8 del RCP). [[Verbale della riunione del PhVWP di novembre 2009](#)]

Recentemente Weill et al. hanno condotto uno studio farmacoepidemiologico francese per stimare il numero di casi di meningioma attribuibili in Francia a un'esposizione prolungata nelle donne alle dosi di 50 e 100 mg di CPA tra il 2007 e il 2015 ⁽²⁾ in base ai dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM). Un'ulteriore analisi è stata condotta dall'agenzia francese ANSM, che ha valutato i casi francesi di meningioma in cui era stato segnalato l'utilizzo di CPA.

¹ Froelich S., Dali-Youcef N., Boyer P., et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008, 16: pag. 158.

² Weill A. et al., (giugno 2019), Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Parigi, ANSM.

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

Il 2 luglio 2019 l'ANSM ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza e ha richiesto al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di valutare l'impatto delle osservazioni prima espresse sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ciproterone e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il rischio di meningiomi associato all'uso di CPA è riconosciuto e, dal momento del precedente riesame da parte del PhVWP, trova riscontro nelle informazioni sul prodotto pertinenti. I dati divenuti disponibili in seguito al precedente riesame confermano la conclusione relativa alla segnalazione della comparsa di meningiomi (multipli) in associazione a un uso a lungo termine (anni) di ciproterone acetato a dosi pari e superiori a 25 mg/giorno. I dati mostrano anche che il rischio assoluto di meningiomi correlato all'uso di CPA rimane basso.

Lo studio di Weill aggiunge a tali conoscenze che nelle donne il rischio di meningioma aumenta con dosi cumulative più elevate di CPA in monoterapia (tabella 1).

Tabella 1 Incidenza, rischio relativo e rapporto di rischio aggiustato per meningioma, mediante esposizione a ciproterone acetato, studio di Weill et al. (2019).

	Persone- anno (PY)	Casi	Incidenza per 100 000 PY	RR [IC al 95 %]	aHR [IC al 95 %] ^(a)
Lievemente esp. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Rif.	Rif.
Esposto (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2-8.6]	6.6 [4.0-11.1]
Mediante dose cumulativa					
[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 e oltre	11,615	15	129.1	28.4 [14.5-55.5]	21.7 [10.8-43.5]

^a Aggiustato in base all'età come variabile dipendente dal tempo e agli estrogeni al momento dell'inclusione

L'aHR di 6,6 (IC al 95 %: 4,0-11,1) è comparabile con i risultati dei 2 precedenti studi osservazionali di Gil et al. (aIRR 11,4 (IC al 95 %: 4,3-30,8)) e di Cea-Soriano et al. (aOR 6,30; IC: 1,37-28,94). Lo studio di Weill et al. è il primo studio con sufficiente potenza statistica in grado di stratificare l'esposizione su dose cumulativa. L'analisi stratificata ha mostrato il più alto aumento del rischio per dosi cumulative > a 60 g di CPA, che rappresenta un trattamento con CPA di 5 anni a 50 mg/giorno per 20 giorni al mese. Tuttavia, rischi maggiori sono stati misurati anche dopo dosi cumulative comprese tra 12 e 36 g e dopo dosi cumulative comprese tra 36 e 60 g di CPA. Poiché gli autori hanno effettuato stratificazioni solo sulle dosi cumulative e non sulla durata del trattamento, non è possibile trarre conclusioni riguardo al periodo di esposizione dopo il quale può svilupparsi il meningioma.

L'analisi dei casi post-immissione in commercio conferma che, nella maggior parte dei casi segnalati, ciproterone è stato utilizzato per più di 5 anni e a dosi giornaliere pari e superiori a 50 mg. Tuttavia, sono stati individuati numerosi casi con un'esposizione relativamente breve (n = 47); in particolare, 4 casi sono stati documentati in modo sufficientemente adeguato e hanno permesso di stabilire

un'associazione tra l'uso a breve termine di elevate dosi giornaliere di ciproterone e lo sviluppo di meningioma.

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha ritenuto che questi risultati (rischio più elevato con dosi cumulative maggiori, non limitato all'uso a lungo termine) debbano riflettersi nelle informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti ciproterone. Il trattamento con ciproterone ad alte dosi deve essere limitato alla dose efficace più bassa e, nel caso di prodotti autorizzati per gravi segni di androgenizzazione nelle donne, ai casi in cui altre opzioni di trattamento non sono disponibili o non sono efficaci.

I prodotti contenenti ciproterone sono inoltre autorizzati in dosi elevate (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) per la riduzione delle deviazioni sessuali nei maschi adulti. In considerazione della gravità di questa condizione, della necessità di un trattamento adeguato e del fatto che i meningiomi sono generalmente di natura benigna e che la loro incidenza rimane bassa, il rapporto rischi/benefici di questa indicazione rimane favorevole, a condizione che altri interventi siano considerati inappropriati.

Per l'indicazione relativa al carcinoma della prostata, la mortalità è elevata e la progressione della malattia è impedita da CPA. Pertanto, i benefici di CPA nel trattamento anti-androgeno in presenza di carcinoma della prostata inoperabile continuano a superare il rischio di meningiomi e il rapporto rischi/benefici in questa indicazione rimane favorevole.

Nella letteratura scientifica non sono stati individuati casi che colleghino specificamente l'uso di prodotti combinati a base di ciproterone a basso dosaggio al meningioma. Anche l'analisi dei casi segnalati spontaneamente non fornisce prove di un'associazione causale. L'estrapolazione del rischio riscontrato nelle donne che hanno utilizzato 50 mg e 100 mg di CPA nei prodotti combinati a basso dosaggio di CPA indica che, per i prodotti contenenti 2 mg di ciproterone, la durata teorica di utilizzo per raggiungere la soglia ipotetica di una dose cumulativa pari a 12 g di CPA sarebbe superiore a 20 anni (23,8 anni sulla base di un'esposizione mensile pari a 42 mg di CPA) e pari al doppio per i prodotti contenenti 1 mg di ciproterone. Considerando le indicazioni per questi prodotti, è improbabile un uso a lungo termine per diversi decenni.

Sebbene non sia stato descritto un aumento del rischio specificamente in associazione all'uso di prodotti combinati a basso dosaggio di ciproterone, si osserva che vi sono situazioni in cui i pazienti possono essere esposti a prodotti sia ad alto che a basso dosaggio. Poiché il rischio si accresce con l'aumentare della dose cumulativa, le informazioni sul prodotto dei prodotti combinati a basso dosaggio devono rispecchiare le conoscenze attuali su questo problema e l'uso di prodotti a basso dosaggio deve essere controindicato nei pazienti con meningioma precedente o esistente.

Alla luce dei risultati dello studio di Weill, da cui si evince che in Francia, nel 30 % dei casi di meningioma, i pazienti hanno continuato o ripreso il CPA dopo essere stati trattati per il meningioma, è necessario ricordare agli operatori sanitari la controindicazione esistente e informarli delle nuove restrizioni all'uso di ciproterone attraverso la distribuzione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono divulgare congiuntamente in ciascuno Stato membro.

Il PRAC ha esaminato la necessità di ulteriori studi sul rischio di meningioma in associazione all'uso di ciproterone. Dato il basso rischio assoluto di meningiomi con dosi elevate di CPA in monoterapia, non ci si attende che uno studio osservazionale aggiuntivo ottenga nuove informazioni significative in grado di caratterizzare ulteriormente il rischio di meningiomi in un arco di tempo accettabile. Tuttavia, il PRAC ha considerato che siano necessarie ulteriori attività di farmacovigilanza per valutare la consapevolezza e il livello di conoscenza da parte dei medici delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nella DHPC in merito al rischio di meningioma. Pertanto, ha raccomandato ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di condurre un'indagine

osservazionale trasversale congiunta per valutare la consapevolezza e il livello di conoscenza di tale rischio da parte degli operatori sanitari.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i prodotti contenenti ciproterone;
- il PRAC ha esaminato i dati disponibili sul rischio di meningioma in associazione a ciproterone, in particolare gli studi epidemiologici tra cui lo studio dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM), le segnalazioni di casi post-immissione in commercio e i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;
- in base ai dati, il PRAC ha concluso che, mentre il rischio assoluto di meningioma associato all'uso di ciproterone rimane basso, il rischio si accresce con l'aumentare delle dosi cumulative di ciproterone; il PRAC ha osservato che la maggior parte dei casi si verifica dopo un'esposizione prolungata a dosi elevate di ciproterone, ma che sono stati identificati anche casi di meningioma dopo un'esposizione di breve periodo a dosi elevate;
- il PRAC ha pertanto raccomandato che in tutte le indicazioni, ad eccezione del carcinoma della prostata, il trattamento con ciproterone sia limitato a situazioni in cui trattamenti alternativi non siano disponibili o siano considerati inappropriati e che sia utilizzata la dose efficace più bassa possibile;
- il PRAC ha inoltre osservato che, sebbene i dati disponibili non indichino un aumento del rischio di meningioma in associazione a prodotti combinati a basso dosaggio contenenti 2 mg o meno di ciproterone, questi prodotti vengono spesso utilizzati a seguito di un trattamento con prodotti a base di ciproterone a dosi più elevate o in concomitanza dello stesso. Poiché il rischio si accresce con l'aumentare delle dosi cumulative di ciproterone, il comitato ha raccomandato che i prodotti combinati a basso dosaggio siano controindicati anche nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma;
- il comitato ha altresì raccomandato altri aggiornamenti delle informazioni sul prodotto di prodotti contenenti ciproterone, al fine di rispecchiare le attuali conoscenze sul rischio di meningioma;
- il comitato ha raccomandato ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di condurre un'indagine osservazionale trasversale congiunta, per valutare la consapevolezza e il livello di conoscenza di tale rischio da parte degli operatori sanitari.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti ciproterone resta favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Verrà distribuita una DHPC per informare gli operatori sanitari delle raccomandazioni aggiornate.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti ciproterone.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CMDh ha inoltre convenuto con il contenuto della DHPC proposto dal PRAC e ha adottato una versione modificata del piano di comunicazione per chiarire che l'obbligo di divulgare la DHPC è applicabile solo ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di prodotti contenenti solo ciproterone.

Conclusione generale

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti ciproterone resti favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti ciproterone.