

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Cyproteron is een synthetisch product dat van progesteron is afgeleid en over anti-androgene eigenschappen beschikt.

Cyproteronacetaat is bij monotherapie beschikbaar in doseringen van 10, 50 en 100 mg voor orale toediening en 300 mg/3 ml in depotformulering.

De goedgekeurde indicaties voor geneesmiddelen die cyproteron bevatten, verschillen per sterkte en ook per land waar deze geneesmiddelen zijn toegelaten. Het gebruik van geneesmiddelen met een cyproterongehalte van 10 mg en 50 mg zijn voornamelijk toegestaan bij tekenen van androgenese bij vrouwen, terwijl het gebruik van formuleringen van 50 mg, 100 mg en 300 mg/3 ml is toegestaan voor het verlagen van de geslachtsdrift bij mannen met een seksuele afwijking en voor de behandeling van prostaatcarcinomen.

Cyproteron is eveneens toegelaten in een lage dosering (1-2 mg) in combinatie met ethinylestradiol (35 mcg) of estradiolvaleraat (1-2 mg). Deze geneesmiddelen zijn geïndiceerd voor matige tot ernstige acne in verband met gevoeligheid voor androgenen (cyproteronacetaat 2 mg/ethinylestradiol 35 mcg), hormonale anticonceptie (cyproteronacetaat 1-2 mg/estradiolvaleraat 1-2 mg) en hormoonsubstitutie therapie (cyproteronacetaat 1 mg/estradiolvaleraat 2 mg).

Een meningeoom is een zeldzame hersentumor die zich vormt vanuit de hersenvliezen. De overgrote meerderheid wordt beschouwd als goedaardig. De hersentumoren ontstaan op intracraniale (90%) of intraspinale (10%) locaties. De incidentie van meningeomen neemt toe met de leeftijd. De mediane leeftijd bij de diagnose bedraagt 65 jaar. De voor leeftijd gestandaardiseerde jaarlijkse incidentie in Europa varieert van 3,71 tot 6,85 gevallen per 100 000 personen bij vrouwen en 1,8 tot 3,01 gevallen bij mannen (Zweeds nationaal kankerregister), wat neerkomt op een verhouding van 2:1 tussen vrouwen en mannen. Hoewel de meeste meningeomen bij 75% van de patiënten gedurende vele jaren langzaam groeien zonder symptomen te veroorzaken, kunnen zich vanwege de intracraniale locatie van de hersentumor toch symptomen voordoen als gevolg van druk op aangrenzende weefsels.

Het verband tussen een hoge dosis cyproteronacetaat (CPA) (50 mg/dag) en het ontstaan van een meningeoom werd in 2008<sup>1</sup> voor het eerst beschreven in een publicatie van Froelich e.a. over een reeks gevallen van meningeomen bij 9 vrouwelijke patiënten die gedurende 10 tot 20 jaar waren behandeld werden met 50 mg CPA per dag. Bovendien werd de hypothese dat er sprake was van een verhoogd risico op meningeomen bij patiënten die met doseringen van 25 mg per dag en meer werden behandeld, geschraagd door informatie die is doorgegeven via het spontane meldingssysteem. De voormalige werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP (PhVWP) heeft deze gegevens in 2009 geëvalueerd en is destijds tot de conclusie gekomen dat het langdurige (d.w.z. jarenlange) gebruik van CPA in doses van 25 mg en meer op zijn minst mogelijk causaal verband houdt met het optreden van (meervoudige) meningeomen, terwijl er duidelijk minder aanwijzingen zijn voor een dergelijk verband bij doseringsvormen van 2 mg of minder. Dit verband werd vermeld in de productinformatie (PI) van CPA 10, 25, 100 mg of meer (SmPC-rubrieken 4.3, 4.4, 4.8). [Notulen PhVWP november 2009]

Onlangs hebben Weill e.a. , op basis van gegevens van de Franse ziektekostenverzekering (CNAM) een farmaco-epidemiologische studie uitgevoerd om een raming te maken van het aantal meningeoomgevallen bij vrouwen in Frankrijk dat kon worden toegeschreven aan langdurige blootstelling aan CPA-doses van 50 en 100 mg tussen 2007 en 2015<sup>2</sup>. Het Franse agentschap ANSM

<sup>1</sup> Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, e.a., Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158

<sup>2</sup> Weill A e.a. (2019 juni). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Parijs: ANSM. [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

heeft verder onderzoek verricht waarbij een evaluatie werd gemaakt van meningeomgevallen in Frankrijk waarbij gebruik van CPA was gemeld.

Naar aanleiding van gegevens van de geneesmiddelenbewaking heeft ANSM op 2 juli 2019 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG ingeleid en het PRAC verzocht de gevolgen van de hierboven bedoelde bedenkingen op de baten-risicoverhouding van cyproteron bevattende geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het risico op meningeomen bij gebruik van CPA is erkend en wordt sinds de vorige evaluatie door het PhVWP vermeld in de productinformatie voor CPA. De gegevens die sinds het vorige onderzoek beschikbaar zijn gekomen, bevestigen de conclusie dat er gevallen van (meervoudige) meningeomen zijn gemeld in verband met langdurig (jarenlang) gebruik van cyproteronacetaat in doseringen van 25 mg/dag en meer. Uit de gegevens blijkt ook dat het absolute risico op meningeomen bij CPA-gebruik laag blijft.

De door Weill uitgevoerde studie heeft bovendien het inzicht opgeleverd dat bij vrouwen het risico op meningeomen toeneemt bij hogere cumulatieve doses van uitsluitend CPA (tabel 1).

**Tabel 1 Incidentie, relatief risico en aangepaste risicoratio op meningeomen, door blootstelling aan cyproteronacetaat - studie door Weill e.a. (2019).**

	PJ	Gevallen	Incidentie per 100 000 PJ	RR [95%CI]	HRa [95%CI] <sup>(a)</sup>
<b>Lage blootstelling (&lt; 3 g)</b>	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
<b>Blootstelling (&gt;= 3 g)</b>	289,544	69	23.8	5.2 [3.2-8.6]	6.6 [4.0-11.1]
<b>als cumulatieve dosis</b>					
[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 en meer	11,615	15	129.1	28.4 [14.5-55.5]	21.7 [10.8-43.5]

<sup>a</sup> Aangepast op basis van leeftijd als tijdsafhankelijke variabele en oestrogeengebruik bij inclusie in de studie

De aHR van 6,6 (95% CI: 4,0-11,1)) is vergelijkbaar met de resultaten van de 2 vorige observationele onderzoeken door Gil e.a., (aIRR 11,4 (95% CI 4,3-30,8)) en Cea-Soriano e.a. (aOR 6,30; CI: 1,37-28,94). De studie door Weill e.a. is de eerste studie met voldoende statistische zeggingskracht om de blootstelling bij cumulatieve doses in lagen te verdelen. Uit de gelaagde analyse kwam naar voren dat de grootste risicotoename zich voordeed bij cumulatieve doses > van 60 g CPA, wat neerkomt op een CPA-behandeling van 5 jaar met 50 mg/dag gedurende 20 dagen per maand. De verhoogde risico's werden echter ook gemeten na cumulatieve doses tussen 12 en 36 g en na cumulatieve doses tussen 36 en 60 g CPA. Aangezien de auteurs alleen de cumulatieve doses in lagen hebben verdeeld, maar niet de behandelingsduur, kunnen er geen conclusies worden getrokken over de vraag na welke blootstellingsduur zich een meningeoom kan ontwikkelen.

De analyse van gevallen die zich sinds het in de handel brengen hebben voorgedaan, bevestigt dat cyproteron in het merendeel van de gerapporteerde gevallen langer dan 5 jaar was toegediend met

een dagelijkse dosis van ten minste 50 mg. Evenwel werd een aantal gevallen geconstateerd waarin sprake was van een relatief korte blootstelling (n=47). In het bijzonder waren vier van deze gevallen voldoende gedocumenteerd om een verband te kunnen leggen tussen het kortetermijngebruik van hoge dagelijkse doses cyproteron en het ontstaan van een meningeoom.

In het licht van het bovenstaande was het PRAC van mening dat deze bevindingen (hoger risico bij hogere cumulatieve doses, niet beperkt tot langdurig gebruik) moeten worden opgenomen in de productinformatie van geneesmiddelen die cyproteron bevatten. De behandeling met hoge doses cyproteron moet worden beperkt tot de laagst werkzame dosis, en in het geval van geneesmiddelen die zijn toegelaten voor gebruik bij ernstige tekenen van androgenese bij vrouwen, tot gevallen waarin geen andere behandelingsmogelijkheden beschikbaar zijn of deze niet werkzaam zijn.

Het gebruik van cyproteron bevattende geneesmiddelen in hoge doseringen (50 mg, 100 mg en 300 mg/3 ml) is ook goedgekeurd voor de behandeling van seksuele afwijkingen bij volwassen mannen. Rekening houdend met de ernst van deze aandoening, de noodzaak voor een adequate behandeling en het feit dat meningeomen over het algemeen goedaardig zijn en de incidentie ervan laag blijft, wordt de baten-risicobalans van deze indicatie nog steeds gunstig geacht, mits andere interventies als ongeschikt worden beschouwd.

Wat betreft de indicatie voor de behandeling van prostaatkarcinoom is het sterftecijfer bij deze aandoening hoog en wordt ziekteprogressie door CPA geremd. Daarom wegen de voordelen van CPA bij de behandeling van inoperabele prostaatkanker nog steeds op tegen het risico op meningeomen en blijft de baten-risicobalans voor deze indicatie gunstig.

Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden waarin een specifiek verband wordt gelegd tussen het gebruik van combinatieproducten met lage doses cyproteron en meningeomen. De analyse van spontaan gemelde gevallen heeft ook geen aanwijzingen opgeleverd voor een causaal verband. Uit een extrapolatie van het risico bij vrouwen die ofwel 50 mg of 100 mg CPA of gecombineerde CPA-geneesmiddelen met lage doses hebben gebruikt, blijkt dat de theoretische gebruiksduur om de hypothetische cumulatieve dosisdrempel van 12 g CPA te bereiken, voor geneesmiddelen met 2 mg cyproteron meer dan 20 jaar zou bedragen (23,8 jaar op basis van een maandelijkse CPA-blootstelling van 42 mg), terwijl die gebruiksduur twee keer zo lang zou zijn voor geneesmiddelen die 1 mg cyproteron bevatten. Gezien de indicaties voor deze geneesmiddelen is een langdurig gebruik gedurende tientallen jaren onwaarschijnlijk.

Weliswaar is geen melding gemaakt van een specifiek verhoogd risico in verband met het gebruik van combinatieproducten met een lage dosis cyproteron, maar er kunnen zich situaties voordoen waarin patiënten worden blootgesteld aan geneesmiddelen met zowel een hoge als een lage dosis. Aangezien het risico toeneemt naarmate de cumulatieve dosis hoger wordt, moet de thans beschikbare informatie over dit risico worden opgenomen in de productinformatie van combinatieproducten met een lage dosis en moet het gebruik van geneesmiddelen met een lage dosis worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een (voorgeschiedenis van) meningeoom.

Gezien de bevindingen van het onderzoek van Weill, waaruit blijkt dat 30 % van de meningeoompatiënten in Frankrijk de behandeling met CPA hebben voortgezet of hervat nadat zij voor een meningeoom waren behandeld, moeten zorgverleners aan de bestaande contra-indicatie worden herinnerd en moeten zij over de nieuwe beperkingen op het gebruik van cyproteron worden geïnformeerd via een rechtstreekse mededeling aan professionele zorgverleners (DHPC) die in elke lidstaat door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen gezamenlijk moet worden verspreid.

Het PRAC onderzocht of aanvullend onderzoek moet worden gedaan naar het risico van meningeomen in verband met het gebruik van cyproteron. Gezien het lage absolute risico op het ontstaan van

meningeomen bij behandeling met hoge doses van uitsluitend CPA wordt niet verwacht dat aanvullend observationeel onderzoek significante nieuwe informatie zal opleveren om het risico op meningeomen binnen een acceptabel tijdsbestek nader te bepalen. Het PRAC was echter wel van mening dat op het gebied van geneesmiddelenbewaking aanvullende activiteiten nodig zijn om het bewustzijn en het kennisniveau van de artsen rond de informatie in de SmPC en DHPC over het risico op meningeomen te evalueren. Het PRAC gaf daarom de aanbeveling dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen gezamenlijk een transversaal observationeel onderzoek uitvoeren om het bewustzijn en het kennisniveau van professionele zorgverleners met betrekking tot dit risico te beoordelen.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die cyproteron bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft gekeken naar de beschikbare gegevens betreffende het risico op meningeomen in verband met cyproteron, met name de epidemiologische studies, waaronder de studie van de Franse ziektekostenverzekering (CNAM), berichten over gevallen die zich sinds het in de handel brengen hebben voorgedaan, en de gegevens die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend.
- Het PRAC heeft op basis van die gegevens geconcludeerd dat het absolute risico op meningeomen in verband met het gebruik van cyproteron laag blijft, maar dat het risico toeneemt met een hogere cumulatieve dosis cyproteron. Het PRAC heeft opgemerkt dat de meeste gevallen zich voordeden na langdurige blootstelling aan hoge doses cyproteron, maar dat er ook gevallen van meningeomen zijn geconstateerd na kortstondige blootstelling aan hoge doses.
- Het PRAC heeft daarom aanbevolen om de behandeling met cyproteron bij alle indicaties, behalve prostaatacarcinoom, te beperken tot situaties waarin geen alternatieve behandelingen beschikbaar zijn of deze als ongeschikt worden beschouwd, en om de laagst mogelijke werkzame dosis te gebruiken.
- Het PRAC heeft tevens opgemerkt dat de beschikbare gegevens weliswaar niet wijzen op een verhoogd risico op meningeomen in verband met combinatieproducten met een lage dosis cyproteron van maximaal 2 mg, maar dat deze geneesmiddelen vaak na of gedurende behandeling met cyproteron met een hogere dosis worden gebruikt. Aangezien het risico met toenemende cumulatieve doses cyproteron toeneemt, heeft het Comité aanbevolen om bij patiënten met een meningeoom of met een voorgeschiedenis van meningeomen ook combinatieproducten met een lage dosis te contra-indiceren.
- Daarnaast heeft het Comité aanbevolen de productinformatie voor geneesmiddelen die cyproteron bij te werken om rekening te houden met de thans beschikbare informatie over het risico op meningeomen.
- Het Comité heeft aanbevolen dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen gezamenlijk een transversaal observationeel onderzoek uitvoeren om te beoordelen of professionele zorgverleners op de hoogte zijn van en voldoende kennis hebben over dit risico.

In het licht van het bovenstaande heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met cyproteron nog steeds gunstig is, mits de hierboven bedoelde wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie.

Er wordt een DHPC verspreid om professionele zorgverleners te informeren over de bijgewerkte aanbevelingen.

Als gevolg daarvan beveelt het Comité aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met cyproteron te wijzigen.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

De CMD(h) heeft tevens haar goedkeuring gehecht aan de inhoud van de DHPC zoals voorgesteld door het PRAC en heeft een gewijzigde versie van het communicatieplan goedgekeurd om te verduidelijken dat de verplichting om de DHPC te verspreiden alleen van toepassing is op houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die uitsluitend cyproteron bevatten.

### ***Algemene conclusie***

Als gevolg hiervan concludeert de CMD(h) dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met cyproteron gunstig blijft, mits de hierboven bedoelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met cyproteron.