

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A ciproterona é um derivado sintético da progesterona com propriedades antiandrogénicas.

Em monoterapia, o acetato de ciproterona está disponível em dosagens de 10, 50 e 100 mg para administração oral e de 300 mg/3 ml em formulação «depot».

As indicações aprovadas para os medicamentos contendo ciproterona diferem entre as diferentes dosagens e entre os diferentes países onde estes medicamentos estão autorizados. Os medicamentos com ciproterona nas dosagens de 10 mg e 50 mg estão autorizados principalmente para sintomas de androgenização em mulheres, ao passo que as formulações de 50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml estão autorizadas para a redução do impulso sexual em desvios sexuais nos homens, e para o carcinoma da próstata.

A ciproterona está também autorizada em dose baixa (1-2 mg) em associação com etinilestradiol (35 mcg) ou valerato de estradiol (1-2 mg). Estes medicamentos estão indicados para o tratamento de acne moderada a grave relacionada com sensibilidade aos androgénios (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 35 mcg), contraceção hormonal (acetato de ciproterona 1-2 mg/valerato de estradiol 1-2 mg) e terapêutica hormonal de substituição (acetato de ciproterona 1 mg/valerato de estradiol 2 mg).

O meningioma é um tumor cerebral raro que se forma a partir das meninges. A grande maioria é considerada benigna. Os meningiomas surgem em localizações intracranianas (90 %) ou intraespinhais (10 %). A incidência dos meningiomas aumenta com a idade, com uma idade média no diagnóstico de 65 anos. A TI anual normalizada por idade europeia varia entre 3,71 e 6,85 por 100 000 pessoas nas mulheres e entre 1,8 e 3,01 nos homens (Registo Nacional do Cancro na Suécia), indicando um rácio mulher/homem de 2:1. Embora a maioria dos meningiomas cresça lentamente ao longo de muitos anos sem sintomas em 75 % dos doentes, a sua localização intracraniana pode levar a sintomas devido à compressão nos tecidos adjacentes.

A associação do acetato de ciproterona (CPA) em dose elevada (50 mg/dia) ao meningioma foi descrita pela primeira vez numa série de casos publicada por Froelich et al. em 2008¹ de 9 doentes do sexo feminino com meningiomas tratadas com CPA 50 mg/dia durante um período de tempo de 10 a 20 anos. Além disso, a informação proveniente do sistema de notificação espontânea levantou a hipótese de um aumento do risco de meningioma em doentes tratados com dosagens de 25 mg por dia ou superiores. O antigo Grupo de Trabalho em Farmacovigilância do CHMP (PhVWP) avaliou estes dados em 2009 e concluiu que a administração de CPA em doses de 25 mg ou mais por um longo período de tempo (ou seja, anos) poderia, pelo menos, estar casualmente relacionada com a ocorrência de meningiomas (múltiplos), ao passo que existe substancialmente menos evidência para tal associação com dosagens de 2 mg ou menos. Esta associação está incluída na informação do medicamento (IM) de CPA 10, 25, 100 mg ou mais (secções 4.3, 4.4, 4.8 do RCM). [[Atas do PhVWP de novembro de 2009](#)]

Recentemente, foi realizado um estudo farmacoepidemiológico francês por Weill et al para estimar o número de casos de meningioma em França atribuíveis à exposição prolongada de mulheres a CPA 50 e 100 mg entre 2007 e 2015², com base no seguro de saúde francês (CNAM). A Agência francesa ANSM realizou uma análise adicional dos casos franceses de meningioma nos quais foi comunicada a utilização do CPA.

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

Em 2 de julho de 2019, a ANSM iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O risco de meningiomas com a utilização de CPA foi reconhecido e está refletido nas informações do medicamento CPA desde a revisão anterior pelo PhVWP. Os dados disponibilizados desde a revisão anterior confirmam a conclusão de que foi notificada a ocorrência de meningiomas (múltiplos) associados à utilização prolongada (anos) de acetato de ciproterona em doses de 25 mg/dia ou superiores. Os dados mostram igualmente que o risco absoluto de meningiomas com a utilização de CPA permanece baixo.

O estudo de Weill complementa este conhecimento de que nas mulheres o risco de meningioma aumenta com doses cumulativas mais elevadas de apenas CPA (tabela 1).

Tabela 1 Incidência, risco relativo e hazard ratio ajustada para o meningioma, por exposição ao acetato de ciproterona – estudo de Weill et al (2019).

	PA	Casos	Incidência por 100.000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] ^(a)
Ligeiramente exp. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Expostas (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Por 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 ou mais	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Ajustada com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão

A HRa de 6,6 (IC 95 %: 4,0-11,1) é comparável com os resultados dos 2 estudos observacionais anteriores de Gil et al (IRRa 11,4 (IC 95 % 4,3-30,8) e Cea-Soriano et al. (ORa 6,30; IC: 1,37–28,94). O estudo de Weill et al é o primeiro estudo com poder estatístico suficiente para estratificar a exposição à dose cumulativa. A análise estratificada mostrou o maior aumento do risco para doses cumulativas > 60 g de CPA, o que representa um tratamento com CPA de 5 anos com 50 mg/dia durante 20 dias por mês. No entanto, os aumentos dos riscos também foram medidos após doses cumulativas entre 12 e 36 g e após doses cumulativas entre 36 e 60 g de CPA. Uma vez que os autores procederam apenas à estratificação com doses cumulativas e não com a duração do tratamento, não é possível retirar conclusões sobre o período de exposição após o qual se pode desenvolver meningioma.

A análise de casos pós-comercialização confirma que, na maioria dos casos notificados, a ciproterona foi utilizada durante mais de 5 anos e em doses diárias de 50 mg ou superiores. No entanto, foram identificados vários casos com uma exposição relativamente curta (n=47) e, em particular, 4 casos foram suficientemente bem documentados e permitiram estabelecer uma associação entre a utilização a curto prazo de doses diárias elevadas de ciproterona e o desenvolvimento de meningioma.

Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que estes resultados (risco mais elevado com doses cumulativas mais elevadas, não limitado à utilização a longo prazo) devem ser refletidos na informação do medicamento dos medicamentos contendo ciproterona. O tratamento com ciproterona em dose elevada deve ser restringido à dose mínima eficaz e, no caso de medicamentos autorizados para sintomas graves de androgenização em mulheres, a quando outras opções de tratamento não estejam disponíveis ou não sejam eficazes.

Os medicamentos contendo ciproterona também estão autorizados em doses elevadas (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) para a redução dos desvios sexuais nos homens adultos. Tendo em conta a gravidade desta patologia, a necessidade de tratamento adequado e o facto de os meningiomas serem geralmente de natureza benigna e a sua incidência permanecer baixa, a relação benefício-risco desta indicação permanece favorável desde que outras intervenções sejam consideradas inadequadas.

Para a indicação no carcinoma da próstata, a mortalidade é elevada e a progressão da doença é evitada pelo CPA. Por conseguinte, os benefícios do CPA no tratamento antiandrogénico no cancro inoperável da próstata continuam a superar o risco de meningiomas e a relação benefício-risco nesta indicação permanece favorável.

Não foi identificada literatura científica que associe especificamente a utilização de medicamentos de associação com ciproterona em dose baixa ao meningioma. A análise de casos notificados espontaneamente também não fornece evidência de uma associação causal. A extrapolação do risco observado nas mulheres que utilizaram 50 mg e 100 mg de CPA para os medicamentos com CPA em associação em dose baixa indica que, para os medicamentos contendo 2 mg de ciproterona, a duração de utilização teórica para atingir o limiar de dose cumulativa de 12 g de CPA hipotetizado seria superior a 20 anos (23,8 anos, com base numa exposição mensal de CPA de 42 mg), e o dobro do tempo para os medicamentos contendo 1 mg de ciproterona. Tendo em conta as indicações para estes medicamentos, a utilização a longo prazo durante várias décadas é pouco provável.

Embora não tenha sido descrito um aumento do risco especificamente associado à utilização de medicamentos com ciproterona em associação em dose baixa, importa referir que existem situações em que os doentes podem ter exposição a medicamentos com doses elevadas e baixas. Uma vez que o risco aumenta com o aumento da dose cumulativa, a informação do medicamento dos medicamentos de associação em dose baixa deve refletir o conhecimento atual relativamente a esta questão e a utilização de medicamentos em dose baixa deve ser contraindicada em doentes com presença ou antecedentes de meningioma.

Face aos resultados do estudo de Weill que mostraram que em França, em 30 % dos casos de meningioma, os doentes continuaram ou retomaram o CPA após receberem tratamento para o meningioma, os profissionais de saúde devem ser recordados da contraindicação em vigor e informados das novas restrições à utilização de ciproterona através da distribuição de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS), a divulgar conjuntamente pelos titulares das autorizações de introdução no mercado em cada Estado-Membro.

O PRAC considerou a necessidade de estudos adicionais sobre o risco de meningioma associado à utilização de ciproterona. Tendo em conta o risco absoluto baixo de meningiomas com doses elevadas de apenas CPA, não se prevê que um estudo observacional adicional obtenha novas informações significativas que caracterizariam ainda mais o risco de meningiomas num prazo aceitável. No entanto, o PRAC considerou ainda que são necessárias atividades de farmacovigilância adicionais para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos médicos da informação incluída no RCM e na CDPS relativamente ao risco de meningioma e, por conseguinte, recomendou que os titulares das autorizações de introdução no mercado realizem um estudo transversal observacional conjunto para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos profissionais de saúde para este risco.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo ciproterona.
- O PRAC reviu os dados disponíveis sobre o risco de meningioma associado à ciproterona, em particular os estudos epidemiológicos, incluindo o estudo do seguro de saúde francês (CNAM), os relatórios de casos pós-comercialização e os dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.
- O PRAC concluiu com base nos dados que, embora o risco absoluto de meningioma associado à utilização de ciproterona se mantenha baixo, o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de ciproterona. O PRAC observou que a maioria dos casos ocorre após exposição prolongada a doses elevadas de ciproterona, mas também foram identificados casos de meningioma após a exposição a curto prazo a doses elevadas.
- Por conseguinte, o PRAC recomendou que, em todas as indicações, à exceção no carcinoma da próstata, o tratamento com ciproterona fosse restringido a situações em que não existem tratamentos alternativos disponíveis ou que são considerados inadequados e que fosse utilizada a dose eficaz mais baixa possível.
- O PRAC observou também que, embora os dados disponíveis não indiquem um aumento do risco de meningioma associado a medicamentos de associação em dose baixa contendo 2 mg ou menos de ciproterona, estes medicamentos são frequentemente utilizados após o tratamento com medicamentos com ciproterona em doses mais elevadas ou concomitantemente. Dado que o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de ciproterona, o Comité recomendou que os medicamentos de associação em dose baixa fossem também contraindicados em doentes com presença ou antecedentes de meningioma.
- O Comité recomendou ainda outras atualizações à informação do medicamento dos medicamentos contendo ciproterona de modo a refletir o conhecimento atual sobre o risco de meningioma.
- O Comité recomendou que os titulares das autorizações de introdução no mercado realizem um estudo transversal observacional conjunto para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos profissionais de saúde para este risco.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Será distribuída uma CDPS a informar os profissionais de saúde sobre as recomendações atualizadas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo ciproterona.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

O CMDh concordou igualmente com o conteúdo da CDPS, tal como proposto pelo PRAC, e adotou uma versão alterada do plano de comunicação para clarificar que o requisito de divulgação da CDPS se aplica apenas aos titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo apenas ciproterona.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo ciproterona.