

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Cyproterone huwa derivattiv sintetiku tal-proġesteron b'karatteristiċi antiandroġeniċi.

Fil-monoterapija, cyproterone acetate huwa disponibbli f'dożi ta' 10, 50 u 100 mg għal amministrazzjoni orali u 300 mg/3ml f'formulazzjoni *depot*.

Indikazzjonijiet approvati għal prodotti li fihom cyproterone huma differenti bejn il-qawwiet differenti u bejn il-pajjiżi differenti li fihom dawn il-prodotti huma awtorizzati. Prodotti ta' cyproterone b'qawwa ta' 10 mg u 50 mg huma prinċipalment awtorizzati għal sinjali ta' androġenizzazzjoni fin-nisa, filwaqt li formulazzjonijiet b'doża ta' 50 mg, 100 mg u 300 mg/3 ml ta' formulazzjoni huma awtorizzati għattnaqis tal-ġibda f'devjazzjonijiet sesswali fl-irġiel, u l-karċinoma tal-prostata.

Cyproterone huwa wkoll awtorizzat f'doża baxxa (1-2 mg) flimkien ma' etinilestradjol (35 mcg) jew ma' estradjol valerat (1-2 mg). Dawn il-prodotti huma indikati għal akne moderat sa sever relatat mas-sensittività tal-androġen (Cyproterone acetate 2 mg/etinilestradjol 35 mcg), kontraċezzjoni ormonali (cyproterone acetate 1-2 mg/estradjol valerat 1-2 mg) u terapija ta' sostituzzjoni ormonali (cyproterone acetate 1 mg/estradjol valerat 2 mg).

Meningjoma huwa tumor rari fil-moħħ li jiffurma mill-meningi. Il-maġġoranza l-kbira huma kkunsidrati beninni. Dawn jiffaċċaw fil-pożizzjonijiet intrakranjali (90 %) jew intraspinali (10 %). L-inċidenza ta' meningjomi tiżdied bl-età, bl-età medja tad-dijanjożi tkun dik ta' 65 sena. Il-firxiet IR annwali Ewropej standardizzati skont l-età jvarjaw minn 3.71 għal 6.85 għal kull 100,000 persuna fin-nisa u minn 1.8 għal 3.01 fl-irġiel (ir-Registru Nazzjonali Żvediż dwar il-Kanċer), filwaqt li jindikaw proporzjon ta' żewġ nisa għal kull raġel (2:1). Għalkemm il-biċċa l-kbira tal-meningjomi jikbru bil-mod tul ħafna snin mingħajr sintomi f'75 % tal-pazjenti, il-pożizzjoni intrakranjali tagħhom tista' twassal għal sintomi minħabba l-kompressjoni lejn it-tessuti li jmissu magħhom.

L-assocjazzjoni ta' doża għolja (50 mg/kuljum) ta' cyproterone acetate (CPA) mal-meningjoma giet deskritta għall-ewwel darba f'serje ta' każijiet ippubblikati minn Froelich et al. fl-2008¹ ta' 9 pazjenti nisa bil-meningjomi kkurati b'CPA ta' 50 mg/kuljum għal perjodu ta' żmien li jvarja minn 10 snin sa 20 sena. Barra minn hekk, l-informazzjoni mis-sistema ta' rappurtar spontanju qajmet l-ipoteżi ta' riskju akbar ta' meningjoma f'pazjenti kkurati b'doži ta' 25 mg kuljum u aktar. Dak li qabel kien il-Grupp ta' Hídma dwar il-Farmakovigilanza (PhVWP) tas-CHMP evalwa din id-data fl-2009 u kkonkluda li l-amministrazzjoni ta' CPA b'doži ta' 25 mg u aktar għal perjodu ta' żmien twil (jiġifieri snin) tista' talinquant tkun possibbilment relatata b'mod kawżali mal-okkorrenza ta' (diversi) meningjomi filwaqt li hemm ħafna inqas evidenza għal tali assocjazzjoni b'forom ta' dożaġġ ta' 2 mg jew inqas. Fl-informazzjoni dwar il-prodott (PI) ta' CPA ta' 10, 25, 100 mg jew aktar, giet inkluża din l-assocjazzjoni (it-taqsimiet 4.3, 4.4, 4.8 tal-SmPC). [[Minuti tal-PhVWP Novembru 2009](#)]

Reċentement, sar studju farmakoepidemjoloġiku Franciż minn Weill et al biex jiġi stmat l-għadd ta' każijiet ta' meningjoma fi Franza minħabba l-esponiment fit-tul tan-nisa għal CPA ta' 50 u 100 mg bejn l-2007 u l-2015², abbażi tal-Assigurazzjoni tas-Saħħa Franciża (CNAM). Harsa ġenerali oħra twettqet mill-Aġenzija Franciża ANSM li evalwat il-każijiet Franciżi ta' meningjoma li fihom gie rrappurtat l-użu ta' CPA.

Fit-2 ta' Lulju 2019, l-ANSM tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' *data* tal-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom cyproterone u biex johroġ

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. (Cyproterone acetate jippromwovi diversi meningjomi? Stratti Endokrinali) 2008; 16: P158

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

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

rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Ir-riskju ta' meningjomi bl-użu ta' CPA ġie rikonoxxut u huwa rifless fl-informazzjoni dwar il-prodott tas-CPA sa mir-rieżami preċedenti mill-PhVWP. Id-*data* li saret disponibbli minn wara r-reviżjoni preċedenti tikkonferma l-konklużjoni li l-okkorrenza ta' (diversi) meningjomi ġiet irrappurtata flimkien ma' użu aktar fit-tul (snin) ta' cyproterone acetate b'dożi ta' 25 mg/kuljum u aktar. Id-*data* turi wkoll li r-riskju assolut ta' meningjomi b'użu tas-CPA jibqa' baxx.

L-istudju minn Weill iżid ma' dan l-għarfien li fin-nisa, ir-riskju ta' meningjoma jiżdied b'dożi kumulattivi oġġla ta' CPA-biss (tabella 1).

Tabella 1 Incidenza, riskju relattiv u proporzjon ta' periklu aġġustat għal meningjoma, b'esponiment għal cyproterone acetate — studju minn Weill et al (2019).

	PY	Każijiet	Incidenza għal kull 100,000 PY	RR [95 %CI]	HRa [95 %CI] ^(a)
Ftit espost (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.:	Ref.:
Espost (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
B'doża kumulattiva					
[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 u aktar	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Aġġustat abbażi tal-età bħala varjabbli u estrogeni li jiddependu fuq il-ħin fl-inklużjoni

L-aHR ta' 6.6 (95 % CI: 4.0–11.1) huwa komparabbli mar-riżultati taż-żewġ studji ta' osservazzjoni preċedenti ta' Gil et al, (aIRR 11.4 (95 % CI 4.3–30.8)) u Cea-Soriano et al. (aOR 6.30; CI: 1.37–28.94). L-istudju ta' Weill et al huwa l-ewwel studju li għandu biżżejjed saħħa statistika sabiex l-iskopertura tiġi stratifikata fuq id-doża kumulattiva. L-analiżi stratifikata wriet l-oġġla żieda fir-riskju għal dożi kumulattivi ta' > 60 g CPA, li tirrappreżenta kura tas-CPA ta' 5 snin ta' 50 mg/kuljum għal 20 jum fix-xahar. Madankollu, riskji akbar tkeġlu wkoll wara dożi kumulattivi ta' bejn 12 g u 36 g u wara dożi kumulattivi ta' bejn 36 u 60 g ta' CPA. Minhabba li l-awturi ġew stratifikati biss fuq dożi kumulattivi u mhux fuq it-tul tal-kura, ma jistgħux jinstiltu konklużjonijiet dwar il-perjodu ta' esponiment li warajh jista' jiżviluppa meningjoma.

L-analiżi ta' każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq tikkonferma li fil-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati, cyproterone ntuża għal aktar minn 5 snin u f'dożi ta' kuljum ta' 50 mg u aktar. Madankollu, ġew identifikati għadd ta' każijiet b'esponiment relattivament qasir (n=47) u b'mod partikolari 4 każijiet ġew iddokumentati tajjeb biżżejjed u ppermettew li tiġi stabbilita assoċjazzjoni bejn l-użu għal żmien qasir ta' dożi għoljin ta' kuljum ta' cyproterone u l-iżvilupp ta' meningjoma.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkunsidra li dawn is-sejbiet (riskju oġġla b'dożi kumulattivi oġġla, mhux limitati għal użu fit-tul) jeħtieġ li jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom cyproterone. Kura b'doża għolja ta' cyproterone għandha tkun ristretta għad-doża l-aktar baxxa

effettiva, u fil-każ ta' prodotti awtorizzati għal sinjali serji ta' androgenizzazzjoni fin-nisa, għal meta għażliet oħra ta' kura ma jkunux disponibbli jew ma jkunux effettivi.

Il-prodotti li fihom cyproterone huma awtorizzati wkoll f'dożi għoljin (50 mg, 100 mg u 300 mg/3ml) għat-tnaqqis ta' devjazzjonijiet sesswali f'irġiel adulti. Fid-dawl tal-gravità ta' din il-kundizzjoni, il-ħtieġa għal kura adegwata, u l-fatt li l-meningjomi huma ġeneralment ta' natura beninna u l-inċidenza tagħhom għadha baxxa, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' din l-indikazzjoni jibqa' favorevoli sakemm ma jkunx hemm interventi oħra li jiġu kkunsidrati bħala mhux xierqa.

Għall-indikazzjoni tal-karċinoma tal-prostata, il-mortalità hija għolja u l-progressjoni tal-marda hija ostakolata mis-CPA. Għalhekk, il-benefiċċji ta' CPA f'kura antiandrogena fil-kanċer tal-prostata inoperabbli jkomplu jgħlbu r-riskju ta' meningjomi u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni jibqa' favorevoli.

Ma giet identifikata l-ebda riċensjoni xjentifika li b'mod speċifiku torbot l-użu ta' prodotti kkombinati b'doża baxxa ta' cyproterone mal-meningjoma. Barra minn hekk, l-analiżi ta' każijiet irrappurtati b'mod spontanju ma tipprovdix evidenza ta' assoċjazzjoni kawżali. L-estrapolazzjoni tar-riskju li jidher f'nisa li užaw CPA ta' 50 mg u 100 mg għall-prodotti tas-CPA kkombinati b'doża baxxa tindika li għall-prodotti li fihom 2 mg cyproterone, id-durata teoretika tal-użu biex jintlaħaq il-limitu ta' doża kumulattiva ta' 12 g CPA tkun aktar minn 20 sena (23.8 snin fuq esponiment ta' CPA ta' 42 mg ta' kull xahar), u darbejn aktar għall-prodotti li jkun fihom 1 mg cyproterone. Meta wieħed iqis l-indikazzjonijiet għal dawn il-prodotti, l-użu fit-tul għal diversi għexieren ta' snin huwa improbabbli.

Filwaqt li l-ebda riskju miżjud ma gie deskritt speċifikament f'assoċjazzjoni mal-użu ta' kombinazzjoni ta' prodotti b'doża baxxa ta' cyproterone, huwa nnutat li hemm sitwazzjonijiet fejn il-pazjenti jista' jkollhom esponiment kemm għal prodotti b'doża għolja kif ukoll għal dawg b'doża baxxa. Hekk kif ir-riskju jiżdied b'doża kumulattiva dejjem tiżdied, l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti kkombinati b'doża baxxa għandha tirrifletti l-għarfien attwali dwar din il-kwistjoni u l-użu ta' prodotti b'doża baxxa għandu jkun kontraindikati f'pazjenti b'meningjoma preċedenti jew eżistenti.

Fid-dawl tas-sejbiet tal-istudju Weill li juri li fi Franza fi 30 % tal-każijiet ta' meningjoma, il-pazjenti komplew jew reġgħu bdew is-CPA wara li ġew ikkurati għall-meningjoma, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu mfakkra dwar il-kontraindikazzjoni fis-seħh u infurmati dwar ir-restrizzjonijiet il-ġodda fl-użu ta' cyproterone permezz tad-distribuzzjoni ta' komunikazzjoni diretta professjonali fil-kura tas-saħħa (DHPC) li għandha tinxtered b'mod kongunt mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq f'kull Stat Membru.

Il-PRAC ikkunsidra l-ħtieġa għal studji addizzjonali dwar ir-riskju ta' meningjoma flimkien mal-użu ta' cyproterone. Meta wieħed iqis ir-riskju assolut baxx ta' meningjomi b'dożi għoljin ta' CPA-biss, mhux mistenni li studju ta' osservazzjoni addizzjonali jikseb informazzjoni ġdida sinifikanti li tkompli tikkarakterizza r-riskju ta' meningjomi f'perjodu ta' żmien aċċettabbli. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra wkoll li huma meħtieġa attivitajiet ta' farmakovigilanza addizzjonali biex jiġu evalwati s-sensibilizzazzjoni u l-livell ta' għarfien tat-tobba tal-informazzjoni inkluża fl-SmPC u d-DHPC rigward ir-riskju ta' meningjoma, u għalhekk irrakkomanda li d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iwettqu s'fharriġ trażversali kongunt ta' osservazzjoni biex jivvalutaw is-sensibilizzazzjoni u l-livell ta' għarfien tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar dan ir-riskju.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti li fihom cyproterone.
- Il-PRAC evalwa d-*data* disponibbli dwar ir-riskju ta' meningjoma flimkien ma' cyproterone, b'mod partikolari l-istudji epidemjoloġiċi li jinkludu l-istudju tal-Assigurazzjoni tas-Saħħa Franciża (CNAM), ir-rapporti tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq u d-*data* ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
- Il-PRAC ikkonkluda mid-*data* li, filwaqt li r-riskju assolut ta' meningjoma flimkien mal-użu ta' cyproterone jibqa' baxx, ir-riskju jiżdied b'dożi kumulattivi dejjem jiżdiedu ta' cyproterone. Il-PRAC innota li hafna mill-każijiet iseħħu wara esponiment fit-tul għal dożi għoljin ta' cyproterone, iżda każijiet ta' meningjoma ġew identifikati wkoll wara esponiment għal perjodu qasir għal dożi għoljin.
- Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda li f'kull indikazzjoni ħlief għall-karċinoma tal-prostata, il-kura b'cyproterone għandha tkun ristretta għal sitwazzjonijiet fejn kuri alternattivi ma jkunux disponibbli jew ikkunsidrati mhux xierqa u li għandha tintuża d-doża l-aktar baxxa effettiva possibbli.
- Il-PRAC innota wkoll li filwaqt li d-*data* disponibbli ma tindikax riskju akbar ta' meningjoma flimkien ma' prodotti kkombinati b'doża baxxa li fihom 2 mg jew inqas ta' cyproterone, dawn il-prodotti ta' spiss jintużaw wara l-kura ma' prodotti ta' cyproterone b'doża ogħla jew b'mod konkomitanti. Minhabba li r-riskju jiżdied b'dożi kumulattivi dejjem jiżdiedu ta' cyproterone, il-Kumitat irrakkomanda li prodotti kkombinati ta' doża baxxa għandhom ikunu kontraindikati wkoll f'pazjenti bil-meningjoma jew bi storja ta' meningjoma.
- Il-Kumitat irrakkomanda wkoll aġġornamenti oħra għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom cyproterone biex jirriflettu l-għarfien attwali dwar ir-riskju ta' meningjoma.
- Il-Kumitat irrakkomanda li d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iwettqu sħarriġ trażversali kongunt ta' osservazzjoni biex jivvalutaw is-sensibilizzazzjoni u l-livell ta' għarfien tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar dan ir-riskju.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom cyproterone jibqa' favorevoli soġġett għall-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Se titqassam DHPC sabiex tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-rakkomandazzjonijiet aġġornati.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom cyproterone.

Požizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Is-CMDh qabel ukoll mal-kontenut tad-DHPC kif propost mill-PRAC u adotta verżjoni emendata tal-pjan ta' komunikazzjoni biex jiċċara li r-rekwiżit ta' tixrid tad-DHPC huwa applikabbli biss għad-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti li fihom cyproterone biss.

Konklużjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom cyproterone jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti li fihom cyproterone.