

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Ciproterona este un derivat sintetic al progesteronului, cu proprietăți antiandrogene.

În monoterapie, acetatul de ciproteronă este disponibil în doze de 10, 50 și 100 mg pentru administrare orală și de 300 mg/3 ml ca formulare cu eliberare prelungită.

Indicațiile aprobate pentru medicamentele care conțin ciproteronă diferă în funcție de concentrație și de țările în care sunt autorizate aceste medicamente. Medicamentele care conțin ciproteronă în concentrații de 10 mg și 50 mg sunt autorizate în special pentru semnele de androgenizare la femei, iar formulările cu doze de 50 mg, 100 mg și 300 mg/3 ml sunt autorizate pentru reducerea libidoului în deviațiile sexuale la bărbați și pentru carcinomul de prostată.

Ciproterona este autorizată și în doză mică (1-2 mg), în combinație cu etinilestradiol (35 mcg) sau cu valerat de estradiol (1-2 mg). Aceste medicamente sunt indicate pentru formele moderate până la severe ale acneei asociate cu sensibilitatea la androgeni (acetat de ciproteronă 2 mg/etinilestradiol 35 mcg), în contracepția hormonală (acetat de ciproteronă 1-2 mg/valerat de estradiol 1-2 mg) și ca terapie de substituție hormonală (acetat de ciproteronă 1 mg/valerat de estradiol 2 mg).

Meningiomul este o tumoră cerebrală rară care se dezvoltă din meninge. Marea majoritate a meningioamelor sunt considerate benigne. Acestea se localizează la nivel intracranian (90 %) sau intraspinal (10 %). Incidența meningioamelor crește odată cu vârsta, vârsta mediană de diagnosticare fiind 65 de ani. În Europa, rata de incidență anuală standardizată cu vârsta variază între 3,71 și 6,85 la 100 000 de persoane în cazul femeilor și între 1,8 și 3,01 în cazul bărbaților (registrul național de cancer din Suedia), indicând un raport de 2:1 între femei și bărbați. Deși majoritatea meningioamelor se dezvoltă lent, pe parcursul mai multor ani, și nu prezintă simptome la 75 % din pacienți, localizarea lor intracraniană poate determina simptome cauzate de comprimarea țesuturilor adiacente.

Asocierea unei doze mari (50 mg/zi) de acetat de ciproteronă (CPA) cu apariția meningiomului a fost descrisă prima dată într-o serie de cazuri publicată de Froelich et al. în 2008¹, cuprinzând 9 pacienți cu meningioame care fuseseră tratate cu CPA 50 mg/zi pe o perioadă cu durata cuprinsă între 10 și 20 de ani. În plus, unele informații provenite din sistemul de raportări spontane au condus la ipoteza unui risc crescut de apariție a meningiomului la pacienții tratați cu doze de 25 mg pe zi și mai mari. Aceste date au fost evaluate în 2009 de grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) al CHMP, care a concluzionat că administrarea CPA în doze de 25 mg și mai mari pentru o perioadă lungă de timp (adică ani) poate prezenta cel puțin o legătură causală posibilă cu apariția meningioamelor (multiple), în timp ce dovezile existente pentru o astfel de asociere în cazul formelor farmaceutice de 2 mg sau mai mici sunt substanțial mai puține. Această asociere este inclusă în informațiile referitoare la medicament ale CPA de 10, 25, 100 mg sau mai mult (punctele 4.3, 4.4, 4.8 din RCP). [[Procesul-verbal al PhVWP din noiembrie 2009](#)]

Recent, Weill et al au realizat un studiu farmacoepidemiologic în Franța pentru a estima numărul de cazuri de meningiom din Franța care poate fi atribuit expunerii prelungite a femeilor la 50 și 100 mg de CPA între 2007 și 2015², pe baza informațiilor deținute de autoritatea franceză a asigurărilor de sănătate (CNAM). O altă analiză generală a fost realizată de agenția franceză ANSM, care a evaluat cazurile de meningiom din Franța în care a fost raportată utilizarea de CPA.

La 2 iulie 2019, ANSM a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare

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. (iunie 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM.

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

de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ciproteronă și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Riscul de apariție a meningiomului asociat cu utilizarea de CPA a fost recunoscut și, de la evaluarea precedentă a PhVWP, este reflectat în informațiile referitoare la medicamentele care conțin CPA. Datele care au devenit disponibile de la evaluarea precedentă confirmă concluzia conform căreia apariția meningioamelor (multiple) a fost raportată în asociere cu utilizarea pe termen mai lung (ani) a acetatului de ciproteronă la doze de 25 mg/zi și mai mari. De asemenea, datele demonstrează că riscul absolut de apariție a meningioamelor asociat cu CPA se menține scăzut.

Studiul lui Weill adaugă la aceste informații faptul că, la femei, riscul de apariție a meningiomului crește odată cu dozele cumulative mai mari de CPA în monoterapie (tabelul 1).

Tabelul 1 Incidența, riscul relativ și riscul relativ ajustat de apariție a meningiomului, în funcție de expunerea la acetatul de ciproteronă – studiul lui Weill et al (2019).

	Pacienți-an	Cazuri	Incidența la 100 000 pacienți-an	RR [IÎ 95 %]	RRa [IÎ 95 %] ^(a)
Exp. redusă (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Expuși (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
În funcție de doza cumulativă					
[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 și peste	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Ajustat în funcție de vârstă ca variabilă dependentă de timp și estrogen la includere

RRa de 6,6 (IÎ 95 %: 4,0-11,1) este comparabil cu rezultatele celor 2 studii observaționale anterioare realizate de Gil et al. [IRRa 11,4 (IÎ 95 %: 4,3-30,8)] și de Cea-Soriano et al. (RRa 6,30; IÎ: 1,37-28,94). Studiul lui Weill et al. este primul studiu cu o putere statistică suficientă pentru a stratifica expunerea pe baza dozei cumulative. Analiza stratificată a demonstrat că cel mai mare risc apare la doze cumulative > 60 g CPA, ceea ce reprezintă un tratament cu CPA pe durata a 5 ani cu 50 mg/zi timp de 20 de zile pe lună. Au fost însă măsurate riscuri crescute și după doze cumulative cuprinse între 12 și 36 g, precum și după doze cumulative cuprinse între 36 și 60 g CPA. Întrucât autorii au realizat stratificarea doar pe baza dozelor cumulative, nu și în funcție de durata tratamentului, nu se pot formula concluzii cu privire la perioada de expunere după care se poate dezvolta meningiomul.

Analiza cazurilor ulterioare punerii pe piață confirmă că, în majoritatea cazurilor raportate, ciproterona a fost utilizată mai mult de 5 ani și în doze zilnice de 50 mg și mai mari. Au fost identificate însă și o serie de cazuri asociate cu o expunere relativ scurtă (n=47), dintre care 4 cazuri au fost suficient de bine documentate și au permis să se stabilească o asociere între utilizarea pe termen scurt a dozelor zilnice mari de ciproteronă și dezvoltarea meningiomului.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a considerat că aceste rezultate (risc mai mare asociat cu dozele cumulative mai mari, fără a fi limitat la utilizarea de lungă durată) trebuie să se regăsească în informațiile referitoare la medicamentele care conțin ciproteronă. Tratamentul cu doze mari de ciproteronă trebuie restricționat la doza minimă eficientă și, în cazul medicamentelor autorizate pentru semnele severe de androgenizare la femei, la situațiile în care alte opțiuni de tratament nu sunt disponibile sau nu sunt eficiente.

Medicamentele care conțin ciproteronă în doze mari (50 mg, 100 mg și 300 mg/3 ml) sunt autorizate și pentru reducerea deviațiilor sexuale la bărbații adulți. Având în vedere gravitatea acestei afecțiuni, necesitatea unui tratament adecvat și faptul că meningioamele sunt, în general, de natură benignă și incidența lor rămâne scăzută, raportul beneficiu-risc al acestei indicații rămâne favorabil, cu condiția ca alte intervenții să fie considerate inadecvate.

În cazul indicației carcinom de prostată, mortalitatea este ridicată și CPA împiedică progresia bolii. Prin urmare, beneficiile CPA în tratamentul antiandrogenic al cancerului de prostată inoperabil continuă să depășească riscul de apariție a meningioamelor, iar raportul beneficiu-risc în această indicație rămâne favorabil.

Nu a fost identificată literatură științifică de specialitate care să indice o legătură specifică între utilizarea medicamentelor combinate care conțin doze mici de ciproteronă și apariția meningiomului. Nici analiza cazurilor raportate spontan nu oferă dovezi ale unei asocieri cauzale. Extrapolarea riscului observat la femeile care au utilizat 50 mg și 100 mg CPA la medicamentele combinate care conțin doze mici de CPA indică faptul că durata teoretică de utilizare pentru a atinge pragul ipotetic al dozei cumulative de 12 g CPA ar trebui să fie mai mare de 20 de ani în cazul medicamentelor care conțin ciproteronă 2 mg (23,8 ani pe baza unei expuneri lunare la 42 mg de CPA) și de două ori mai lungă pentru medicamentele care conțin ciproteronă 1 mg. Având în vedere indicațiile acestor medicamente, utilizarea de lungă durată timp de mai multe decenii este puțin probabilă.

Cu toate că nu a fost descrisă în mod specific o creștere a riscului în asocieră cu utilizarea medicamentelor combinate care conțin doze mici de ciproteronă, s-a reținut faptul că în unele situații pacienții pot prezenta expunere atât la medicamente cu doză mică, cât și la medicamente cu doză mare. Întrucât riscul crește odată cu creșterea dozei cumulative, informațiile referitoare la medicamentele combinate care conțin doze mici trebuie să reflecte cunoștințele actuale cu privire la această problemă, iar utilizarea medicamentelor care conțin doze mici trebuie contraindicată la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.

Având în vedere rezultatele studiului lui Weill care demonstrează că, în Franța, în 30 % din cazurile de meningiom pacienții au continuat sau au reluat CPA după ce au fost tratați pentru meningiom, profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se reamintească contraindicațiile existente și să li se transmită informații despre noile restricții privind utilizarea ciproteronei, prin distribuirea unei comunicări directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (DHPC) care să fie diseminată în comun de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din fiecare stat membru.

PRAC a analizat necesitatea unor studii suplimentare privind riscul de apariție a meningiomului asociat cu utilizarea ciproteronei. Având în vedere că riscul absolut de apariție a meningiomului în asocieră cu dozele mari de CPA în monoterapie este scăzut, nu este de așteptat ca un studiu observațional suplimentar să obțină informații noi semnificative care să caracterizeze suplimentar riscul de apariție a meningioamelor într-un interval de timp acceptabil. Cu toate acestea, PRAC a considerat că sunt necesare activități de farmacovigilență suplimentare pentru a evalua gradul de sensibilizare a medicilor și nivelul de cunoaștere de către aceștia a informațiilor incluse în RCP și în DHPC privind riscul de apariție a meningiomului; prin urmare, a recomandat ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să realizeze în comun o anchetă transversală de tip observațional pentru a evalua gradul de sensibilizare a profesioniștilor din domeniul sănătății și nivelul de cunoaștere a acestui risc.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin ciproteronă.
- PRAC a evaluat datele disponibile privind riscul de apariție a meningiomului în asociere cu ciproterona, în special studiile epidemiologice, printre care studiul autorității franceze a asigurărilor de sănătate (CNAM), raportările de cazuri ulterioare punerii pe piață și datele transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.
- PRAC a concluzionat din aceste date că, deși riscul absolut de apariție a meningiomului în asociere cu utilizarea ciproteronei rămâne scăzut, riscul crește odată cu creșterea dozelor cumulative de ciproteronă. PRAC a remarcat că cele mai multe cazuri apar după expunerea prelungită la doze mari de ciproteronă, dar au fost identificate cazuri de meningiom și după expunerea de scurtă durată la doze mari.
- Prin urmare, PRAC a recomandat ca, în toate indicațiile, cu excepția carcinomului de prostată, tratamentul cu ciproteronă să fie limitat la situațiile în care nu sunt disponibile tratamente alternative sau acestea sunt considerate inadecvate și să se utilizeze cea mai mică doză eficace posibilă.
- De asemenea, PRAC a remarcat că, deși datele disponibile nu indică un risc crescut de apariție a meningiomului în asociere cu medicamentele combinate cu doză mică, care conțin 2 mg sau mai puțin de ciproteronă, aceste medicamente sunt deseori utilizate după sau concomitent cu tratamentul cu medicamente care conțin doze mai mari de ciproteronă. Deoarece riscul crește odată cu creșterea dozelor cumulative de ciproteronă, comitetul a recomandat ca și medicamentele combinate cu doză mică să fie contraindicate la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.
- Comitetul a recomandat și alte actualizări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin ciproteronă pentru a reflecta cunoștințele actuale despre riscul de apariție a meningiomului.
- Comitetul a recomandat ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să realizeze în comun o anchetă transversală de tip observațional pentru a evalua gradul de sensibilizare a profesioniștilor din domeniul sănătății și nivelul de cunoaștere a acestui risc.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin ciproteronă rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor descrise mai sus.

Va fi distribuită o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății pentru a-i informa despre recomandările actualizate.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ciproteronă.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

De asemenea, CMDh este de acord cu conținutul DHPC astfel cum a fost propus de PRAC și a adoptat o variantă modificată a planului de comunicare pentru a clarifica faptul că cerința de diseminare a DHPC se aplică doar deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor care conțin ciproteronă.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ciproteronă rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor descrise mai sus.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ciproteronă.