

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Cyproteron är ett syntetiskt progesteronderivat med antiandrogena egenskaper.

Cyproteron finns för monoterapi i doser om 10 mg, 50 mg och 100 mg för oral administrering, samt 300 mg/3 ml som depotläkemedel.

De godkända indikationerna för cyproteroninnehållande läkemedel varierar mellan olika styrkor och olika länder där läkemedlen är godkända. Cyproteronläkemedel med styrkan 10 mg eller 50 mg är främst godkända för behandling av androgenisering hos kvinnor, medan beredningar med 50 mg, 100 mg eller 300 mg/3 ml är godkända för minskning av sexualdriften hos män med sexuella avvikelser samt för prostatacancer.

Cyproteron är också godkänt för användning i låg dos (1–2 mg) i kombination med antingen etinylestradiol (35 mikrogram) eller estradiolvalerat (1–2 mg). Dessa läkemedel är avsedda för måttlig till svår akne relaterad till androgenkänslighet (cyproteronacetat 2 mg/etinylestradiol 35 mikrogram), för användning som hormonellt preventivmedel (cyproteronacetat 1–2 mg/estradiolvalerat 1–2 mg) samt för hormonersättningsbehandling (cyproteronacetat 1 mg/estradiolvalerat 2 mg).

Meningiom är en sällsynt hjärntumör som utvecklas i hjärn- och ryggmärgshinnorna. De allra flesta är godartade. De förekommer intrakraniellt (90 procent) och intraspinalt (10 procent). Incidensen av meningiom ökar med åldern, med en medianålder vid diagnos på 65 år. Den årliga åldersstandardiserade incidensen i Europa varierar mellan 3,71 och 6,85 per 100 000 personer hos kvinnor och mellan 1,8 och 3,01 hos män (svenska nationella cancerregistret), vilket ger en kvot kvinnor:män på 2:1. Även om de flesta meningiom växer långsamt under många år och inte ger symtom hos 75 procent av patienterna, kan deras placering i kraniet leda till symtom på grund av trycket på närliggande vävnader.

Sambandet mellan cyproteronacetat (CPA) i hög dos (50 mg/dag) och meningiom beskrevs först i en fallserie publicerad av Froelich et al. 2008¹ hos 9 kvinnliga patienter med meningiom som behandlats med CPA 50 mg/dag i 10–20 år. Information från systemet för spontanrapportering ledde också till hypotesen att risken för meningiom är högre hos patienter som behandlas med 25 mg/dag eller mer. Dessa data utvärderades år 2009 av CHMP:s tidigare arbetsgrupp för biverkningsbevakning (Pharmacovigilance Working Party [PhVWP]), som drog slutsatsen att administrering av CPA i doser på 25 mg eller mer under en längre tid (dvs. flera år) kunde ha ett orsakssamband med utveckling av (multipla) meningiom, medan det finns betydligt svagare evidens för ett sådant samband vid doser på 2 mg eller mindre. I produktinformationen för CPA 10 mg, 25 mg, 100 mg eller mer beskrivs detta samband (avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8 i produktresumén). [[Protokoll från PhVWP november 2009](#)]

Nyligen genomfördes en fransk farmakoepidemiologisk studie av Weill et al. för bedömning av antalet fall av meningiom i Frankrike som kunde tillskrivas långtidsexponering för CPA 50 mg och 100 mg hos kvinnor mellan åren 2007 och 2015², baserat på den franska sjukförsäkringen (CNAM). I en annan översyn utförd av den franska läkemedelsmyndigheten ANSM undersöktes fall av meningiom i Frankrike där man hade använt CPA.

Den 2 juli 2019 inledde ANSM ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansdata, och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för cyproteroninnehållande läkemedel samt att utfärda

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. (juni 2019). 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

en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Risken för meningiom vid användning av CPA är känd och har sedan den förra granskningen, utförd av PhVWP, beskrivits i produktinformationen för CPA. Data som har blivit tillgängliga efter den förra granskningen bekräftar slutsatsen att utveckling av (multipla) meningiom har rapporterats vid långtidsanvändning (år) av cyproteronacetat i doser på 25 mg/dag och mer. Data visar även att den absoluta risken för meningiom orsakade av CPA är fortsatt låg.

I Weills studie visas även att risken för meningiom hos kvinnor ökar med ökande kumulativa doser av enbart CPA (tabell 1).

Tabell 1. Incidens, relativ risk och justerad riskkvot för meningiom, indelat efter exponering för cyproteronacetat – studie av Weill et al. (2019).

	Patientår	Fall	Incidens per 100 000 patientår	RR [95 % KI]	HRa [95 % KI] (a)
Något exponerad (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.värde	Ref.värde
Exponerad (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Per kumulativ dos					
[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 eller mer	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Justerad baserat på ålder som tidsberoende variabel och östrogen vid inklusion.

Justerad HR för 6,6 (95 % KI: 4,0-11,1) är jämförbar med resultaten från de två tidigare observationsstudierna utförda av Gil et al., (justerad IRR 11,4 (95 % KI 4,3-30,8)) och Cea-Soriano et al. (justerad OR 6,30; KI: 1,37-28,94). Weills studie är den första med tillräcklig statistisk styrka för stratifiering av exponeringen efter kumulativ dos. Den stratifierade analysen visade den högsta riskökningen vid kumulativa doser på >60 g CPA, vilket motsvarar 5 års behandling med CPA vid dosen 50 mg/dag i 20 dagar per månad. Ökad risk uppmättes emellertid även efter kumulativa doser på 12–36 g och efter kumulativa doser på 36–60 g CPA. Eftersom författarna endast stratifierade efter kumulativa doser och inte efter behandlingsduration, kan inga slutsatser dras om hur lång tid det går mellan exponering och utveckling av meningiom.

Analysen av fall som inträffat efter godkännande för försäljning bekräftar att cyproteron i merparten av de rapporterade fallen hade använts i mer än 5 år och i dagliga doser om 50 mg eller mer. Ett antal fall identifierades dock där exponeringstiden varit relativt kort (n = 47) och i synnerhet fyra fall var tillräckligt väldokumenterade för att ett samband mellan korttidsanvändning av dagliga doser cyproteron och utveckling av meningiom skulle kunna fastställas.

Med tanke på ovanstående ansåg PRAC att dessa resultat (högre risk vid högre kumulativa doser, ej enbart vid långtidsanvändning) måste beskrivas i produktinformationen för läkemedel som innehåller cyproteron. Behandling med höga doser cyproteron ska begränsas till lägsta effektiva dos. Om läkemedlet är godkänt vid allvarliga tecken på androgenisering hos kvinnor ska det även begränsas till de fall där andra behandlingsalternativ saknas eller inte har effekt.

Cyproteroninnehållande läkemedel är också godkända i höga doser (50 mg, 100 mg och 300 mg/3 ml) för att behandla sexuella avvikelser hos vuxna män. Med tanke på tillståndets svårighetsgrad, behovet av adekvat behandling och det faktum att meningiom i regel är godartade och incidensen är fortsatt låg, är nytta-riskförhållandet för denna indikation fortsatt gynnsamt under förutsättning att andra behandlingsformer anses olämpliga.

För indikationen prostatacancer är mortaliteten hög och sjukdomsprogression kan förhindras med CPA. Nyttan med CPA som antiandrogen behandling vid prostatacancer som inte kan avlägsnas kirurgiskt överstiger därför fortfarande risken för meningiom och nytta-riskförhållandet för denna indikation är fortsatt gynnsamt.

Det finns ingen vetenskaplig litteratur som specifikt beskriver ett samband mellan kombinationsbehandling med lågdoscyproteron och meningiom. Analysen av spontanrapporterade fall visar inte heller på något orsakssamband. Extrapolering av risken för kvinnor som använde 50 mg och 100 mg till läkemedel med låg CPA-dos visar att för läkemedel som innehåller 2 mg cyproteron skulle den teoretiska användningstiden för att nå det hypotetiska tröskelvärde för en kumulativ CPA-dos på 12 g vara över 20 år (23,8 år vid en CPA-exponering på 42 mg i månaden), och dubbelt så lång för läkemedel som innehåller 1 mg cyproteron. Med tanke på indikationerna för att använda dessa läkemedel är långtidsanvändning under flera årtionden osannolik.

Ingen ökad risk har beskrivits specifikt vid kombinationsbehandling med lågdoscyproteron, men man har noterat att det finns situationer där patienter kan ha exponerats för läkemedel med både höga och låga doser. Eftersom risken ökar med ökande kumulativ dos ska produktinformationen för lågdoskombinationerna innehålla aktuella kunskaper om detta problem och användning av lågdosprodukter ska vara kontraindicerad för patienter som har eller har haft meningiom.

Mot bakgrund av resultaten av Weill-studien, som visar att patienter i Frankrike som hade behandlats för meningiom i 30 procent av fallen fortsatte med eller återupptog behandling med CPA efter meningiombehandlingen, ska hälso- och sjukvårdspersonal påminnas om gällande kontraindikation och om de nya restriktionerna för användning av cyproteron via ett direktadresserat informationsbrev (DHPC) som ska skickas gemensamt av alla innehavare av godkännande för försäljning i varje medlemsstat.

PRAC övervägde behovet av ytterligare studier av risken för meningiom i samband med cyproteronbehandling. Med tanke på den låga absoluta risken för meningiom vid behandling med enbart CPA i höga doser förväntas inte ytterligare en observationsstudie ge någon signifikant ny information som inom rimlig tid skulle klargöra risken för meningiom. PRAC ansåg vidare att det behövs fler åtgärder för säkerhetsövervakning för att bedöma läkarnas medvetenhet och kunskaper om den information som ges i produktresumé och DHPC-brev om risken för meningiom, och rekommenderade därför att innehavarna av godkännande för försäljning genomför en gemensam observationsstudie av ett representativt urval för att bedöma hälso- och sjukvårdspersonals medvetenhet och kunskaper om denna risk.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för cyproteroninnehållande läkemedel.
- PRAC granskade tillgängliga data om risken för meningiom vid användning av cyproteron, i synnerhet de epidemiologiska studierna såsom den franska sjukförsäkringsstudien, rapporter efter godkännandet för försäljning samt data inlämnade av innehavarna av godkännande för försäljning.

- Från dessa data drog PRAC slutsatsen att den absoluta risken för meningiom vid cyproteronbehandling är låg, men att risken ökar med ökande kumulativa doser av cyproteron. PRAC noterade att de flesta fall inträffat efter långvarig exponering för höga cyproterondoser, men att fall av meningiom även upptäckts efter korttidsexponering för höga doser.
- PRAC rekommenderade därför att cyproteron ska begränsas till situationer där alternativa behandlingar saknas eller inte är lämpliga, samt att lägsta möjliga dos som ger effekt ska användas, och att detta ska gälla för samtliga indikationer utom prostatacancer.
- PRAC noterade också att tillgängliga data inte tyder på ökad risk för meningiom vid användning av kombinationsläkemedel med låg dos cyproteron, dvs. 2 mg eller mindre, men att dessa läkemedel ofta används samtidigt som eller efter behandling med högdoscyproteron. Med tanke på att risken ökar med ökande kumulativa doser av cyproteron rekommenderade kommittén att kombinationsläkemedel med låg dos även ska vara kontraindicerade för patienter som har eller har haft meningiom.
- Kommittén rekommenderade dessutom andra uppdateringar av produktinformationen för cyproteroninnehållande läkemedel, som beskriver dagens kunskaper om risken för meningiom.
- Kommittén rekommenderade att innehavarna av godkännande för försäljning genomför en gemensam observationsstudie av ett representativt urval för att bedöma läkarnas medvetenhet och kunskaper om denna risk.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för cyproteroninnehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt förutsatt att ovanstående ändringar görs i produktinformationen.

Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC) kommer att skickas ut med information om de uppdaterade rekommendationerna.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av cyproteroninnehållande läkemedel ändras.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CMD(h) samtyckte också till det innehåll i DHPC-brevet som föreslogs av PRAC och antog en ändrad version av kommunikationsplanen som klargör att kravet att skicka ut DHPC-brev endast gäller innehavare av godkännande för försäljning av cyproteroninnehållande läkemedel.

Övergripande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för cyproteroninnehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt under förutsättning att ovan beskrivna ändringar görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av cyproteroninnehållande läkemedel.