

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

Ципротерон е синтетично производно на прогестерон, притежаващо антиандрогенни свойства.

При монотерапия се предлага ципротерон ацетат в дози от 10, 50 и 100 mg за перорално приложение и от 300 mg/3 ml в депо лекарствена форма.

Одобрените показания за продукти, съдържащи ципротерон, се различават по различните концентрации и между различните държави, в които тези продукти са разрешени. Продуктите, съдържащи ципротерон в количества от 10 mg и 50 mg, са разрешени главно за признаци на андрогенизация при жени, а лекарствените форми с дози от 50 mg, 100 mg и 300 mg/3 ml са разрешени за намаляване на нагона при сексуални отклонения при мъже и при карцином на простатата.

Ципротерон е разрешен също за употреба в ниска доза (1–2 mg) в комбинация с етинилестрадиол (35 mcg) или естрадиол валерат (1–2 mg). Тези продукти са показани за умерено до тежко акне, свързано с андрогенна чувствителност (ципротерон ацетат 2 mg/етинилестрадиол 35 mcg), хормонална контрацепция (ципротерон ацетат 1–2 mg/естрадиол валерат 1–2 mg) и хормонозаместителна терапия (ципротерон ацетат 1 mg/естрадиол валерат 2 mg).

Менингиомът е рядък вид мозъчен тумор, който се формира от менингите. Огромното мнозинство от тях се считат за доброкачествени. Те възникват в интракраниални (90 %) или интраспинални (10 %) местоположения. Заболеваемостта от менингиоми нараства с възрастта, като средната възраст на диагностициране е 65 години. Европейските ежегодни IR, стандартизирани за отделните възрасти, варират от 3,71 до 6,85 на 100 000 души при жените и от 1,8 до 3,01 при мъжете (Шведски национален регистър на раковите заболявания), като посочват съотношението жени:мъже 2:1. Въпреки че повечето менингиоми се развиват бавно в продължение на много години безсимптомно при 75 % от пациентите, тяхното интракраниално местоположение може да доведе до симптоми, дължащи се на притискане към съседни тъкани.

Взаимовръзката на висока доза (50 mg/ден) ципротерон ацетат (CPA) с менингиома е описана за пръв път в поредица от случаи, публикувана от Froelich et al. през 2008 г.¹, за 9 пациенти от женски пол с менингиоми, лекувани със CPA 50 mg/ден в продължение на 10 до 20 години. Освен това информация от системата за спонтанно докладване изведе на преден план хипотезата за повишен риск от менингиома при пациенти, лекувани с дози от 25 mg на ден и по-високи. Предишната работна група за фармакологична бдителност (PhVWP) на CHMP извърши оценка на тези данни през 2009 г. и стигна до заключението, че прилагането на CPA в дози от 25 mg и по-високи за дълъг период от време (напр. години) може като минимум да бъде евентуално причинно-следствено свързано с появата на (множество) менингиоми, като има съществено по-малко доказателства за такава връзка с фармацевтични форми от 2 mg или по-малко. Тази връзка е включена в продуктовата информация (ИП) за CPA 10, 25, 100 mg или повече (точки 4.3, 4.4, 4.8 от КХП). [[Протокол на PhWP, ноември 2009 г.](#)]

Наскоро е проведено френско фармакоепидемиологично проучване от Weill et al за оценка на броя на случаите на менингиома във Франция, които се приписват на продължителна експозиция при жени на CPA от 50 и 100 mg между 2007 г. и 2015 г.², базирано на Френското здравно осигуряване (CNAM). Френската агенция ANSM направи допълнителен преглед на случаите на менингиома във Франция, в който е докладвано за използването на CPA.

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P и др. Стимулира ли ципротерон ацетат развитието на множествени менингиоми? Endocrine Abstracts. 2008 г.; 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

На 2 юли 2019 г. ANSM образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи ципротерон, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Рискът от менингиоми, свързани с използването на CPA, е признат и е отразен в продуктовата информация за продукта CPA от предишния преглед, извършен от PhVWP. Данните, които са станали известни след предишното преразглеждане, потвърждават заключението, че наличието на (множествени) менингиоми е докладвано във връзка с по-дълготрайно използване (години) на ципротерон ацетат в дози от 25 mg/ден и по-високи. Данните показват също така, че абсолютният риск от менингиоми с използване на CPA остава малък.

Проучването на Weill добавя към тези заключения, че при жените рискът от менингиома се увеличава при по-високи кумулативни дози само от CPA (таблица 1).

Таблица 1 Заболеваемост, относителен риск и коригиран коефициент на риск за менингиома, от експозиция на ципротерон ацетат – проучване на Weill et al (2019 г.).

	ЧГ (човека/год.)	Случаи	Заболеваемост т на 100 000 ЧГ	RR [95%ДИ]	HRa [95%ДИ] ^(a)
Слабо изл. (< 3 г)	439,949	20	4.5	Реф.	Реф.
Изложени (> = 3 г)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
С кумулативна доза					
[3 г; 6 г]	53,744	2	3.7	0.8 [0.2–3.5]	1.1 [0.3–4.9]
[6 г; 12 г]	79,202	6	7.6	1.7 [0.7–4.1]	2.2 [0.9–5.6]
[12 г; 36 г]	115,594	30	26.0	5.7 [3.2–10.1]	6.4 [3.6–11.5]
[36 г; 60 г]	29,390	16	54.4	12.0 [6.2–23.1]	11.3 [5.8–22.2]
60 г и повече	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Коригирано въз основа на възрастта като зависи от времето променлива и естроген в началото на проучването

aHR от 6,6 (95% ДИ: 4,0–11,1) е съпоставим с резултатите от двете предишни обсервационни проучвания на Gil et al (aIRR 11,4 (95% ДИ 4,3-30,8)) и Cea-Soriano et al. (aOR 6,30; ДИ: 1,37–28,94). Проучването на Weill et al е първото проучване с достатъчна статистическа сила за стратифициране на експозицията върху кумулативната доза. Стратифицираният анализ показва най-голямото увеличение на риска за кумулативни дози от > 60 г CPA, което представлява лечение със CPA в продължение на 5 години от 50 mg/ден в продължение на 20 дни месечно. Въпреки това се измерват и увеличени рискове след кумулативни дози от 12 до 36 г и след кумулативни дози от 36 до 60 г CPA. Тъй като авторите са стратифицирали само кумулативните дози, но не и продължителността на лечението, не могат да се правят заключения за периода на експозиция, след който може да се развие менингиом.

Анализът на случаите след пускането на пазара потвърждава, че в повечето докладвани случаи ципротерон е прилаган повече от 5 години и в дневни дози от 50 mg и по-високи. Въпреки това са установени редица случаи с относително кратка експозиция (n = 47), а конкретно 4 случая са достатъчно добре документирани и са дали възможност за създаването на връзка между краткосрочното използване на високи дневни дози ципротерон и развитието на менингиом.

С оглед на горепосоченото PRAC счита, че тези констатации (по-висок риск при по-високи кумулативни дози, които не се ограничават до използването в дългосрочен план) трябва да бъдат отразени в продуктовата информация на продуктите, съдържащи ципротерон. Лечението с висока доза ципротерон следва да бъде ограничено до най-ниската ефективна доза, а в случай на продукти, които са получили разрешение за тежки признаци на андрогенизация при жени — до момента, в който други възможности за лечение не са на разположение или не са ефективни.

Продуктите, съдържащи ципротерон, са разрешени също във високи дози (50 mg, 100 mg и 300 mg/3ml) за намаляване на сексуалните отклонения при възрастни мъже. С оглед на сериозността на това състояние, необходимостта от подходящо лечение, както и фактът, че менингиомите като цяло са с доброкачествен характер и заболяемостта от тях продължава да е малка, съотношението полза/риск от това показание остава благоприятно, при условие че други интервенции се считат за неподходящи.

При показание за карцином на простатата смъртността е висока, а прогресията на заболяването се предотвратява от CPA. Поради това ползите от CPA в антиандрогенно лечение при неподлежащ на операция рак на простатата продължават да са по-големи от риска от менингиоми и съотношението полза/риск при това показание остава благоприятно.

Не е установена научна литература, в която специално да се свързва употребата на комбинирани продукти, съдържащи ниска доза ципротерон, с менингиом. Анализът на спонтанно докладваните случаи също не предоставя доказателства за наличието на причинно-следствена връзка. Екстраполирането на риска, наблюдаван при жените, които са използвали CPA от 50 mg и 100 mg, към нискодозовите комбинирани CPA продукти, показва, че за продукти, съдържащи 2 mg ципротерон, теоретичната продължителност на употребата за достигане на хипотетичната прагова стойност на кумулативна доза от 12 g би била повече от 20 години (23,8 години въз основа на месечната експозиция на CPA от 42 mg) и два пъти повече за продуктите, съдържащи 1 mg ципротерон. Като се имат предвид показателите за тези продукти, използването в дългосрочен план в продължение на няколко десетилетия е малко вероятно.

Въпреки че не е описан повишен риск специално във връзка с използването на нискодозови комбинирани продукти с ципротерон, следва да се отбележи, че има ситуации, при които пациентите могат да имат експозиция на продукти както с висока, така и с ниска доза. Тъй като рискът се увеличава с увеличаване на кумулативната доза, продуктовата информация за комбинирани продукти с ниска доза следва да отразява актуалните познания по този въпрос и употребата на продукти с ниска доза да бъде противопоказана при пациенти с предишен или съществуващ менингиом.

С оглед на констатациите от проучването на Weill, които показват, че в 30 % от случаите на менингиом във Франция, пациентите са продължили или са възобновили CPA, след като са били лекувани за менингиом, на медицинските специалисти следва да бъде напоменено за съществуващото противопоказание и трябва да са информирани за новите ограничения в употреба на ципротерон чрез разпространението на директно съобщение за здравните специалисти (DHPC), което да се разпространява съвместно от притежателите на разрешения за употреба във всяка държава членка.

PRAC разгледа необходимостта от допълнителни проучвания относно риска от менингиом във връзка с употребата на ципротерон. Като се има предвид ниският абсолютен риск от менингиоми с високи дози само от CPA, не се очаква допълнително обсервационно проучване да получи значителна нова информация, която допълнително да характеризира риска от менингиом в приемлив срок. Въпреки това PRAC счита, че са необходими допълнителни дейности по фармакологична бдителност, за да се направи оценка на осведомеността и нивото на познаване от лекарите на информацията, включена в КХП и DHPC по отношение на риска от менингиом, и

поради това препоръчва на притежателите на разрешение за употреба да проведат съвместно наблюдателно проучване с напречен срез с цел оценка на осведомеността на медицинските специалисти и степента на запознатост с този риск.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за продуктите, съдържащи ципротерон.
- PRAC преразгледа наличните данни за риск от менингиом, свързан с ципротерон, по-специално епидемиологичните проучвания, включително на Френското здравно осигуряване (CNAM), докладите за случаи след пускането на пазара и данните, представени от притежателите на разрешения за употреба.
- Въз основа на данните PRAC заключава, че макар че абсолютният риск от менингиом, свързан с употребата на ципротерон, остава нисък, рискът се увеличава с нарастващи кумулативни дози от ципротерон. PRAC отбелязва, че повечето случаи се случват след продължителна експозиция на високи дози ципротерон, но също така са установени случаи на менингиома след краткосрочна експозиция на високи дози.
- Следователно PRAC препоръчва при всички показания, освен при карцином на простатата, лечението с ципротерон да бъде ограничено до случаи, при които алтернативни лечения не са налични или се считат за неподходящи, както и че следва да се използва най-ниската възможна ефективна доза.
- PRAC също така отбелязва, че въпреки че наличните данни не показват повишен риск от менингиом във връзка с продукти с ниска доза, съдържащи 2 mg или по-малко ципротерон, тези продукти често се използват след лечение с продукти с ципротерон с по-висока доза или едновременно с други продукти. Като се има предвид, че рискът се увеличава с нарастващи кумулативни дози ципротерон, Комитетът препоръчва комбинираните продукти с ниска доза да бъдат противопоказани също така при пациенти с менингиом или с анамнеза на менингиом.
- Освен това Комитетът препоръчва други актуализации на продуктовата информация за продуктите, съдържащи ципротерон, които да отразяват текущите познания относно риска от менингиом.
- Комитетът препоръчва на притежателите на разрешения за употреба да провеждат съвместно наблюдателно проучване с напречен срез, за да се оцени осведомеността на медицинските специалисти и степента на познаване на този риск.

С оглед на изложеното по-горе PRAC достига до заключение, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи ципротерон, остава положително, при условие че се изпълнят промените в продуктовата информация, описани по-горе.

За информиране на медицинските специалисти за актуализирани препоръки ще се разпространи DHPC.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба за продуктите, съдържащи ципротерон.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

CMDh се съгласява със съдържанието на DHPC, предложено от PRAC, и приема изменена версия на комуникационния план за поясняване, че изискването за разпространение на DHPC се прилага само за притежатели на разрешения за употреба за продукти, съдържащи само ципротерон.

Общо заключение

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на продукти, съдържащи ципротерон, остава положително, при условие че се изпълнят измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това CMDh препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон.