

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Cyproteron je syntetický derivát progesteronu s antiandrogenními vlastnostmi.ob

Pro monoterapii je cyproteron acetát k dispozici v dávkách 10, 50 a 100 mg k ústnímu podání a 300 mg / 3 ml v depotní formě.

Schválené indikace léčivých přípravků obsahujících cyproteron se liší v závislosti na jejich síle a také v jednotlivých zemích, v nichž jsou tyto přípravky registrovány. Přípravky s obsahem cyproteronu o síle 10 mg a 50 mg jsou schváleny k použití zejména při známkách androgenizace u žen, zatímco přípravky o síle 50 mg, 100 mg a 300 mg/3 ml jsou schváleny pro použití k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů a k léčbě karcinomu prostaty.

Cyproteron je rovněž schválen k použití v nízké dávce (1–2 mg) v kombinaci buď s ethinylestradiolem (35 µg), nebo s estradiol valerátem (1–2 mg). Tyto léčivé přípravky jsou indikovány k použití při středně závažném až závažném akné v souvislosti s citlivostí na androgeny (cyproteron acetát 2 mg / ethinylestradiol 35 µg), jako hormonální antikoncepce (cyproteron acetát 1–2 mg / estradiol valerát 1–2 mg) a při hormonální substituční terapii (cyproteron acetát 1 mg / estradiol valerát 2 mg).

Meningeom je vzácný mozkový nádor, který vyrůstá z obalů mozku. V naprosté většině případů je považován za benigní. Tyto nádory vznikají v intrakraniální (90 %) nebo intraspinální (10 %) oblasti. Výskyt meningeomů narůstá s věkem, přičemž průměrný věk jejich diagnózy je 65 let. Věkově standardizovaný průměrný roční výskyt v Evropě se pohybuje v rozmezí 3,71–6,85 na 100 000 osob u žen a 1,8–3,01 u mužů (podle Švédského národního registru rakoviny), což ukazuje na poměr ženy:muži odpovídající 2:1. Ačkoli meningeomy u 75 % pacientů většinou rostou pomalu v průběhu řady let, aniž by pacienti pociťovali příznaky onemocnění, jejich výskyt v nitrolebeční oblasti může vést k subjektivním příznakům způsobeným tlakem na okolní tkáň.

Spojitosť mezi vysokou dávkou cyproteron acetátu (50 mg na den) a meningeomem byla poprvé popsána v sérii kazuistik publikované Froelichem a kol. v roce 2008¹, která se zabývala 9 pacientkami s meningeomem léčenými cyproteron acetátem v dávce 50 mg na den po dobu 10 až 20 let. Kromě toho informace ze systému spontánních hlášení vedly k hypotéze ohledně zvýšeného rizika výskytu meningeomu u pacientů léčených dávkou 25 mg na den či vyšší. Bývalá Pracovní skupina výboru CHMP pro farmakovigilanci (PhVWP) tyto údaje v roce 2009 vyhodnotila a dospěla k závěru, že dlouhodobé (tj. několikaleté) podávání cyproteron acetátu v dávkách 25 mg a vyšších by mohlo mít přinejmenším potenciální příčinnou souvislost s výskytem (vícečetných) meningeomů, přičemž existuje podstatně méně důkazů o tom, že by taková spojitost mohla platit u lékových forem obsahujících 2 mg a méně. Uvedená souvislost je zahrnuta v informacích o přípravku pro léčivé přípravky s obsahem 10, 25, 100 a více mg cyproteron acetátu (body 4.3, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku). [[Zápis z jednání Pracovní skupiny pro farmakovigilanci \(PhVWP\) z listopadu 2009](#)]

V nedávné době byla ve Francii pod vedením Weilla a kol. provedena farmakoepidemiologická studie, jejímž cílem bylo provést odhad počtu případů meningeomu ve Francii mezi lety 2007 a 2015, které by bylo možné přisoudit dlouhodobé expozici cyproteron acetátu v dávkách 50 a 100 mg u žen². Tato studie vycházela z údajů francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM). Další přezkum provedla francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM), která hodnotila případy meningeomu ve Francii, při nichž bylo hlášeno použití cyproteron acetátu.

¹ Froelich, S., Dali-Youcef, N., Boyer, P. a kol. Přispívá cyproteron acetát ke vzniku vícečetných meningeomů? Endocrine Abstracts. 2008; 16: s. 158.

² Weill, A. a kol. (červen 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paříž: ANSM.

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

Proto agentura ANSM dne 2. července 2019 zahájila na základě farmakovigilančních údajů přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Riziko výskytu meningeomu při užívání cyproteron acetátu bylo uznáno a uvádí se v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát již od předchozího přezkumu Pracovní skupiny pro farmakovigilanci. Údaje, které jsou k dispozici od předchozího přezkumu, potvrzují závěr, že výskyt (vícečetných) meningeomů byl hlášen v souvislosti s dlouhodobým (několikaletým) užíváním cyproteron acetátu v dávkách 25 mg na den a vyšších. Údaje rovněž ukazují, že absolutní riziko výskytu meningeomu při užívání cyproteron acetátu zůstává nízké.

Studie provedená Weillem a kol. doplnila poznatek, že u žen se riziko výskytu meningeomu zvyšuje pouze při vyšších kumulativních dávkách samotného cyproteron acetátu (tabulka 1).

Tabulka 1 Incidence, relativní riziko (RR) a upravený poměr rizik (HRa) pro meningeom v důsledku expozice cyproteron acetátu – studie provedená Weillem a kol. (2019).

	Osob za rok	Případy	Incidence na 100 000 osob za rok	RR [95% CI]	HRa [95% CI] ^(a)
Mírná expozice (< 3 g)	439,949	20	4.5	Odkaz	Odkaz
Expozice (≥ 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Kumulativní dávka					
[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 a více	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Upraveno na základě věku coby časově závislé proměnné a na základě estrogenu při zařazení.

Upravený poměr rizik 6,6 (95% CI: 4,0–11,1) je srovnatelný s výsledky dvou předchozích observačních studií provedených Gilem a kol. (upravená míra incidence (IRR) 11,4 (95% CI: 4,3–30,8)) a Cea-Sorianovou a kol. (poměr šancí (OR) 6,30; CI: 1,37–28,94). Studie provedená Weillem a kol. je první dostatečně statisticky podloženou studií, která umožňuje rozčlenění podle expozice kumulativní dávce. Stratifikovaná analýza ukázala nejvyšší nárůst rizika při kumulativní dávce > 60 g cyproteron acetátu, což odpovídá léčbě cyproteron acetátem po dobu 5 let v dávkách 50 mg na den po 20 dní v měsíci. Zvýšené riziko bylo nicméně zaznamenáno i při kumulativních dávkách mezi 12 a 36 g a při kumulativních dávkách mezi 36 a 60 g cyproteron acetátu. Jelikož autoři rozčlenili údaje pouze podle kumulativních dávek a nikoli podle doby trvání léčby, nelze učinit žádné závěry ohledně doby expozice, po níž může dojít k rozvoji meningeomu.

Analýza případů po uvedení přípravku na trh potvrdila, že ve většině hlášených případů byl cyproteron užíván po dobu delší než 5 let a v denních dávkách 50 mg a vyšších. Byl však zjištěn určitý počet případů s poměrně krátkou expozicí (n = 47), přičemž zejména 4 případy byly dostatečně dobře zdokumentovány a umožňovaly stanovit spojitost mezi krátkodobým užíváním vysokých denních dávek cyproteronu a rozvojem meningeomu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor PRAC domnívá, že tato zjištění (vyšší riziko při vyšších kumulativních dávkách, nejen při dlouhodobém používání) by se měla odrazit v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující cyproteron. Léčba cyproteronem ve vysokých dávkách by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a u přípravků schválených k použití při závažných známkách androgenizace u žen pouze na případy, kdy jiné možnosti léčby nejsou k dispozici nebo nejsou účinné.

Přípravky obsahující cyproteron jsou rovněž schváleny pro použití ve vysokých dávkách (50 mg, 100 mg a 300 mg/ml) k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u dospělých mužů. Vzhledem k závažnosti tohoto stavu, nezbytnosti odpovídající léčby a ke skutečnosti, že meningeomy jsou obvykle nezhoubné a jejich incidence je nízká, zůstává poměr přínosů a rizik u této indikace příznivý za předpokladu, že jiné zákroky nejsou považovány za vhodné.

Co se týče indikace při karcinomu prostaty, úmrtnost při tomto onemocnění je vysoká a cyproteron acetát brání jeho postupu. Přínosy cyproteron acetátu při antiandrogenní léčbě inoperabilního karcinomu prostaty tudíž i nadále převažují nad rizikem výskytu meningeomu a poměr přínosů a rizik u této indikace zůstává příznivý.

Nebyla nalezena žádná odborná literatura, která by konkrétně uváděla spojitost mezi užíváním kombinovaných přípravků s nízkým obsahem cyproteronu a výskytem meningeomu. Důkazy o příčinné souvislosti neposkytla ani analýza spontánně hlášených případů. Extrapolace rizika u žen, které užívaly cyproteron acetát v dávkách 50 mg a 100 mg, na kombinované přípravky s obsahem cyproteron acetátu užívané v nízkých dávkách naznačuje, že u přípravků obsahujících 2 mg cyproteronu by teoretická doba užívání k dosažení prahové kumulativní dávky cyproteron acetátu, kterou předpokládá hypotéza, činila přes 20 let (resp. 23,8 let při měsíční expozici 42 mg cyproteron acetátu) a u přípravků obsahujících 1 mg cyproteronu dvakrát déle. Vzhledem k indikacím těchto přípravků je jejich dlouhodobé užívání po několik desetiletí nepravděpodobné.

Ačkoli nebylo popsáno zvýšené riziko ve spojitosti s užíváním kombinovaných přípravků s obsahem cyproteronu v nízkých dávkách, je třeba konstatovat, že mohou nastat situace, kdy mohou být pacienti vystaveni jak přípravkům s vysokými, tak s nízkými dávkami. Jelikož riziko vzrůstá se zvyšující se kumulativní dávkou, měly by informace o přípravku pro kombinované přípravky s nízkými dávkami odrážet stávající poznatky v této oblasti, přičemž užívání kombinovaných přípravků s nízkými dávkami by mělo být u pacientů s dřívějším nebo současným meningeomem kontraindikováno.

Vzhledem k zjištěním Weillovy studie, která ukázala, že v 30 % případů meningeomu ve Francii pacienti nadále užívali cyproteron acetát při léčbě meningeomu nebo jej začali znovu užívat po jejím ukončení, by bylo vhodné zdravotnickým pracovníkům připomenout stávající kontraindikaci a informovat je o nových omezeních týkajících se používání cyproteronu prostřednictvím distribuce informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC), který by společně distribuovali držitelé rozhodnutí o registraci v jednotlivých členských státech.

Výbor PRAC zvážil potřebu dalších studií zabývajících se rizikem výskytu meningeomu v souvislosti s užíváním cyproteronu. Vzhledem k nízkému absolutnímu riziku výskytu meningeomu při vysokých dávkách samotného cyproteron acetátu se neočekává, že by další observační studie přinesla podstatné nové informace, které by dále charakterizovaly riziko výskytu meningeomu v přijatelném časovém rámci. Výbor PRAC se nicméně rovněž domníval, že jsou zapotřebí další kroky v oblasti farmakovigilance s cílem vyhodnotit povědomí lékařů o této záležitosti a to, nakolik jsou jim známy informace týkající se rizika výskytu meningeomu uvedené v souhrnu údajů o přípravku a v informačním dopise pro zdravotnické pracovníky. Proto výbor PRAC doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci provedli společnou observační meziodvětvovou studii za účelem zhodnocení informovanosti zdravotnických pracovníků a míry jejich povědomí o tomto riziku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících cyproteron.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o riziku výskytu meningeomu ve spojitosti s cyproteronem, zejména epidemiologické studie včetně studie vycházející z údajů francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM), kazuistiky po uvedení přípravků na trh a údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci.
- Na základě přezkoumaných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že ačkoli absolutní riziko výskytu meningeomu ve spojitosti s užíváním cyproteronu zůstává nízké, s rostoucí kumulativní dávkou cyproteronu se riziko zvyšuje. Výbor PRAC konstatoval, že k většině případů dochází po dlouhodobé expozici vysokým dávkám cyproteronu, byly však zaznamenány i případy výskytu meningeomu po krátkodobé expozici vysokým dávkám.
- Výbor PRAC proto doporučil, aby u všech indikací s výjimkou karcinomu prostaty byla léčba cyproteronem omezena na případy, kdy jiné možnosti léčby nejsou k dispozici nebo nejsou považovány za vhodné, a aby byla používána nejnižší možná účinná dávka.
- Výbor PRAC také konstatoval, že ačkoli dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko výskytu meningeomu ve spojitosti s kombinovanými přípravky obsahujícími nízké dávky cyproteronu, tj. 2 mg a méně, tyto léčivé přípravky se často užívají v návaznosti na léčbu přípravky s vyššími dávkami cyproteronu nebo souběžně s nimi. Vzhledem k tomu, že riziko vzrůstá se zvyšující se kumulativní dávkou cyproteronu, výbor doporučil, aby kombinované přípravky s nízkými dávkami cyproteronu byly rovněž kontraindikovány u pacientů s meningeomem a těch, u nichž se vyskytl v minulosti.
- Výbor dále doporučil další aktualizace informací o přípravku pro přípravky obsahující cyproteron tak, aby odrážely stávající znalosti o riziku meningeomu.
- Výbor doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci provedli společnou observační meziodvětvovou studii za účelem posouzení informovanosti zdravotnických pracovníků a míry jejich povědomí o tomto riziku.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro léčivé přípravky obsahující cyproteron příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Bude distribuován informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat je o aktualizaci doporučení.

Výbor proto doporučuje změnu v registracích léčivých přípravků obsahujících cyproteron.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Skupina CMDh rovněž souhlasila s obsahem informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky navrženým výborem PRAC a přijala upravenou verzi plánu komunikace s cílem vyjasnit, že požadavek na distribuci tohoto informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky se vztahuje pouze na držitele rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující samotný cyproteron.

Celkové shrnutí

Skupina CMDh tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující cyproteron za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cyproteron.