

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Tsüproteroon on antiandrogeensete omadustega sünteetiline progesterooni derivaat.

Ainuravimina turustatakse tsüproteroonatsetaati 10 mg, 50 mg ja 100 mg annustes suukaudse ravimina ning 300 mg / 3 ml annuses depooravimina.

Tsüproterooni sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustused olenevad annustest ja riikidest, kus nendel ravimitel on müügiluba. 10 mg ja 50 mg tugevusega tsüproteroonravimid on heaks kiidetud peamiselt androgeniseerumisnähtude ravimiseks naistel ning 50 mg, 100 mg ja 300 mg / 3 ml annusega ravimvormid on heaks kiidetud seksuaalhälvete vähendamiseks meestel ja eesnäärme kartsinoomi raviks.

Tsüproteroon on heaks kiidetud ka väikses annuses (1...2 mg) koos etüüülöstradioli (35 µg) või östradiolvaleraadiga (1...2 mg). Need ravimid on näidustatud androgeenitundlikkusega seotud raske akne raviks (tsüproteroonatsetaat 2 mg / etüüülöstradiol 35 µg), hormonaalseks kontratseptsiooniks (tsüproteroonatsetaat 1...2 mg / östradiolvaleraat 1...2 mg) ja hormoonasendusraviks (tsüproteroonatsetaat 1 mg / östradiolvaleraat 2 mg).

Meningioom on harvaesinev ajukasvaja, mis tekib ajukelmetel. Valdavat enamikku neist peetakse healoomuliseks. Need tekivad intrakraniaalselt (90%) või intraspinaalselt (10%). Meningioomide esinemissagedus suureneb vanusega ja diagnoosimise mediaanvanus on 65 eluaastat. Euroopa vanusega standarditud aastane esinemissagedus on vahemikus 3,71...6,85 juhtu 100 000 inimese kohta naistel ja 1,8...3,01 meestel (Rootsi riiklik vähiregister), seega on sageduse suhe naistel ja meestel 2 : 1. Kuigi enamik meningioome kasvab aeglaselt mitu aastat ega põhjusta 75% patsientidest sümptomeid, võib nende intrakraniaalne asukoht põhjustada sümptomeid külgnevate kudede kompressiooni tõttu.

Tsüproteroonatsetaadi (CPA) suure annuse (50 mg/d) seost meningioomiga kirjeldasid esimest korda Froelich *et al.* 2008. aastal¹ seoses juhtudega, kus meningioomiga 9 naispatsienti raviti CPA-ga annuses 50 mg/d 10...20 aasta vältel. Lisaks tõstasid spontaanse teatamise süsteemi andmed hüpoteesi, et patsientidel, kes on saanud ravi annuses vähemalt 25 mg/d, on suurenenud meningioomi tekkerisk. 2009. aastal hindas neid andmeid endine inimravimite komitee ravimiohutuse järelevalve töörühm ja järeldas, et on vähemalt võimalik, et CPA pikaajaline (aastatepikkune) manustamine annuses vähemalt 25 mg võib olla põhjuslikult seotud (hulgi)meningioomide tekkega, kusjuures kuni 2 mg ravimvormide kohta on sellise seose tõendeid oluliselt vähem. See seos on esitatud CPA 10 mg, 25 mg, 100 mg ja suuremate annuste ravimiteabes (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.3, 4.4, 4.8). [[Ravimiohutuse järelevalve töörühma novembri 2009 koosoleku protokoll](#)]

Hiljuti toimus Prantsusmaal farmakoepidemioloogiline uuring (Weill *et al.*), et hinnata Prantsusmaa tervisekindlustuse (CNAM) andmete põhjal naiste meningioomijuhtude arvu Prantsusmaal, mis olid tingitud pikaajalisest kokkupuutest CPA annustega 50 mg ja 100 mg aastatel 2007–2015². Prantsusmaa ravimiamet (ANSM) korraldas täiendava läbivaatlusmenetluse, milles hinnati Prantsusmaa meningioomijuhte, mille korral oli teatatud CPA kasutamisest.

ANSM algatas 2. juulil 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju tsüproterooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

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. (2019 Jun). 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

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

CPA kasutamisega seotud meningioomide risk on teada ja seda kajastab alates ravimiohutuse järelevalve töörühma eelmisest läbivaatusmenetlusest CPA ravimiteave. Pärast eelmist läbivaatusmenetlust saadud andmed kinnitavad järeldust, et (hulgi)meningioomide esinemissagedus on seotud tsüproteroonatsetaadi vähemalt 25 mg/d annuste pikaajalise kasutamisega (aastaid). Andmed tõendavad ka, et CPA kasutamisega seotud meningioomide absoluutne risk on väike.

Weilli uuring annab lisateadmisi, et meningioomi risk suureneb naistel koos ainuravimina kasutatava CPA suuremate kumulatiivsete annustega (tabel 1).

Tabel 1. Meningioomide esinemissagedus, suhteline risk ja kohandatud riskisuhe tsüproteroonatsetaadiga kokkupuute alusel – Weill et al. (2019)

	Inim- aastad	Juhtu- mite arv	Esinemissagedus 100 000 inimaasta kohta	RR [95% usaldusvahemik]	HRa [95% usaldusvahemik] ^(a)
Vähene kokkupuude (< 3 g)	439 949	20	4,5	Võrdlustase	Võrdlustase
Kokkupuude (≥ 3 g)	289 544	69	23,8	5,2 [3,2...8,6]	6,6 [4,0...11,1]
Kumulatiivse annuse järgi					
[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]
vähemalt 60 g	11 615	15	129,1	28,4 [14,5...55,5]	21,7 [10,8...43,5]

^a Kohandatud vanuse põhjal ajast sõltuva muutujana ja östrogeeni põhjal uuringusse kaasamisel

aHR 6,6 (95% usaldusvahemik: 4,0...11,1) on võrreldav tulemustega kahest varasemast vaatlusuuringust, Gil et al. (aIRR 11,4; 95% usaldusvahemik: 4,3...30,8) ja Cea-Soriano et al. (aOR 6,30; usaldusvahemik: 1,370...28,94). Uuring Weill et al. on esimene uuring, millel on piisav statistiline võimsus, et stratifitseerida kokkupuude kumulatiivse annusega. Stratifitseeritud analüüsi järgi oli suurim riski suurenemine CPA > 60 g kumulatiivsete annuste korral, mis vastab 5-aastasele ravile CPA annusega 50 mg/d 20 päeval kuus. Riskide suurenemist täheldati siiski ka pärast CPA kumulatiivseid annuseid 12...36 g ja 36...60 g. Et autorid stratifitseerisid ainult kumulatiivseid annuseid ja mitte ravi kestust, ei saa järeldada, mis kokkupuuteperioodi järel võib meningioom tekkida.

Turustamisjärgsete juhtumite analüüs kinnitab, et enamikul teatatud juhtudest kasutati tsüproterooni üle 5 aasta ning ööpäevases annuses vähemalt 50 mg. Leiti ka mitu juhtumit, mil kokkupuute kestus oli suhteliselt lühike (n = 47), ning eelkõige olid piisavalt hästi dokumenteeritud 4 juhtumit, mis võimaldasid seostada tsüproterooni suurte ööpäevaste annuste lühiajalist kasutamist ja meningioomi teket.

Eeltoodu põhjal leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need järeldused (suurem risk suurte kumulatiivsete annuste kasutamisel, mitte ainult pikaajalisel kasutamisel) peavad kajastuma tsüproterooni sisaldavate ravimite ravimiteabes. Ravi tsüproterooni suurte annustega peab piirnema väikseima efektiivse annusega ja naiste androgeniseerumise raskete nähtude raviks heakskiidetud ravimite korral olukorraga, kui muud ravimeetodid puuduvad või ei ole efektiivsed.

Samuti on tsüproterooni sisaldavad ravimid suurtes annustes (50 mg, 100 mg ja 300 mg / 3 ml) heaks kiidetud täiskasvanud meeste seksuaalhälvete vähendamiseks. Arvestades selle seisundi raskust, adekvaatse ravi vajadust ja asjaolu, et meningioomid on tavaliselt healoomulised ning nende esinemissagedus püsib väike, on selle näidustuse kasulikkuse ja riski suhe soodne, kui muid sekkumisi ei peeta sobivaks.

Eesnäärme kartsinoomi näidustuse korral on suremus suur ja CPA takistab haiguse progresseerumist. Seega on CPA kasulikkus opereerimatu eesnäärmevähi ravimisel antiandrogeenidega endiselt suurem kui meningioomide risk ning selle näidustuse kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne.

Ei leitud teaduslikke allikaid, mis seostaksid tsüproterooni väikese annusega kombinatsioonravimite kasutamist meningioomi näidustusel. Ka spontaanselt teatatud juhtumite analüüs ei tõesta põhjuslikku seost. CPA annuseid 50 mg ja 100 mg kasutanud naistel täheldatud riski ekstrapoleerimine CPA väikese annusega kombinatsioonravimitele näitab, et 2 mg tsüproterooni sisaldavate ravimite korral on teoreetiline kasutuskestus CPA hüpoteetilise 12 g kumulatiivse annuse läve saavutamiseks üle 20 aasta (CPA-ga kokkupuute 42 mg/kuu põhjal 23,8 a) ja 1 mg tsüproterooni sisaldavate ravimite korral kaks korda pikem. Nende ravimite näidustusi arvestades on aastakümnete pikkune kasutamine ebatõenäoline.

Kuigi tsüproterooni väikese annusega kombinatsioonravimite kasutamisel ei ole riski suurenemist spetsiifiliselt kirjeldatud, märgitakse, et on olukordi, kus patsiendid võivad kokku puutuda nii suure kui ka väikese annusega ravimitega. Et risk suureneb koos kumulatiivse annuse suurenemisega, peab väikese annusega kombinatsioonravimite ravimiteave kajastama praeguseid teadmisi ning väikese annusega ravimite kasutamine peab olema varasema või olemasoleva meningioomiga patsientidele vastunäidustatud.

Arvestades uuringu Weill *et al.* tulemusi, mis näitasid, et Prantsusmaal jätkas või taasalustas 30% meningioomiga patsientidest CPA kasutamist pärast meningioomi ravi, tuleb tervishoiutöötajatele meelde tuletada tsüproterooni kehtivat vastunäidustust ja teatada uued kasutuspiirangud tervishoiutöötajate teatise kaudu, mida peavad ühiselt levitama igas liikmesriigis müügiloa hoidjad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas, kas on vaja täiendavaid uuringuid, mis käsitleksid tsüproterooni kasutamise seotud meningioomi riski. CPA-ainuravimite suurte annuste korral tekkivate meningioomide väikese absoluutrisi tõttu ei eeldata, et täiendav vaatlusuuring annaks olulist uut teavet, mis kirjeldaks täiendavalt meningioomide riski vastuvõetava aja jooksul. Lisaks leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et on vaja täiendavaid ravimiohutuse järelevalvetegevusi, et hinnata, kas ja kui palju arstid teavad ravimi omaduste kokkuvõttes ja tervishoiutöötajate teatistes olevat meningioomi riski teavet, ning soovitas seepärast müügiloa hoidjatel korraldada ühine vaatluslik läbilõikeuuring, et hinnata, kas ja kui palju tervishoiutöötajad teavad seda riski.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust tsüproterooni sisaldavate ravimite hindamiseks;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle tsüproterooniga seotud meningioomi riski kättesaadavad andmed, eriti epidemioloogilised uuringud, sealhulgas Prantsuse tervisekindlustuse (CNAM) uuringu, turustamisjärgsete haigusjuhtude teated ja müügiloa hoidjate esitatud andmed;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas andmete põhjal, et kuigi tsüproterooni kasutamise seotud meningioomi absoluutrisk on endiselt väike, suureneb risk tsüproterooni kumulatiivsete annuste suurenemisel; ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et enamik juhtudest esineb pärast pikaajalist kokkupuudet tsüproterooni suurte annustega, kuid meningioomijuhte on tuvastatud ka pärast lühiajalist kokkupuudet suurte annustega.
- Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõigi näidustuste korral (v.a eesnäärme kartsinoom) peab tsüproteroonravi piirduma olukordadega, kus muud ravimeetodid puuduvad või neid peetakse sobimatuks, ning kasutada tuleb võimalikult väikest efektiivset annust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et kuigi olemasolevad andmed ei tõenda meningioomi riski suurenemist seoses väikese annusega kombinatsioonravimitega, mis sisaldavad tsüproterooni kuni 2 mg, kasutatakse neid ravimeid sageli pärast ravi või samal ajal suuremas annuses tsüproterooni sisaldavate ravimitega. Arvestades, et risk suureneb koos tsüproterooni kumulatiivsete annuste suurenemisega, soovitas komitee, et väikese annusega kombinatsioonravimid peavad olema vastunäidustatud ka olemasoleva või varasema meningioomiga patsientidel.
- Lisaks soovitas komitee tsüproterooni sisaldavate ravimite ravimiteabesse muid ajakohastusi, et kajastada praeguseid teadmisi meningioomi riski kohta.
- Komitee soovitas müügiloa hoidjatel korraldada ühine vaatluslik läbilõikeuring, et hinnata, kas ja kuidas tervishoiutöötajad teavad seda riski.

Kõige eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tsüproterooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Tervishoiutöötajatele teatatakse uuendatud soovitused tervishoiutöötajate teatisega.

Seega soovitab komitee muuta tsüproterooni sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste järelduste ning soovituse alustega.

Koordineerimisrühm nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee kavandatud tervishoiutöötajate teatisega ja võttis vastu teabevahetuskava muudetud versiooni, et selgitada, et tervishoiutöötajate teatise levitamise nõuet kohaldatakse ainult tsüproterooni sisaldavate ravimite müügiloa hoidjatele.

Üldjäreldused

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm leiab, et tsüproterooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab koordineerimisrühm muuta tsüproterooni sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.