

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ciproteron je sintetički derivat progesterona s antiandrogenim svojstvima.

U monoterapiji je ciproteron acetat dostupan u dozama od 10, 50 i 100 mg za oralnu primjenu i od 300 mg/3 ml u depo formulaciji.

Odobrene indikacije za lijekove koji sadrže ciproteron razlikuju se po jačinama i među različitim zemljama u kojima su ti lijekovi odobreni. Lijekovi s ciproteronom jačine 10 mg i 50 mg uglavnom su odobreni za znakove androgenizacije u žena, dok su formulacije s dozama od 50 mg, 100 mg i formulacije od 300 mg / 3 ml odobrene za smanjenje libida kod seksualnih devijacija u muškaraca te za karcinom prostate.

Ciproteron je odobren i u niskoj dozi (1–2 mg) u kombinaciji s etinilestradiolom (35 mcg) ili estradiol valeratom (1–2 mg). Ti su lijekovi indicirani za umjerene do teške akne povezane s osjetljivošću na androgen (ciproteron acetat 2 mg/etinilestradiol 35 mcg), hormonalnu kontracepciju (ciproteron acetat 1–2 mg / estradiol valerat 1–2 mg) i hormonsku nadomjesnu terapiju (ciproteron acetat 1 mg/estradiol valerat 2 mg).

Meningeom je rijetki tumor mozga koji se formira iz moždanih ovojnica. Velika većina smatra se benignima. Pojavljuju se u intrakranijalnim (90 %) ili intraspinalnim (10 %) područjima. Incidencija meningeoma povećava se s dobi, a medijan pri dijagnozi je 65 godina. Godišnja europska stopa incidencije standardizirana po dobi u rasponu je od 3,71 do 6,85 na 100 000 osoba u žena i od 1,8 do 3,01 u muškaraca (švedski Nacionalni registar za rak), što ukazuje na omjer žena i muškaraca od 2:1. Iako većina meningeoma raste sporo tijekom mnogo godina bez simptoma u 75 % bolesnika, njihova lokacija na intrakranijalnom području može dovesti do simptoma zbog kompresije susjednih tkiva.

Povezanost visoke doze (50 mg/dan) ciproteron acetata (CPA) s meningeomom prvi je put opisana u seriji slučajeva koju su 2008. objavili Froelich i dr.¹ od 9 bolesnica s meningeomima koje su liječene dozom ciproteron acetata od 50 mg/dan u vremenskom razdoblju od 10 do 20 godina. Osim toga, informacije iz sustava spontanijh prijava dovele su do postavljanja hipoteze o povećanom riziku od meningeoma u bolesnika koji su liječeni dozama od 25 mg na dan i više. Bivša radna skupina za farmakovigilanciju Odbora za lijekove za humanu uporabu (PhVWP) ocijenila je 2009. te podatke i zaključila da bi primjena ciproteron acetata u dozama od 25 mg i više tijekom dugog razdoblja (primjerice više godina) mogla barem uzročno biti povezana s pojavom (višestrukih) meningeoma, dok postoji znatno manje dokaza za takvu povezanost s oblicima doza od 2 mg ili manje. U informacijama o lijeku ciproteron acetata od 10, 25, 100 mg ili više ta je veza navedena (dijelovi 4.3, 4.4, 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka). [[Zapisnik radne skupine za farmakovigilanciju studeni 2009.](#)]

Nedavno su Weill i dr. u Francuskoj proveli farmakoepidemiološko ispitivanje u cilju procjene broja slučajeva meningeoma u Francuskoj koji se mogu pripisati dugom izlaganju žena dozama ciproteron acetata od 50 i 100 mg između 2007. i 2015.², na temelju podataka francuskog Nacionalnog fonda za zdravstveno osiguranje (CNAM). Dodatni je pregled izvršila francuska agencija ANSM koja je ocjenjivala francuske slučajeve meningeoma u kojima je prijavljena primjena ciproteron acetata.

ANSM je 2. srpnja 2019. pokrenuo postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražio procjenu učinka prethodno

¹ Froelich S., Dali-Youcef N., Boyer P. i dr. „Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas?” (Potiče li ciproteron acetat višestruke meningeome?) Endocrine Abstracts. 2008.; 16: P158

² Weill A i dr. (lipanj 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Pariz: ANSM.

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

navedenih zabrinutosti o omjeru koristi i rizika za lijekove koji sadrže ciproteron i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili ukinuti.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Rizik od meningeoma povezan s primjenom ciproteron acetata je prepoznat i navodi se u informacijama o lijeku za ciproteron acetat od prethodnog pregleda koji je izvršila radna skupina za farmakovigilanciju. Podatci koji su postali dostupni od prethodnog pregleda potvrđuju zaključak da je pojava (višestrukih) meningeoma prijavljena u vezi s dugotrajnijom primjenom (godinama) ciproteron acetata u dozama od 25 mg/dan i većima. Podatci ukazuju i na to da je apsolutni rizik od meningeoma povezan s primjenom ciproteron acetata i dalje nizak.

Ispitivanje koje je proveo Weill pridonosi tom saznanju da se u žena rizik od meningeoma povećava samo s većim kumulativnim dozama ciproteron acetata (tablica 1.).

Tablica 1 Incidencija, relativan rizik i prilagođen omjer opasnosti za meningeom po izlaganju ciproteron acetatu – ispitivanje proveli Weill i dr. (2019).

	Godišnje	Slučajevi	Incidencija na		
			100 000 godišnje	RR [95 % CI]	HRa [95 % CI] ^(a)
Blago izlož. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Izloženi (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Po kumulativnoj dozi					
[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 i više	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Prilagođeno na temelju dobi kao vremenski ovisne varijable i estrogena pri uključivanju

aHR od 6,6 (95 % CI: 4,0–11,1) usporediv je s rezultatima 2 prethodna opservacijska ispitivanja koja su proveli Gil i dr., (aIRR 11,4 (95 % CI 4,3–30,8)) i Cea-Soriano i dr. (aOR 6,30; CI: 1,37 – 28,94). Ispitivanje koje su proveli Weill i dr. prvo je ispitivanje s dovoljno statističke snage da se stratificira izlaganje s obzirom na kumulativnu dozu. Stratificiranom se analizom pokazalo najveće povećanje rizika za kumulativne doze > od 60 g ciproteron acetata, što predstavlja petogodišnje liječenje ciproteron acetatom dozom od 50 mg/dan tijekom 20 dana u mjesecu. Međutim, povećani su rizici izmjereni i nakon kumulativnih doza između 12 i 36 g te nakon kumulativnih doza između 36 i 60 g ciproteron acetata. Budući da su autori stratificirali uzorak samo s obzirom na kumulativne doze, a ne i na trajanje liječenja, ne mogu se donijeti zaključci o razdoblju izlaganja nakon kojeg može doći do razvoja meningeoma.

Analizom slučajeva nakon stavljanja u promet potvrđeno je da je u većini prijavljenih slučajeva ciproteron korišten dulje od 5 godina i u dnevnim dozama od 50 mg i više. Međutim, identificirano je nekoliko slučajeva s relativno kratkim izlaganjem (n=47), a naročito su 4 slučaja bila dostatno dokumentirana, što je omogućilo uspostavljanje veze između kratkotrajne primjene visokih dnevnih doza ciproterona i razvoja meningeoma.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je smatrao da se ti rezultati (veći rizik s većim kumulativnim dozama, koji nije ograničen na dugotrajnu primjenu) moraju navesti u informacijama o lijeku za one

lijekove koji sadrže ciproteron. Liječenje visokim dozama ciproterona treba se ograničiti na najnižu učinkovitu dozu, a u slučaju lijekova koji su odobreni za teške znakove androgenizacije u žena na slučajeve kada druge opcije liječenja nisu dostupne ili učinkovite.

Lijekovi koji sadrže ciproteron odobreni su i u visokim dozama (50 mg, 100 mg i 300 mg/3 ml) za smanjenje seksualnih devijacija u odraslih muškaraca. S obzirom na ozbiljnost tog stanja, potreba za odgovarajućim liječenjem i činjenica da su meninegomi općenito benigne prirode te je njihova incidencija i dalje mala, omjer koristi i rizika te indikacije i dalje je povoljan ako se druge intervencije smatraju neprikladnima.

Kod indikacije karcinoma prostate smrtnost je velika, a ciproteron acetat sprječava razvoj bolesti. Stoga koristi ciproteron acetata u antiandrogenom liječenju kod tumora prostate koji se ne može kirurški odstraniti i dalje nadmašuju rizik od meningeoma, a omjer koristi i rizika u toj indikaciji i dalje je povoljan.

Nije pronađena znanstvena literatura u kojoj se primjena kombiniranog lijeka s niskom dozom ciproterona izričito povezuje s meningeomom. Ni analizom spontano prijavljenih slučajeva nisu pruženi dokazi o uzročnoj povezanosti. Ekstrapolacija rizika primijećenog u žena koje su uzimale ciproteron acetat od 50 mg i 100 mg na kombinaciju lijekova s ciproteron acetatom u niskoj dozi ukazuje na to da bi za lijekove koji sadrže 2 mg ciproterona teoretsko trajanje upotrebe do postizanja hipotetskog praga kumulativne doze od 12 g ciproteron acetata bilo više od 20 godina (23,8 godina na temelju mjesečnog izlaganja ciproteron acetatu od 42 mg) te dvostruko dulje za lijekove koji sadrže 1 mg ciproterona. Uzimajući u obzir indikacije za te lijekove, dugotrajna primjena tijekom nekoliko desetljeća nije vjerojatna.

Iako nije opisan povećani rizik koji je specifično povezan s upotrebom kombinacije lijekova s niskom dozom ciproterona, napominje se da postoje situacije u kojima bolesnici mogu biti izloženi lijekovima s visokim, ali i s niskim dozama. Budući da se rizik povećava s povećanjem kumulativne doze, informacije o lijeku za kombinirane lijekove s niskim dozama trebaju odražavati trenutačno znanje o tom problemu, a primjena lijekova s niskim dozama mora biti kontraindicirana u bolesnika koji su prethodno imali ili trenutačno imaju meningeom.

S obzirom na pronalaskе iz ispitivanja koje je proveo Weill, a koji pokazuju da su u Francuskoj u 30 % slučajeva s meningeomom bolesnici nastavili s primjenom ciproteron acetata nakon liječenja meningeoma, zdravstvene radnike treba podsjetiti na postojeću kontraindikaciju i obavijestiti o novim ograničenjima primjene ciproterona putem distribucije pisma zdravstvenim radnicima koje će nositelji odobrenja za stavljanje u promet zajednički podijeliti u svakoj državi članici.

PRAC je razmatrao potrebu za dodatnim ispitivanjima o riziku od meningeoma u vezi s primjenom ciproterona. Uzimajući u obzir mali apsolutni rizik od meningeoma povezan samo s velikim dozama ciproteron acetata, ne očekuje se da će dodatno opservacijsko ispitivanje pružiti značajne nove informacije koje bi dodatno opisale rizik od meningeoma u prihvatljivom vremenskom okviru. Međutim, PRAC je usto razmotrio da su potrebne dodatne aktivnosti farmakovigilancije kako bi se procijenila osviještenost liječnika i razina znanja o informacijama koje su sadržane u sažetku opisa svojstava lijeka i pismu zdravstvenim radnicima u pogledu rizika od meningeoma te je stoga preporučio da nositelji odobrenja stavljanja u promet provedu zajedničko opservacijsko transversalno ispitivanje kako bi se procijenile osviještenost i razina znanja zdravstvenih radnika o tom riziku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže ciproteron.

- PRAC je pregledao dostupne podatke o riziku od meningeoma u vezi s ciproteronom, posebice epidemiološka ispitivanja, uključujući i ispitivanje francuskog Nacionalnog fonda za zdravstveno osiguranje (CNAM), prijave slučajeva nakon stavljanja u promet i podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje u promet.
- PRAC je iz podataka zaključio da se, iako je apsolutan rizik od meningeoma u vezi s primjenom ciproterona i dalje nizak, rizik povećava s povećanjem kumulativnih doza ciproterona. PRAC je napomenuo da do većine slučajeva dolazi nakon duljeg izlaganja visokim dozama ciproterona, ali su slučajevi meningeoma utvrđeni i nakon kratkotrajnog izlaganja visokim dozama.
- PRAC je, stoga, preporučio da se u svim indikacijama osim karcinoma prostate liječenje ciproteronom ograniči na situacije u kojima alternativna liječenja nisu dostupna ili se smatraju neprikladnima te da se primjenjuje najmanja moguća učinkovita doza.
- PRAC je također napomenuo da se ti lijekovi, iako dostupni podatci ne ukazuju na povećani rizik od meningeoma povezan s kombiniranim lijekovima koji sadrže niske doze ciproterona od 2 mg ili manje, često uzimaju nakon liječenja lijekovima s višim dozama ciproterona ili istodobno s njima. Budući da se rizik povećava s povećanjem kumulativnih doza ciproterona, Odbor je preporučio da se i kombinirani lijekovi s niskim dozama kontraindiciraju u bolesnika s meningeomom ili s povijesti meningeoma.
- Odbor je dodatno preporučio druga ažuriranja informacija o lijeku za lijekove koji sadrže ciproteron kako bi se uključilo trenutačno znanje o riziku od meningeoma.
- Odbor je preporučio da nositelji odobrenja stavljanja u promet provedu zajedničko opservacijsko transverzalno ispitivanje kako bi se procijenila osviještenost i razina znanja zdravstvenih radnika o tom riziku.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže ciproteron ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu prethodno opisane izmjene u informacije o lijeku.

Kako bi zdravstveni radnici bili obaviješteni o ažuriranim preporukama, distribuirat će se pismo zdravstvenim radnicima.

Posljedično tome, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže ciproteron.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CMDh se složio i sa sadržajem pisma zdravstvenim radnicima koje je predložio PRAC te je usvojio izmijenjenu verziju plana komunikacije kako bi se razjasnilo da je zahtjev za dijeljenjem pisma zdravstvenim radnicima primjenjiv samo na nositelje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže samo ciproteron.

Opći zaključak

CMDh slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže ciproteron ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže ciproteron.