

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A ciproteron egy antiandrogén hatásokkal rendelkező szintetikus progeszteronszármazék.

Monoterápiához a ciproteron-acetát 10 mg-os, 50 mg-os és 100 mg-os kiszerezésben érhető el orális alkalmazásra és 300 mg/3 ml koncentrációban depó formájában.

A ciproterontartalmú készítmények jóváhagyott indikációiban az egyes hatáserősségek eltérőek, illetve országonként is különböznek. A 10 mg és az 50 mg ciproterontartalmú készítmények elsősorban a nőknél jelentkező androgenizáció tüneteinek kezelésére javallottak, az 50 mg, 100 mg és 300 mg/3 ml koncentrációjú készítmények pedig férfiaknál a nemi vágy csökkentésére, illetve a prosztatata carcinoma kezelésére javasoltak.

A ciproteron kis (1 mg-2 mg-os) dózisban etinilösztadiollal (35 mcg) vagy ösztadiol-valeráttal (1 mg-2 mg) kombinációban is engedélyezett. Ezek a készítmények az androgénérzékenységgel kapcsolatban kialakuló közepesen súlyos és súlyos akné kezelésére (ciproteron-acetát 2 mg/etinilösztadiol 35 mcg), hormonális fogamzásgátlásra (ciproteron-acetát 1 mg-2 mg/ösztadiol-valerát 1 mg-2 mg), valamint hormonpótló kezelésként (ciproteron-acetát 1 mg/ösztadiol-valerát 2 mg) alkalmazhatók.

A meningeoma a meninxeken kialakuló ritka központi idegrendszeri tumor. Többségük jóindulatú, intracranialis (90%) vagy intraspinalis (10%) lokalizációjúak lehetnek. A meningeomák incidenciája az életkorral nő, a diagnózis időpontjában a betegek életkorának középpértéke 65 év. Az életkorra standardizált európai éves előfordulási gyakoriság 100 000 főre 3,71 és 6,85 között van nőknél, és 1,8 és 3,01 között van férfiaknál (Svéd nemzeti rákregiszter), a nők és férfiak aránya ezek alapján 2:1. Bár a legtöbb meningeoma (a betegek 75%-ánál) lassan, évekig növekszik tünetmentesen, az intracranialis elhelyezkedés következtében a környező szövetek kompressziójához és következményes tünetek kialakulásához vezethet.

A nagy dózisú (napi 50 mg) ciproteron-acetát (CPA) és a meningeoma kialakulása közötti kapcsolatot először egy 2008-ban¹ publikált esetjelentésben írták le Froelich és mtsai. 9 nőbetegnél, akiknél meningeoma volt jelen, és 10–20 éven keresztül napi 50 mg CPA kezelésben részesültek. Ezen kívül a spontán jelentőrendszerből származó adatok alapján is felmerült, hogy napi 25 mg vagy nagyobb dózissal kezelt betegeknél fokozott a meningeoma kialakulásának kockázata. A korábbi CHMP farmakovigilancia munkacsoport (PhVWP) értékelte ezeket az adatokat 2009-ben, és arra a következtetésre jutott, hogy 25 mg vagy magasabb dózisú CPA alkalmazása hosszú ideig (azaz évekig) feltételezhetően okozati kapcsolatban áll a (multiplex) meningeomák megjelenésével, 2 mg vagy kisebb dózis alkalmazása esetén azonban jelentősen kevesebb bizonyíték áll rendelkezésre az esetleges kapcsolat alátámasztására. A CPA 10 mg, 25 mg, 100 mg vagy nagyobb dózissal kíséreltében ez a kapcsolat fel van tüntetve (Alkalmazási előírás 4.3, 4.4 és 4.8 pont). [[Minutes PhVWP November 2009](#)]

Nemrég egy francia farmakoepidemiológiai vizsgálatban Weill és mtsai. próbálták megbecsülni azon meningeomás esetek számát Franciaországban, amelyek kialakulásában szerepet játszhatott a hosszan tartó CPA expozíció. 2007 és 2015 között vizsgáltak olyan nőbetegeket, akiknél korábban 50 mg és 100 mg közötti CPA dózissal alkalmaztak². Az adatok a francia egészségbiztosítási rendszerből (CNAM) származtak. Az ANSM francia ügynökség további áttekintést készített azokról a franciaországi meningeomás esetekről, amelyekben CPA-kezelés szerepelt az anamnézisben.

2019. július 2-án az ANSM a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a

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

ciproteron tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Felismerték a meningeomák CPA alkalmazása melletti fokozott kockázatát, és ez szerepeltetett is a CPA kísérőirataiban a PhVWP korábbi áttekintése óta. A korábbi áttekintés óta elérhetővé vált adatok megerősítik, hogy a (multiplex) meningeomák kialakulása kapcsolatban állhat a napi 25 mg és nagyobb adagokban, hosszú távon (éveken keresztül) alkalmazott ciproteron-acetát kezeléssel. Az adatok azt is mutatják, hogy a meningeomák abszolút kockázata CPA alkalmazása esetén alacsony marad.

Weill vizsgálata további információval szolgál, miszerint nőknél a meningeomák kockázata kizárólag nagyobb kumulatív dózisban alkalmazott CPA kezelés esetén fokozott (1. táblázat).

1. táblázat A meningeoma incidenciája, relatív kockázata és korrigált kockázati aránya a ciproteron-acetát expozíció függvényében – Weill és mtsai. vizsgálata (2019).

	Betegév	Esetek	Incidencia 100 000 betegévenként	Relatív kockázat [95% CI]	Korrigált kockázati arány [95%CI] ^(a)
Mérsékelt expozíció esetén (< 3 g)	439,949	20	4.5	Hiv.	Hiv.
Expozíció esetén (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Kumulatív dózis szerint					
[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 és felette	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Életkor, mint időfüggő változó és a bevonáskor mért ösztrogén szerint módosítva

Az aHR 6,6 (95% CI: 4,0-11,1) eredmény hasonló 2 korábbi megfigyeléses vizsgálat eredményéhez, a vizsgálatot Gil és mtsai. (aIRR 11,4 (95% CI 4,3-30,8) és Cea-Soriano és mtsai. (aOR 6,30; CI: 1,37–28,94) végezték. Weill és mtsai. vizsgálata volt az első, amely megfelelő statisztikai erővel bírt az expozíció kumulatív dózis szerinti rétegzéséhez. A rétegzett elemzés azt mutatta, hogy > 60 g CPA kumulatív dózis esetén a legnagyobb a kockázat növekedése. Ez 5 éven át havonta 20 alkalommal adott napi 50 mg-os CPA kezelést jelent. A kockázat azonban 12 g és 36 g kumulatív dózisok esetén is fokozott volt, akárcsak 36 g és 60 g közötti adagok esetén. Mivel a rétegzést kizárólag a kumulatív dózisok alapján végezték, és a kezelés időtartamát nem vették figyelembe, ezért az expozíció időtartama és a meningeoma kialakulására vonatkozóan nem vonható le semmilyen következtetés.

A forgalomba hozatal követő esetek elemzése alapján megerősítést nyert, hogy az esetek többségében a ciproteront 5 évnél tovább alkalmazták napi 50 mg vagy azt meghaladó dózisban. Azonosítottak azonban számos olyan esetet is, ahol viszonylag rövid volt az expozíció (n = 47), és különösen 4 megfelelően dokumentált esetben összefüggés volt megállapítható a nagy napi dózissal, rövidtávú ciproteron kezelés és a meningeoma kialakulása között.

A fentiek figyelembevételével a PRAC úgy döntött, hogy ezeknek az eredményeknek (magasabb kockázat magasabb kumulatív dózisok esetén, nem kizárólag hosszú távú kezelés mellett) szerepelniük kell a ciproterontartalmú készítmények kísérőirataiban. A nagy dózisu ciproteron kezelést a legalacsonyabb effektív dózusra kell korlátozni, és olyan nők esetében alkalmazható, akiknél a súlyos androgenizációs tünetekre engedélyezett készítményekkel végzett egyéb kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre vagy nem hatékony.

A ciproterontartalmú készítmények nagy dózisokban is engedélyezettek (50 mg, 100 mg és 300 mg/3 ml) felnőtt férfiaknál szexuális deviációk csökkentésére. Tekintettel ennek a betegségnek a súlyosságára, a megfelelő kezelés szükségességére, valamint arra a tényre, hogy a meningeomák általában jóindulatúak, és előfordulási gyakoriságuk továbbra is alacsony, ezen indikáció előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, feltéve, hogy más beavatkozás nem megfelelő.

A prosztata carcinoma javallatához kapcsolódóan megállapítható, hogy az alapbetegség mortalitása magas, és a betegség progresszióját a CPA megakadályozza. Ezért az antiandrogén kezelésként alkalmazott CPA előnyei inoperábilis prosztatarákban továbbra is meghaladják a meningeomák kialakulásának kockázatát, és ebben az indikációban az előny-kockázat profil továbbra is kedvező.

Nem áll rendelkezésre olyan szakirodalmi adat, amely kifejezetten összekapcsolná az alacsony dózisu ciproteron kombinációs készítmények alkalmazását a meningeomával. A spontán módon bejelentett esetek elemzése sem bizonyítja az okozati összefüggést. Az 50 mg és 100 mg CPA-val kezelt nőknél tapasztalt kockázat extrapolációja a kis dózisu kombinált CPA-termékekre azt jelzi, hogy a 2 mg ciproterontartalmú termékek esetében a feltételezett 12 g-os CPA kumulatív dózisküszöb eléréséhez szükséges alkalmazás elméleti időtartama több mint 20 év lenne (23,8 év havi 42 mg CPA-expozíció esetén), és kétszer olyan hosszú lenne az 1 mg ciproteront tartalmazó termékekénél. Figyelembe véve ezeknek a termékeknek a javallatait, a hosszú távú, több évtizedes alkalmazás valószínűtlen.

Noha a kis dózisu kombinált ciproteronkészítmények alkalmazásával kapcsolatban nem számoltak be fokozott kockázatról, meg kell említeni, hogy vannak olyan helyzetek, amikor a betegek mind a nagy, mind a kis dózisu termékek hatásának ki vannak téve. Mivel a kockázat a kumulatív dózis növekedésével fokozódik, a kis dózisu kombinált készítmények kísérőiratainak tartalmaznia kell az erre vonatkozó jelenlegi ismereteket, és korábbi vagy jelenleg fennálló meningeoma esetén a kis dózisu termékek alkalmazásának ellenjavallatát.

Tekintettel a Weill vizsgálat eredményeire, miszerint Franciaországban a meningeomás esetek 30%-ában a betegek folytatták vagy újrakezdték a CPA kezelést a meningeoma kezelését követően, az egészségügyi szakemberek figyelmét fel kell hívni az ellenjavallatra, és tájékoztatni kell őket a ciproteron alkalmazásának új megszorításairól a közvetlen egészségügyi szakemberek közötti kommunikáció (DHPC) és az egyes tagállamokban a forgalombahozatali engedély jogosultjainak segítségével.

A PRAC úgy vélte, hogy további vizsgálatok szükségesek a meningeoma ciproteron alkalmazásával összefüggésben felmerülő kockázataira vonatkozóan. Figyelembe véve a csak nagy dózisu CPA mellett kialakuló meningeomák alacsony abszolút kockázatát, nem várható, hogy egy további megfigyeléses vizsgálat jelentős új információkat nyújtana, amelyek elfogadható időn belül tovább jellemeznék a meningeomák kockázatát. A PRAC ugyanakkor úgy vélte, hogy további farmakovigilanciái tevékenységekre van szükség az orvosok tudatosságának és az alkalmazási előírásban szereplő és a DHPC segítségével terjesztett, a meningeomák kockázatáról szóló információkkal kapcsolatos ismereteinek értékelése érdekében, ezért javasolta, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjai végezzenek közös megfigyeléses keresztmetszeti vizsgálatot az egészségügyi szakemberek e kockázatra vonatkozó tudatosságának és ismereteinek értékelése érdekében.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette a ciproteron tartalmú termékekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján indított eljárást.
- A PRAC figyelembe vette a meningeoma kockázatával kapcsolatos rendelkezésre álló adatokat a ciproteronnal kapcsolatban, különös tekintettel az epidemiológiai vizsgálatokra, beleértve a francia egészségbiztosítási rendszer (CNAM) tanulmányát, a forgalomba hozatalt követő esetjelentéseket és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat.
- Az PRAC az adatokból arra a következtetésre jutott, hogy bár a meningeoma abszolút kockázata a ciproteron alkalmazásával kapcsolatban továbbra is alacsony, a ciproteron kumulatív dózisának növekedésével a kockázat fokozódik. A PRAC megjegyezte, hogy a legtöbb eset a ciproteron nagy dózisainak való tartós expozíciót követően fordul elő, de meningeomás esetek nagy dózisok rövidtávú alkalmazása esetén is előfordultak.
- A PRAC ezért azt javasolta, hogy a ciproteronkezelést a prosztatata carcinoma kivételével minden indikáció esetén olyan helyzetekre kell korlátozni, amikor alternatív kezelések nem állnak rendelkezésre, vagy nem megfelelőnek ítélik őket, és a lehető legalacsonyabb hatásos adagot kell alkalmazni.
- A PRAC azt is megjegyezte, hogy bár a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a meningeoma fokozott kockázatára 2 mg vagy annál kevesebb ciproteront tartalmazó kis dózisú kombinált készítményekkel összefüggésben, ezeket a termékeket gyakran alkalmazzák nagyobb dózisú ciproteron készítményekkel végzett kezelés után vagy azzal egyidejűleg. Tekintettel arra, hogy a kockázat a ciproteron kumulatív dózisainak növekedésével fokozódik, a bizottság azt javasolta, hogy a kis dózisú kombinált készítményeket is ellenjavallják a korábban vagy jelenleg meningeomában szenvedő betegeknél.
- A bizottság továbbá javasolta a ciproterontartalmú készítmények kísérőiratainak további frissítéseit, hogy azok tartalmazzák a meningeoma kockázatával kapcsolatos jelenlegi ismereteket.
- A bizottság azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjai végezzenek közös megfigyeléses keresztmetszeti vizsgálatot az egészségügyi szakemberek tudatosságának és a kockázattal kapcsolatos ismereteinek értékelése céljából.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a ciproterontartalmú termékek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

Egy közvetlen egészségügyi szakemberek közötti kommunikációt (DHPC)-t adnak ki az egészségügyi szakemberek új ajánlásokra vonatkozó tájékoztatása érdekében.

A bizottság a fentiek alapján a ciproterontartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyei feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A CMDh egyetértett a PRAC által előterjesztett DHPC tartalmával, és elfogadta a kommunikációs terv módosított változatát annak tisztázására, hogy a DHPC terjesztési kötelezettsége csak a kizárólag ciproteron tartalmú termékek forgalombahozatali engedélyének jogosultjaira vonatkozik.

Átfogó következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy a ciproterontartalmú termékek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CMDh ezért a ciproterontartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.