

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Ciproterons ir sintētisks progesterona atvasinājums ar antiandrogēnām īpašībām.

Monoterapijā ciproterona acetāts (CPA) ir pieejams 10, 50 un 100 mg devās iekšķīgai lietošanai un 300 mg/3 ml depo zāļu formā.

Apstiprinātās ciproteronu saturošo zāļu indikācijas atšķiras gan ar dažādiem stiprumiem, gan dažādās valstīs, kur šīs zāles ir reģistrētas. Ciproteronu saturošās zāles ar 10 mg un 50 mg stiprumu galvenokārt ir reģistrētas androgenizācijas pazīmju ārstēšanai sievietēm, bet zāļu formas ar 50 mg, 100 mg un 300 mg/3 ml devu ir reģistrētas dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem, kā arī prostatas karcinomas ārstēšanai.

Ciproterons ir reģistrēts arī zemā devā (1–2 mg) kombinācijā ar etinilestradiolu (35 µg) vai estradiola valerātu (1–2 mg). Šādas zāles ir indicētas vidēji smagas vai smagas, ar jutību pret androgēniem saistītas aknes ārstēšanai (2 mg ciproterona acetāts /35 µg etinilestradiols), kā hormonālā kontracepcija (1–2 mg ciproterona acetāts /1–2 mg estradiola valerāts) un kā hormonu aizstājterapijas līdzeklis (1 mg ciproterona acetāts/2 mg estradiola valerāts).

Meningioma ir reti sastopams smadzeņu audzējs, kas veidojas uz galvas un muguras smadzeņu apvalkiem. Vairumā gadījumu to uzskata par labdabīgu. Audzējs veidojas ar intrakraniālu (90 %) vai intraspinalu (10 %) lokalizāciju. Meningiomu sastopamība pieaug līdz ar vecumu, un mediānais pacienta vecums to diagnosticēšanas brīdī ir 65 gadi. Atbilstoši vecumam ikgadējais standartizētās saslimstības rādītājs (IR) Eiropā ir no 3,71 līdz 6,85 uz 100 000 cilvēkiem sievietēm un no 1,8 līdz 3,01 – vīriešiem (Zviedrijas Nacionālais vēža reģistrs), kas liecina, ka sieviešu un vīriešu attiecība ir 2:1. Lai gan vairumā gadījumu meningiomas aug lēni daudzu gadu garumā un bez simptomiem 75 % pacientu, to intrakraniālā lokalizācija var izraisīt simptomus saistībā ar blakus esošo audu kompresiju.

Augstu (50 mg dienā) ciproterona acetāta devu saistība ar meningiomu pirmoreiz tika aprakstīta gadījumu sērijā, ko *Froelich* un kolēģi publicēja 2008 gadā<sup>1</sup> par 9 pacientēm ar meningiomām, kuras 10 līdz 20 gadus bija ārstētas ar CPA devu 50 mg/dienā. Arī informācija no spontānās ziņošanas sistēmas lika izvirzīt hipotēzi par paaugstinātu meningiomu risku pacientiem, kurus ārstē ar 25 mg vai lielāku dienas devu. Agrākā *CHMP* Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) izvērtēja šos datus 2009. gadā un secināja, ka CPA lietošana 25 mg un lielākā devā ilgstošu laiku (tas ir, vairāku gadu garumā) varētu vismaz varbūtēji būt cēloniski saistīta ar (vairāku) meningiomu rašanos, bet ir daudz mazāk pierādījumu par šādu saistību ar 2 mg vai zemākām devām. CPA 10, 25, 100 mg vai lielāku devu zāļu informācijā ir norādīta šī saistība (Zāļu apraksta 4.3., 4.4., 4.8. apakšpunktā). ([PhVWP 2009. gada novembra sēdes protokols](#))

Nesen *Weill* un kolēģi Francijā veica farmakoepidemioloģisku pētījumu, lai noteiktu meningiomas gadījumu skaitu Francijā, kas būtu attiecināms uz CPA 50 un 100 mg ilgāku iedarbību sievietēm laikposmā no 2007. gada līdz 2015. gadam<sup>2</sup>, pamatojoties uz Francijas veselības apdrošināšanas fonda (*CNAM*) datiem. Pārskatīšanu veica arī Francijas zāļu aģentūra *ANSM*, kas izvērtēja Francijā konstatētos meningiomas gadījumus, saistībā ar kuriem ziņots par CPA lietošanu.

*ANSM* 2019. gada 2. jūlijā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt, kā iepriekšminētās bažas atsaucas uz ciproteronu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību,

<sup>1</sup> *Froelich S., Dali-Youcef N., Boyer P, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P.158*

<sup>2</sup> *Weill A et al. (2019. gada jūnijs). 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](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

un sniegt ieteikumu par attiecīgo reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

### PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ir atzīts meningioma risks saistībā ar CPA lietošanu, un tas ir atspoguļots CPA zāļu informācijā kopš iepriekšējās pārskatīšanas, ko veica *PhVWP*. Kopš iepriekšējās pārskatīšanas iegūtie dati apstiprina secinājumu, ka ir ziņots par (vairāku) meningioma rašanos saistībā ar ciproterona acetāta 25 mg/dienā un lielākas dienas devas ilgāku lietošanu (vairāku gadu garumā). Dati arī liecina, ka meningioma absolūtais risks, lietojot CPA, joprojām ir zems.

*Weill* veiktais pētījums arī liecina, ka sievietēm meningioma risks pieaug ar augstākām kumulatīvām atsevišķa CPA devām (1. tabula).

**1. tabula. Meningioma sastopamība, relatīvais risks un korigētais riska koeficients atkarībā no ciproterona iedarbības ilguma – *Weill et al.* pētījums (2019. gads).**

	PG	Sastopamība			
		Gadījumi	uz 100 000 PG	RR (95 % TI)	HRa (95 % TI) <sup>(a)</sup>
<b>Neilga iedarbība (&lt; 3 g)</b>	439,949	20	4.5	Atsauce	Atsauce
<b>Ilgāka iedarbība (&gt;= 3 g)</b>	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
<b>Pēc kumulatīvās devas</b>					
(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 un vairāk	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

<sup>a</sup> Korigēts, pamatojoties uz vecumu kā no laika atkarīgu mainīgo lielumu un estrogēna līmeni iekļaušanas brīdī.

Korigētais riska koeficients (aHR) 6,6 (95 % TI: 4,0–11,1) ir salīdzināms ar rezultātiem no diviem iepriekšējiem novērošanas pētījumiem, ko veica *Gil et al.* (aIRR 11,4 (95 % TI 4,3–30,8)) un *Cea-Soriano et al.* (aOR 6,30; TI: 1,37–28,94). *Weill* un kolēģu pētījums ir pirmais pētījums ar pietiekamu statistisko jaudu, lai varētu stratificēt kumulatīvās devas iedarbību. Stratificētā analīze norādīja, ka vislielākais riska pieaugums ir kumulatīvajām devām > 60 g CPA, kas apzīmē 5 gadus ilgu ārstēšanu ar CPA 50 mg/dienā 20 dienas mēnesī. Taču paaugstināts risks tika mērīts arī pēc kumulatīvajām devām no 12 līdz 36 g un pēc kumulatīvajām devām no 36 līdz 60 g CPA. Tā kā autori stratificēja tikai kumulatīvās devas, nevis ārstēšanas ilgumu, nevar izdarīt nekādus secinājumus par to, pēc kāda iedarbības perioda var attīstīties meningioma.

Pēc reģistrācijas gadījumu analīze apstiprina, ka vairumā ziņoto gadījumu ciproterons tika lietots ilgāk nekā 5 gadus un ar dienas devu 50 mg un augstāku. Tomēr dažos konstatētajos gadījumos iedarbības ilgums bija samērā neliels (n=47), un konkrēti četri gadījumi bija pietiekami labi dokumentēti un jāva noteikt saistību starp augstu ciproterona dienas devu īslaicīgu lietošanu un meningiomas attīstību.

Nemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* uzskatīja, ka šie konstatējumi (augstāks risks ar lielākām kumulatīvajām devām, neaprobežojoties ar ilgstošu lietošanu) ir jāatspoguļo ciproteronu saturošo zāļu informācijā. Ārstēšana ar lielām ciproterona devām ir jāierobežo līdz mazākajai efektīvajai devai, un, ja zāles ir apstiprinātas smagu androgenizācijas pazīmju ārstēšanai sievietēm, tās jālieto tikai tādā gadījumā, ja citas ārstēšanas iespējas nav pieejamas vai neiedarbojas.

Ciproteronu saturošas zāles ir arī reģistrētas lielās devās (50 mg, 100 mg un 300 mg/3 ml) dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem. Ņemot vērā šā stāvokļa nopietnību, vajadzību pēc atbilstošas terapijas un to, ka meningiomas parasti ir labdabīgas un to sastopamība aizvien ir zema, ieguvuma un riska attiecība šajā indikācijā joprojām ir pozitīva, ja citas intervences iespējas tiek uzskatītas par nepiemērotām.

Prostatas karcinomas indikācijās gadījumā ir augsta mirstība, un CPA novērš slimības progresēšanu. Tāpēc CPA sniegtais ieguvums neoperējama prostatas vēža antiandrogēnajā terapijā joprojām atsver meningiomu risku un ieguvuma un riska attiecība šajā indikācijā saglabājas pozitīva.

Netika atrastas nekādas zinātniskās publikācijas, kurās zemu ciproterona devu saturošu kombinēto zāļu lietošana tiktu konkrēti sasaistīta ar meningiomu. Spontāni ziņoto gadījumu analīze arī nesniedz pierādījumus šādai cēloņsakarībai. Ja risks, kas novērots sievietēm, kuras lietoja 50 mg un 100 mg CPA, ekstrapolē uz zemas devas kombinēto CPA zāļu lietošanu, tad, lietojot 2 mg ciproteronu saturošas zāles, hipotētiskais 12 g CPA kumulatīvās devas sliekšnis teorētiski tiktu sasniegts pēc vairāk nekā 20 gadus ilgas lietošanas (23,8 gadi, pamatojoties uz ikmēneša CPA iedarbības apmēru 42 mg) un 1 mg ciproteronu saturošām zālēm šis laiks būtu divreiz ilgāks. Ņemot vērā šo zāļu indikācijas, ilgstoša lietošana vairāku gadu desmitu garumā ir maz ticama.

Kaut gan nav aprakstīts paaugstināts risks tieši saistībā ar zemu ciproterona devu saturošām kombinētām zālēm, tiek norādīts, ka ir situācijas, kurās uz pacientiem var iedarboties gan augstas, gan zemas zāļu devas. Tā kā risks pieaug, palielinoties kumulatīvajai devai, zemas devas kombinēto zāļu informācijā ir jāatspoguļo pašlaik zināmā informācija par šo tematu un zemas devas zāļu lietošana ir jākontrindicē pacientiem ar agrāku vai pašreizēju meningiomu.

Ņemot vērā konstatējumus no *Weill* pētījuma, kurā noskaidrots, ka Francijā 30 % meningiomas gadījumu pacienti turpināja vai atsāka CPA lietošanu pēc meningiomas izārstēšanas, veselības aprūpes speciālistiem jāsaņem atgādinājums par esošo kontraindikāciju un viņi jāinformē par jaunajiem ierobežojumiem ciproterona lietošanā ar tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*), ko reģistrācijas apliecību īpašnieki kopīgi izplatīs katrā dalībvalstī.

*PRAC* apsvēra vajadzību pēc papildu pētījumiem par meningiomas risku saistībā ar ciproterona lietošanu. Tā kā absolūtais meningiomu risks ar lielām atsevišķa CPA devām ir zems, nav sagaidāms, ka pieņemamā laikā papildu novērošanas pētījumā tiktu iegūta nozīmīga jauna informācija, kas ļautu detalizētāk raksturot meningiomu risku. Tomēr *PRAC* arī uzskatīja, ka ir nepieciešami papildu farmakovigilances pasākumi, lai izvērtētu ārstu informētību un zināšanas par zāļu aprakstā un *DHPC* sniegto informāciju par meningiomas risku, tāpēc ieteica reģistrācijas apliecību īpašniekiem veikt kopīgu krustenisku novērošanas apsekojumu, lai izvērtētu veselības aprūpes speciālistu informētību un zināšanu līmeni par šādu risku.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ievēroja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz ciproteronu saturošām zālēm.
- *PRAC* pārskatīja pieejamos datus par meningiomas risku saistībā ar ciproterona lietošanu, jo īpaši epidemioloģiskos pētījumus, tostarp Francijas veselības apdrošināšanas fonda (*CNAM*) pētījumu, pēcreģistrācijas perioda gadījuma ziņojumus un reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus.
- No šiem datiem *PRAC* secināja, ka, lai gan absolūtais meningiomas risks saistībā ar ciproterona lietošanu joprojām ir zems, risks pieaug, palielinoties kumulatīvajām ciproterona devām. *PRAC*

ņēma vērā, ka vairums gadījumu notika pēc augstu ciproterona devu ilgākas iedarbības, taču meningiomas gadījumi tika konstatēti arī pēc augstu devu īslaicīgas iedarbības.

- Tāpēc *PRAC* ieteica visās indikācijās, izņemot prostatas karcinomu, lietot ciproteronu ārstēšanai vienīgi tādā gadījumā, ja citas ārstēšana iespējas nav pieejamas vai tiek uzskatītas par nepiemērotām, un izmantot vismazāko iespējamo efektīvo devu.
- *PRAC* arī norādīja, ka, lai gan pieejamie dati neliecina par paaugstinātu meningiomas risku saistībā ar zemas devas kombinēto zāļu lietošanu, kas satur 2 mg vai mazāku ciproterona devu, šādas zāles bieži tiek lietotas pēc ārstēšanas ar augstāku ciproterona devu saturošām zālēm vai vienlaikus ar tām. Tā kā risks pieaug, palielinoties ciproterona kumulatīvajai devai, komiteja ieteica kontrindicēt kombinētās zemas devas zāles arī pacientiem, kuriem pašlaik ir vai anamnēzē ir bijusi meningioma.
- Komiteja arī ieteica veikt citus atjauninājumus ciproteronu saturošo zāļu informācijā, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas par meningiomas risku.
- Komiteja ieteica reģistrācijas apliecību īpašniekiem veikt kopīgu krustenisko novērošanas apsekojumu, lai izvērtētu veselības aprūpes speciālistu informētību un zināšanas par šo risku.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka ciproteronu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā tiek ieviestas iepriekš norādītās izmaiņas.

Tiks izplatīts tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) ar atjauninātiem ieteikumiem.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas ciproteronu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

### ***CMDh* nostāja**

*CMDh* ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

*CMDh* arī piekrita *PRAC* ierosinātajam *DHPC* saturam un pieņēma grozīto komunikācijas plāna versiju, lai paskaidrotu, ka prasība izplatīt *DHPC* attiecas tikai uz atsevišķi ciproteronu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem.

### ***Vispārīgs secinājums***

*CMDh* secināja, ka ciproteronu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt izmaiņas ciproteronu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.