

## **Príloha II**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Cyproterón je syntetický derivát progesterónu s antiandrogénnymi vlastnosťami.

V monoterapii je cyproterónacetát k dispozícii v dávkach 10 mg, 50 mg a 100 mg na perorálne podanie a 300 mg/3 ml v depotnej forme.

Schválené indikácie liekov s obsahom cyproterónu sa líšia podľa jednotlivých síl a medzi jednotlivými krajinami, v ktorých sú tieto lieky povolené. Lieky obsahujúce cyproterón v sile 10 mg a 50 mg sú povolené najmä v prípade príznakov androgenizácie u žien, zatiaľ čo prípravky podávané v dávkach 50 mg, 100 mg a 300 mg/3 ml prípravku sú povolené na zníženie stimulácie u mužov pri sexuálnych deviáciách a pri karcinóme prostaty.

Cyproterón je tiež povolený v nízkej dávke (1-2 mg) v kombinácii s etinylestradiolom (35 mcg) alebo estradiol valerátom (1-2 mg). Tieto lieky sú indikované na stredné až ťažké formy akné súvisiaceho s citlivosťou na androgény (cyproterónacetát 2 mg/etinylestradiol 35 mcg), hormonálnu antikoncepciu (cyproterónacetát 1-2 mg/estradiolvalerát 1-2 mg) a hormonálnu substitučnú terapiu (cyproterónacetát 1 mg/estradiolvalerát 2 mg).

Meningióm je zriedkavý nádor mozgu, ktorý sa tvorí z mozgových blán. Prevažná väčšina nádorov sa považuje za benígne. Vznikajú na intrakraniálnych (90 %) alebo intraspínálnych (10 %) miestach. Výskyt meningiómov sa zvyšuje s vekom, pričom medián veku pri stanovení diagnózy je 65 rokov. Európsky vekovo štandardizovaný ročný IR sa pohybuje od 3,71 do 6,85 na 100 000 osôb u žien a od 1,8 do 3,01 u mužov (švédsky národný onkologický register), z čoho vyplýva pomer medzi ženami a mužmi 2:1. Hoci v prípade 75 % pacientov väčšina meningiómov rastie pomaly mnoho rokov bez príznakov, ich intrakraniálne umiestnenie môže viesť k príznakom spôsobeným kompresiou do príľahlých tkanív.

Súvislosť vysokej dávky (50 mg/deň) cyproterónacetátu (CPA) s meningiómom bola prvýkrát opísaná v sérii prípadov 9 pacientok s meningiómami liečených CPA 50 mg/deň po dobu 10 až 20 rokov, ktoré publikovali Froelich a kol. v roku 2008<sup>1</sup>. Informácie zo systému spontánneho podávania hlásení navyše viedli k hypotéze o zvýšenom riziku vzniku meningiómu u pacientov liečených dávkami 25 mg denne a vyššími dávkami. Bývalá pracovná skupina výboru CHMP pre dohľad nad liekmi (PhVWP) vyhodnotila tieto údaje v roku 2009 a dospela k záveru, že podávanie CPA v dávkach 25 mg a vyšších počas dlhého obdobia (t. j. roky) by mohlo mať prinajmenšom príčinnú súvislosť s výskytom (početných) meningiómov, pričom existuje podstatne menej dôkazov o takejto súvislosti s liekovými formami 2 mg alebo menej. Táto súvislosť je uvedená v informáciách o lieku (PI) pre CPA v dávkach 10 mg, 25 mg, 100 mg alebo vyšších (súhrn charakteristických vlastností lieku, časti 4.3, 4.4 a 4.8). [[Zápisnica PhVWP z novembra 2009](#)]

Weill a kol. na základe údajov francúzskej zdravotnej poisťovne (CNAM) nedávno uskutočnili francúzsku farmakoepidemiologickú štúdiu s cieľom odhadnúť počet prípadov meningiómu vo Francúzsku, ktoré možno pripísať dlhodobej expozícii žien CPA 50 mg a 100 mg v rokoch 2007 až 2015<sup>2</sup>. Ďalší prehľad vykonala francúzska agentúra ANSM, ktorá vyhodnotila prípady meningiómu vo Francúzsku, pri ktorých bolo hlásené použitie CPA.

Dňa 2. júla 2019 agentúra ANSM iniciovala postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených

<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 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](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

výhrad na pomer prínosu a rizika liekov s obsahom cyproterónu a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Pripustilo sa riziko vzniku meningiómov pri používaní CPA a od predchádzajúceho preskúmania, ktoré uskutočnila skupina PhVWP, je uvedené v informáciách o lieku pre CPA. Údaje, ktoré sú k dispozícii od predchádzajúceho preskúmania, potvrdzujú záver, že výskyt (početných) meningiómov je hlásený v súvislosti s dlhodobjším používaním (roky) cyproterón acetátu v dávkach 25 mg/deň a vyšších. Z údajov tiež vyplýva, že absolútne riziko vzniku meningiómov pri používaní CPA zostáva nízke.

Podľa Weillovej štúdie sa riziko vzniku meningiómu u žien zvyšuje iba s vyššími kumulatívnymi dávkami CPA (tabuľka 1).

### Tabuľka 1 Výskyt, relatívne riziko a upravený pomer rizika vzniku meningiómu v dôsledku expozície cyproterón acetátu – štúdia Weilla a kol. (2019).

	Osoby/rok	Prípady	Výskyt na		
			100 000 osôb za rok	RR [95 % IS]	HRa [95 % IS] <sup>(a)</sup>
<b>Mierna expozícia (&lt; 3 g)</b>	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
<b>Expozícia (&gt; = 3 g)</b>	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
<b>Podľa kumulatívnej dávky</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 a viac	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

<sup>a</sup> Pri zahrnutí upravené na základe veku ako časovo závislej premennej a estrogénu

aHR 6,6 (95 % IS: 4,0 – 11,1) je porovnateľný s výsledkami dvoch predchádzajúcich pozorovacích štúdií Gila a kol. [aIRR 11,4 (95 % IS 4,3 – 30,8)] a Cea-Soriana a kol. (aOR 6,30; IS: 1,37 – 28,94). Štúdia Weilla a kol. je prvou štúdiou s dostatočnou štatistickou silou na stratifikáciu expozície pri kumulatívnej dávke. Stratifikovaná analýza preukázala najvyššie zvýšenie rizika pre kumulatívne dávky > 60 g CPA, čo predstavuje liečbu CPA v trvaní 5 rokov dávkou 50 mg/deň počas 20 dní za mesiac. Zvýšené riziká sa však zistili aj po kumulatívnych dávkach 12 g až 36 g a po kumulatívnych dávkach 36 g až 60 g CPA. Keďže autori stratifikovali iba kumulatívne dávky a nie trvanie liečby, nie je možné vyvodiť žiadne závery o dobe expozície, po ktorej sa môže vyvinúť meningióm.

Analýza prípadov po uvedení na trh potvrdzuje, že vo väčšine hlásených prípadov sa cyproterón používal dlhšie ako 5 rokov a v denných dávkach 50 mg a vyšších. Bolo však identifikovaných niekoľko prípadov s relatívne krátkou expozíciou (n = 47) a konkrétne 4 prípady boli dostatočne dobre dokumentované a umožnili stanoviť súvislosť medzi krátkodobým používaním vysokých denných dávok cyproterónu a vznikom meningiómu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že tieto zistenia (vyššie riziko pri vyšších kumulatívnych dávkach, bez obmedzenia na dlhodobé užívanie) sa musia odzrkadliť v informáciách o lieku pre lieky s obsahom cyproterónu. Liečba vysokými dávkami cyproterónu sa má obmedziť na najnižšiu účinnú dávku a v prípade liekov schválených na závažné prejavy androgenizácie u žien, len ak nie sú dostupné alebo účinné iné možnosti liečby.

Lieky s obsahom cyproterónu sú povolené aj vo vysokých dávkach (50 mg, 100 mg a 300 mg/3 ml) na zníženie sexuálnych deviácií u dospelých mužov. Vzhľadom na závažnosť tohto stavu, potrebu primeranej liečby a skutočnosť, že meningiómy majú zvyčajne benígny charakter a ich výskyt zostáva nízky, pomer prínosu a rizika tejto indikácie ostáva priaznivý za predpokladu, že iné zásahy sa považujú za nevhodné.

Pri indikácii karcinómu prostaty je vysoká mortalita a CPA zabraňuje progresii ochorenia. Prínosy CPA pri antiandrogénnej liečbe v prípade neoperovateľnej rakoviny prostaty preto naďalej prevyšujú riziko vzniku meningiómov a pomer prínosu a rizika v tejto indikácii zostáva priaznivý.

Nebola identifikovaná žiadna odborná literatúra, v ktorej by bolo konkrétne spojené používanie kombinovaných liekov s nízkou dávkou cyproterónu s meningiómom. Analýza spontánne hlásených prípadov takisto neposkytuje dôkaz o príčinnej súvislosti. Extrapolácia rizika pozorovaného u žien, ktoré používali 50 mg a 100 mg CPA, na kombinované lieky s nízkou dávkou CPA naznačuje, že v prípade liekov s obsahom 2 mg cyproterónu by teoretická dĺžka používania na dosiahnutie predpokladanej prahovej hodnoty pre kumulatívnu dávku 12 g CPA bola viac ako 20 rokov (23,8 roka na základe mesačnej expozície CPA v dávke 42 mg) a dvojnásobná pre lieky obsahujúce 1 mg cyproterónu. Vzhľadom na indikácie pre tieto lieky je dlhodobé používanie počas niekoľkých desaťročí nepravdepodobné.

Aj keď nebolo konkrétne opísané zvýšené riziko spojené s používaním kombinovaných liekov s nízkou dávkou cyproterónu, treba uviesť, že dochádza k situáciám, keď pacienti môžu byť vystavení liekom s vysokou aj nízkou dávkou. Keďže riziko sa zvyšuje so stúpajúcou kumulatívnou dávkou, informácie o lieku pre kombinované lieky s nízkou dávkou majú odzrkadľovať súčasné poznatky o tomto probléme a použitie liekov s nízkou dávkou má byť kontraindikované u pacientov s predchádzajúcim alebo existujúcim meningiómom.

Vzhľadom na zistenia Weillovej štúdie, z ktorých vyplýva, že vo Francúzsku pokračovalo 30 % pacientov s výskytom meningiómu v liečbe CPA alebo ju obnovilo po liečbe meningiómu, je potrebné pripomenúť zdravotníckym pracovníkom zavedenú kontraindikáciu a informovať ich o nových obmedzeniach v súvislosti s používaním cyproterónu prostredníctvom distribúcie priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC), ktorú majú držiteľia povolenia na uvedenie na trh v každom členskom štáte spoločne distribuovať.

Výbor PRAC zvážil potrebu ďalších štúdií o riziku vzniku meningiómu v súvislosti s používaním cyproterónu. Vzhľadom na nízke absolútne riziko vzniku meningiómov iba pri vysokých dávkach CPA sa neočakáva, že sa pri ďalšej pozorovacej štúdii získajú významné nové informácie, ktoré by v prijateľnom časovom rámci podrobnejšie charakterizovali riziko vzniku meningiómov. Výbor PRAC však ďalej usúdil, že na vyhodnotenie informovanosti lekárov a úrovne vedomostí o informáciách obsiahnutých v súhrne charakteristických vlastností lieku a DHPC, pokiaľ ide o riziko vzniku meningiómu, sú potrebné ďalšie činnosti dohľadu nad liekmi, a preto odporučil, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh uskutočnili spoločný pozorovací prierezový prieskum s cieľom posúdiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a úroveň vedomostí o tomto riziku.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky s obsahom cyproterónu,
- výbor PRAC preskúmal dostupné údaje o riziku vzniku meningiómu v súvislosti s cyproterónom, najmä epidemiologické štúdie vrátane štúdie francúzskej zdravotnej poisťovne

(CNAM), prípadové hlásenia po uvedení na trh a údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh,

- výbor PRAC dospel na základe údajov k záveru, že zatiaľ čo absolútne riziko vzniku meningiómu v súvislosti s používaním cyproterónu zostáva nízke, toto riziko sa zvyšuje so stúpajúcou kumulatívnou dávkou cyproterónu. Výbor PRAC konštatoval, že k väčšine prípadov dochádza po dlhodobej expozícii vysokým dávkam cyproterónu, ale prípady meningiómu sa zistili aj po krátkodobej expozícii vysokým dávkam,
- výbor PRAC preto odporučil, aby sa vo všetkých indikáciách okrem karcinómu prostaty liečba cyproterónom obmedzila na situácie, keď nie sú dostupné alternatívne liečby alebo sa považujú za nevhodné, a aby sa použila najnižšia možná účinná dávka,
- výbor PRAC tiež konštatoval, že zatiaľ čo dostupné údaje nenaznačujú zvýšené riziko vzniku meningiómu v súvislosti s kombinovanými liekmi obsahujúcimi nízku dávku 2 mg alebo menej cyproterónu, tieto lieky sa často používajú po liečbe liekmi s vyššími dávkami cyproterónu alebo súbežne s nimi. Vzhľadom na to, že toto riziko sa zvyšuje so stúpajúcimi kumulatívnymi dávkami cyproterónu, výbor odporučil kontraindikovať kombinované lieky s nízkou dávkou aj u pacientov s meningiómom alebo s meningiómom v anamnéze,
- výbor ďalej odporučil ďalšie aktualizácie informácií o lieku pre lieky s obsahom cyproterónu, ktoré budú odzrkadľovať súčasné poznatky o riziku vzniku meningiómu,
- výbor odporučil, aby držitelia povolenia na uvedenie na trh vykonali spoločný pozorovací prierezový prieskum s cieľom posúdiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a úroveň poznatkov o tomto riziku.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky s obsahom cyproterónu ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Bude distribuovaná DHPC s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov o aktuálnych odporúčaníach.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky s obsahom cyproterónu.

### **Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh tiež súhlasila s obsahom DHPC, ktorý navrhol výbor PRAC, a prijala zmenenú verziu plánu komunikácie s cieľom objasniť, že požiadavka na distribúciu DHPC sa vzťahuje iba na držiteľov povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce iba cyproterón.

### **Celkový záver**

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov s obsahom cyproterónu ostáva priaznivý s podmienkou vyššie opísaných zmien v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky s obsahom cyproterónu.