

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Syproteroni on synteettinen progesteronijohdannainen, jolla on antiandrogeenisia ominaisuuksia.

Yksilääkehoidossa syproteroniasetaattia on saatavana 10, 50 ja 100 mg:n suun kautta annosteltavana valmisteena sekä 300 mg / 3 ml depotvalmisteena.

Syproteronia sisältävien valmisteiden hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat valmisteen vahvuuden ja sen maan mukaan, jossa valmisteella on myyntilupa. Syproteronivalmisteet, joiden vahvuus on 10 mg ja 50 mg, on hyväksytty pääasiassa naisten androgenisaation oireiden hoitoon. Valmisteiden, joiden annostus on 50 mg, 100 mg ja 300 mg / 3 ml, hyväksytyjä käyttöaiheita ovat sukupuolisen halun vähentäminen miehillä, joilla on seksuaalisia poikkeavuuksia, ja eturauhaskarsinoma.

Lisäksi syproteronia voidaan käyttää pieninä annoksina (1–2 mg) yhdessä etinyyliestradiolin (35 µg) tai estradiolivaleraatin (1–2 mg) kanssa. Nämä valmisteet on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean androgeeniherkkyteen liittyvän aknen hoitoon (syproteroniasetaatti 2 mg / etinyyliestradioli 35 µg), hormonaaliseen ehkäisyyn (syproteroniasetaatti 1–2 mg / estradiolivaleraatti 1–2 mg) ja hormonikorvaushoitoon (syproteroniasetaatti 1 mg / estradiolivaleraatti 2 mg).

Meningeooma eli aivokalvokasvain on harvinainen aivokasvain, joka muodostuu aivokalvoissa. Valtaosaa niistä pidetään hyvälaatuisina. Ne sijaitsevat kallon sisällä (90 %) ja selkäydinkanavassa (10 %). Meningeoomien ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä. Mediaani-ikä diagnosointihetkellä on 65 vuotta. Eurooppalainen ikävakioitu vuotuinen ilmaantuvuus 100 000:ta henkilöä kohden vaihtelee naisilla välillä 3,71–6,85 ja miehillä välillä 1,8–3,01 (Ruotsin kansallinen syöpärekisteri). Naisten ja miesten välinen suhde on tämän mukaan siis 2:1. Vaikka useimmat meningeoomat kasvavat hitaasti useiden vuosien ajan aiheuttamatta oireita 75 prosentilla potilaista, ne saattavat aiheuttaa oireita sijaitessaan kallon sisällä, kun ne painavat viereisiä kudoksia.

Syproteroniasetaatin suurten annosten (50 mg/vrk) yhteyttä meningeoomaan kuvattiin ensimmäiseksi tapaustutkimusten sarjassa, jonka Froelich ym. julkaisivat vuonna 2008¹. Tutkimus koski yhdeksää naispotilasta, joiden meningeoomaa hoidettiin syproteroniasetaatin annoksella 50 mg/vrk. Hoidon kesto vaihteli välillä 10–20 vuotta. Lisäksi spontaanien ilmoitusten järjestelmästä saatujen tietojen perusteella muodostettiin hypoteesi, jonka mukaan meningeooman riski on suurentunut potilailla, joiden päivittäinen hoitoannos on vähintään 25 mg. Aiempi lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmä (PhVWP) arvioi nämä tiedot vuonna 2009 ja tuli siihen tulokseen, että pitkäaikainen (vuosien mittainen) hoito syproteroniasetaatilla, jonka annos on vähintään 25 mg, voi mahdollisesti liittyä kausaalisesti (useiden) meningeoomien ilmaantumiseen. Tällaisesta yhteydestä on merkittävästi vähemmän näyttöä, jos lääkeannoksen vahvuus on enintään 2 mg. Tämä yhteys on mainittu valmistetiedoissa, kun syproteroniasetaatin annostus on vähintään 10, 25 tai 100 mg (valmisteyhteenvedon kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8). [[PhVWP:n pöytäkirja, marraskuu 2009](#)]

Weill ym. tekivät hiljattain ranskalaisen farmakoepidemiologisen tutkimuksen, jossa arvioitiin sellaisten meningeoomatapausten määrää Ranskassa, jotka johtuivat naisten pitkäaikaisesta altistumisesta syproteroniasetaatin annoksille 50–100 mg vuosina 2007–2015² Ranskan sairausvakuutuslaitoksen (CNAM) tietojen perusteella. Myös Ranskan lääketurvallisuusvirasto (ANSM) arvioi Ranskassa ilmenneitä meningeoomatapauksia, joiden yhteydessä ilmoitettiin syproteroniasetaatin käyttöä.

ANSM aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 2. heinäkuuta 2019 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa

¹ Froelich, S., Dali-Youcef, N., Boyer, P. ym., "Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas?" Endocrine Abstracts, 2008, 16, P158.

² Weill, A. ym., (kesäkuu 2019), "Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme" Pariisi, ANSM.

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

(PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta syproteronia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Meningeooman riski syproteroniasetaatin käytön yhteydessä on tunnistettu, ja tätä koskeva tieto on sisällytetty syproteroniasetaatin tuotetietoihin PhVWP:n edellisestä arvioinnista lähtien. Edellisen arvioinnin jälkeen saadut tiedot vahvistavat sitä johtopäätöstä, että (useita) meningeoomatapauksia on ilmoitettu syproteroniasetaatin pitkäaikaisen (vuosia kestäneen) hoidon yhteydessä, kun annos on ollut vähintään 25 mg/vrk. Tiedot osoittavat myös, että meningeooman absoluuttinen riski syproteroniasetaatin käytön yhteydessä on edelleen pieni.

Weillin tutkimuksesta saatiin lisäksi tietoa siitä, että naisilla meningeooman riski kasvaa, kun yksinään käytetyn syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos on suuri (taulukko 1).

Taulukko 1 Meningeoomien ilmaantuvuus, suhteellinen riski (RR) ja mukautettu riskisuhde (aHR) syproteroniasetaattialtistuksen mukaan – Weillin ym. tutkimus (2019)

| | Potilasvuott a | Tapaukse t | Ilmaantuvuus 100 000 potilasvuotta kohden | RR [95 %:n luottamusväli] | aHR [95 %:n luottamusväli] ^(a) |
|----------------------------------|-------------------|---------------|--|------------------------------|--|
| Lievä altistus (< 3 g) | 439,949 | 20 | 4.5 | Viite | Viite |
| Altistus (>= 3 g) | 289,544 | 69 | 23.8 | 5.2 [3.2–8.6] | 6.6 [4.0–11.1] |
| Kumulatiivinen annos | | | | | |
| [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] |
| Vähintään 60 g | 11,615 | 15 | 129.1 | 28.4 [14.5–55.5] | 21.7 [10.8–43.5] |

^a Mukautettu iän mukaan (aikasidonnainen muuttuja), estrogeeni tutkimukseen otettaessa.

aHR 6,6 (95 %:n luottamusväli: 4,0–11,1)) on verrattavissa tuloksiin, jotka saatiin kahdessa aiemmassa havainnoivassa tutkimuksessa, Gil ym. (mukautettu ilmaantumistiheyksien suhde aIRR 11,4 (95 %:n luottamusväli 4,3–30,8)) ja Cea-Soriano ym. (mukautettu kerroinsuhde aOR 6,30; luottamusväli: 1,37–28,94). Weillin ja kumppaneiden tutkimus on ensimmäinen tutkimus, jonka tilastollinen voima riittää kumulatiiviselle annokselle altistumisen ositukseen. Ositetun analyysin mukaan riski suureni eniten, kun syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos oli > 60 g, mikä vastaa viiden vuoden syproteroniasetaattihoitoa annoksella 50 mg/vrk 20 vuorokauden ajan kuukaudessa. Suurentuneita riskejä mitattiin kuitenkin myös sen jälkeen, kun potilaan saama syproteroniasetaatin kumulatiivinen annos oli 12–36 g ja 36–60 g. Koska tutkimuksen tekijät osittivat pelkästään kumulatiiviset annokset eivätkä hoidon kestoa, ei voida tehdä päätelmiä altistumisajasta, jonka jälkeen meningeoomia voi kehittyä.

Markkinoille tulon jälkeisten tapausten analyysi vahvistaa, että ilmoitettujen tapausten valtaosassa syproteronia oli käytetty yli viiden vuoden ajan ja päivittäiset annokset olivat vähintään 50 mg. Useita tapauksia tunnistettiin kuitenkin suhteellisen lyhyen altistuksen jälkeen (n = 47). Varsinkin neljä tapausta oli dokumentoitu riittävän hyvin, ja niiden perusteella pystyttiin osoittamaan suhde

syproteronin suurten päivittäisten annosten lyhytaikaisen käytön ja meningeooman kehittymisen välillä.

Tästä syystä PRAC katsoi, että näistä löydöksistä (suuriin kumulatiivisiin annoksiin liittyvä suurentunut riski, joka ei rajoitu pitkäaikaiseen käyttöön) on mainittava syproteronia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa. Jos hoidossa käytetään suuria annoksia syproteronia, on käytettävä pienintä mahdollista vaikuttavaa annosta. Valmisteita, jotka on hyväksytty vaikeiden androgenisaation oireiden hoitoon naisilla, saa käyttää vain, kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla tai ne eivät tehoa.

Syproteronia sisältäviä valmisteita on myös hyväksytty suurina annoksina (50 mg, 100 mg ja 300 mg / 3 ml) seksuaalisen poikkeavuuden vähentämiseen aikuisilla miehillä. Koska tila on vakava, riittävä hoito on tarpeen ja meningeoomat ovat yleensä hyvälaatuisia ja niiden ilmaantuvuus on edelleen pieni, tämän käyttöaiheen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, jos muut interventiot eivät ole soveltuvia.

Eturauhaskarsinoomaa koskevassa käyttöaiheessa kuolleisuus on suuri ja syproteroniasetaatti ehkäisee taudin etenemistä. Siksi syproteroniasetaattihoiton hyödyt leikkauskelvottoman eturauhassyövän antiandrogenihoidossa ovat edelleen suuremmat kuin meningeooman riski, ja tämän käyttöaiheen hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen.

Tiedossa ei ole tieteellistä kirjallisuutta, jossa syproteronia pieninä annoksina sisältävät yhdistelmävalmisteet olisi nimenomaisesti yhdistetty meningeoomaan. Spontaanisti ilmoitettujen tapausten analyysistä ei myöskään saatu näyttöä syy-yhteyden tueksi. 50 mg ja 100 mg syproteroniasetaattia saaneita naisia koskevan riskin ekstrapolaatio syproteronia pieninä annoksina sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin osoittaa, että hypoteettisen 12 g:n kumulatiivisen syproteroniasetaattiannoksen saavuttaminen 2 mg syproteronia sisältävien valmisteiden osalta kestää teoriassa yli 20 vuotta (23,8 vuotta, jos kuukausittainen altistus syproteroniasetaatille on 42 mg), ja kaksi kertaa pidempään, jos valmiste sisältää 1 mg syproteronia. Kun huomioidaan näiden valmisteiden käyttöaiheet, pitkäaikainen, useita vuosikymmeniä kestävä käyttö on epätodennäköistä.

Suurentunutta riskiä ei kuvattu nimenomaisesti sellaisten yhdistelmävalmisteiden yhteydessä, jotka sisältävät pienen annoksen syproteronia, mutta on huomattava, että potilaat saattavat joissakin tilanteissa altistua sekä suuriannoksisille että pieniannoksisille valmisteille. Koska riski suurenee kumulatiivisen annoksen suurentuessa, tämä tieto on käytävä ilmi pieniannoksisien yhdistelmävalmisteiden tuotetiedoista, ja pieniannoksisien valmisteiden käytön on oltava vasta-aiheista potilailla, joilla on aiemmin ollut tai on meningeooma.

Weillin tutkimuksen mukaan Ranskassa 30 prosentissa meningeoomatapauksista potilaat jatkoivat syproteroniasetaattihoitoa tai aloittivat sen uudelleen meningeooman hoidon jälkeen. Siksi terveydenhoidon ammattilaisia on muistutettava voimassa olevasta vasta-aiheesta ja heille on tiedotettava uusista rajoituksista, jotka koskevat syproteronin käyttöä. Kunkin jäsenvaltion myyntiluvan haltijat lähettävät yhdessä tiedotteen terveydenhuollon ammattilaisille.

PRAC harkitsi tarvetta lisätutkimuksille, jotka koskevat meningeooman riskiä syproteronin käytön yhteydessä. Koska meningeooman absoluuttinen riski on pieni, kun potilas saa suuria annoksia pelkästään syproteroniasetaattia, ei ole odotettavissa, että havainnoivassa lisätutkimuksessa saataisiin merkittävää uutta tietoa meningeooman riskistä hyväksyttävällä aikavälillä. PRAC kuitenkin katsoi, että tarvitaan lisää lääketurvatoimia, joilla arvioidaan, miten hyvin lääkärit ovat tietoisia meningeooman riskistä ja miten hyvin he ovat perehtyneet riskiä koskeviin tietoihin, jotka sisältyvät valmisteyhteenvetoon ja tiedotteeseen terveydenhuollon ammattilaisille. Siksi PRAC suositteli, että myyntiluvan haltijat tekevät yhteisen havainnoivan poikittaistutkimuksen, jossa kartoitetaan tätä tietoisuutta ja tiedon tasoa.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti syproteronia sisältäviä valmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- PRAC tarkasteli saatavissa olevia tietoja, jotka koskevat meningeooman riskiä syproteronin käytön yhteydessä, ja erityisesti epidemiologisia tutkimuksia, kuten Ranskan sairausvakuutuslaitoksen (CNAM) tekemää tutkimusta, markkinoille tulon jälkeisiä tapauksertomuksia ja myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja.
- PRAC päätteli näiden tietojen perusteella, että vaikka meningeooman absoluuttinen riski syproteronin käytön yhteydessä on edelleen pieni, riski suurenee, kun syproteronin kumulatiivinen annos suurenee. PRAC totesi, että suurin osa tapauksista ilmenee sen jälkeen, kun potilas on altistunut pitkäaikaisesti suurille syproteroniannoksille, mutta meningeoomatapauksia on havaittu myös lyhytaikaisen suurille annoksille altistumisen jälkeen.
- Siksi PRAC suositteli, että kaikissa muissa käyttöaiheissa paitsi eturauhaskarsinoomassa syproteronihoito on rajoitettava tilanteisiin, joissa vaihtoehtoisia hoitoja ei ole saatavilla tai muut hoidot eivät sovellu, ja hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista vaikuttavaa annosta.
- PRAC totesi myös, että vaikka käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa meningeooman suurentuneeseen riskiin sellaisten pieniannoksisten yhdistelmävalmisteiden yhteydessä, jotka sisältävät enintään 2 mg syproteronia, näitä valmisteita käytetään usein samanaikaisesti suuriannoksisen syproteronivalmisteen kanssa tai sen jälkeen. Koska riski suurenee syproteronin kumulatiivisen annoksen suurentuessa, komitea suositteli, että myös pieniannoksiset yhdistelmävalmisteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on meningeooma tai on ollut meningeooma.
- Lisäksi komitea suositteli syproteronia sisältävien valmisteiden tuotetietoihin muita päivityksiä, jotka koskevat nykytietoa meningeoomariskistä.
- Komitea suositteli, että myyntiluvan haltijat tekevät yhteisen havainnoivan poikittaistutkimuksen, jossa arvioidaan terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuutta ja tietoa tästä riskistä.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että syproteronia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään tiedote, jossa kerrotaan päivitetyistä suosituksista.

Näin ollen komitea suosittelee, että syproteronia sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRACin suosituksen ihmislääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

CMDh hyväksyi myös PRACin ehdottaman terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun tiedotteen sisällön ja tiedotussuunnitelman tarkistetun version, jossa selvennetään, että velvoite jakaa tiedotetta terveydenhuollon ammattilaisille koskee ainoastaan sellaisten valmisteiden myyntiluvan haltijoita, jotka sisältävät ainoastaan syproteronia.

Päätelmät

CMDh katsoi, että syproteronia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Siksi CMDh suosittelee, että syproteronia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.