

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ciproteronas yra sintetinis progesterono darinys, turintis androgenus slopinančių savybių.

Monoterapijai skirtas ciproterono acetatas tiekiamas 10, 50 ir 100 mg geriamųjų preparatų bei 300 mg/3 ml depo formos preparato pavidalu.

Skirtingose šalyse, kuriose šie preparatai yra įregistruoti, patvirtintos skirtingos preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, indikacijos ir pagal jas skiriami skirtingo stiprumo preparatai. 10 ir 50 mg stiprumo ciproterono preparatai daugiausia įregistruoti pagal moterų androgenizacijos požymių slopinimo indikaciją, o po 50 mg, 100 mg ir 300 mg/3ml dozuojami preparatai įregistruoti pagal seksualinių deviacijų turinčių vyrų lytinio potraukio slopinimo ir prostatos karcinomos gydymo indikaciją.

Ciproteronas taip pat įregistruotas vaisto, kuriame yra nedidelės ciproterono dozės (1–2 mg) ir etinilestradiolio (35 µg) arba estradiolio valerato (1–2 mg) darinys, forma. Šie preparatai skirti vartoti pagal su jautrumu androgenams susijusios vidutinio sunkumo arba sunkios aknės gydymo (ciproterono acetato 2 mg/etinilestradiolio 35 µg), hormoninės kontracepcijos (ciproterono acetato 1–2 mg/estradiolio valerato 1–2 mg) ir pakaitinės hormonų terapijos (ciproterono acetato 1 mg/estradiolio valerato 2 mg) indikacijas.

Meningioma yra retas galvos smegenų navikas, kuris vystosi iš smegenų dangalų. Didžioji dauguma tokių navikų laikomi gerybiniais. Jie vystosi galvos (90 proc.) arba stuburo smegenyse (10 proc.). Meningiomų atvejų skaičius didėja su amžiumi; pacientų amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu yra 65 metai. Europoje pagal amžių standartizuotas metinis meningiomos atvejų skaičius svyruoja nuo 3,71 iki 6,85 atvejo/100 000 moterų ir nuo 1,8 iki 3,01 atvejo/100 000 vyrų (Švedijos nacionalinis vėžio registras), taigi moterų ir vyrų, kuriems diagnozuojama meningioma, santykis yra 2:1. Nors dauguma meningiomų auga lėtai daugelį metų ir 75 proc. pacientams nesukelia jokių simptomų, dėl jų intrakranijinės lokalizacijos ir šalia esančių audinių spaudimo pacientams gali pasireikšti tam tikri simptomai.

Pirmą kartą didelėmis dozėmis (50 mg per parą) vartojamo ciproterono acetato (CPA) sąsają su meningioma aprašė Froelich et al. 2008 m.¹ publikuotoje kelių atvejų apžvalgoje; joje buvo aprašytos 9 pacientės, kurioms buvo diagnozuotos meningiomos ir kurios 10–20 metų vartojo CPA po 50 mg per parą. Be to, peržiūrėjus spontaninių pranešimų sistemai pateiktą informaciją, iškelta hipotezė dėl padidėjusios meningiomos rizikos pacientams, kurie gydomi 25 mg arba didesnėmis paros dozėmis. Ankstesnė CHMP Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) įvertino šiuos duomenis 2009 m. ir priėjo prie išvados, kad 25 mg ir didesnėmis dozėmis ilgą laiką (t. y. kelerius metus) vartojamas CPA gali būti bent galimai priežastiniu ryšiu susijęs su (daugybinių) meningiomų išsivystymu; tokią sąsają su 2 mg arba mažesnėmis dozėmis patvirtinančių įrodymų gerokai mažiau. Į 10, 25, 100 mg ir didesnių dozių CPA preparatų informacinius dokumentus yra įtraukta informacija apie šią sąsają (preparato charakteristikų santraukos 4.3, 4.4, 4.8 skyriai). [[2009 m. lapkričio mėn. PhVWP posėdžio protokolas](#)]

Neseniai Weill et al, remdamiesi Prancūzijos nacionalinio sveikatos draudimo fondo (pranc. CNAM) duomenimis, atliko Prancūzijos farmakoepidemiologinį tyrimą, siekdami apytikriai apskaičiuoti, kiek 2007–2015 m. Prancūzijoje užregistruotų meningiomos atvejų būtų galima susieti su moterų ilgą laiką

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, et al. Ar ciproterono acetatas skatina daugybinių meningiomų vystymąsi? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158.

virtotomis CPA 50 ir 100 mg dozėmis². Dar vieną apžvalgą atliko Prancūzijos agentūra ANSM, kuri vertino Prancūzijoje užregistruotus meningiomas atvejus, kai buvo pranešta apie CPA vartojimą.

2019 m. liepos 2 d. ANSM, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Meningiomų išsivystymo rizika vartojant CPA pripažinta ir po ankstesnės PhVWP atliktos peržiūros informacija apie tai buvo įtraukta į CPA preparato informacinius dokumentus. Laikotarpiu po ankstesnės peržiūros surinkti duomenys patvirtina išvadą, kad gauti pranešimai apie pacientams išsivysčiusių (daugybinių) meningiomų atvejus buvo susiję su ilgesnį laiką (kelerius metus) vartotomis 25 mg ir didesnėmis ciproterono acetato paros dozėmis. Iš šių duomenų taip pat matyti, kad absoliuti meningiomų išsivystymo rizika vartojant CPA išlieka nedidelė.

Weill et al atliktas tyrimas patvirtina jau anksčiau padarytas išvadas, kad meningiomas išsivystymo rizika moterims didėja, didėjant kumuliacinėms CPA dozėms (1 lentelė).

1 lentelė. Meningiomas atvejų skaičius, santykinė rizika ir koreguotasis rizikos santykis pagal suvartotą ciproterono acetato dozę (Weill et al (2019) atliktas tyrimas).

	PM	Atvejai	Atvejų skaičius/ 100 000 PM	SR [95 proc. PI]	Rsk [95 proc. PI] ^(a)
Vartojimo nedid. doz. (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Vartojimo (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Pagal kumuliacinę dozę					
[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 ir daugiau	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Koreguotas pagal amžių, kuris yra nuo laiko priklausomas kintamasis, ir pagal estrogenų vartojimą įtraukimo į tyrimą metu.

Apskaičiuotas koreguotasis rizikos santykis (kRS), 6,6 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 4,0–11,1), yra panašus į dviejų anksčiau atliktų stebimųjų tyrimų rezultatus (Gil et al atliktas tyrimas – koreguotasis atvejų skaičių santykis (angl. *adjusted incidence rate ratio*, aIRR): 11,4 (95 proc. PI: 4,3–30,8); Cea-Soriano et al atliktas tyrimas – (koreguotasis šansų santykis (angl. *adjusted odds ratio*, aOR): 6,30; PI: 1,37–28,94). Weill et al atliktas tyrimas yra pirmas tyrimas, kurio statistinės galios pakako vaisto vartojimui pagal kumuliacinę dozę stratifikuoti. Stratifikuotoji duomenų analizė

² Weill A et al. (2019 m. birželis. *Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme*. Paryžius: ANSM.

https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

atskleidė, kad labiausiai meningiomos išsivystymo rizika padidėja, kai kumuliacinė CPA dozė > siekia ≥ 60 g, t. y. 5 metus, 20 dienų per mėnesį CPA vartojamas po 50 mg per parą. Tačiau padidėjusi rizika buvo nustatyta ir pacientams, suvartojusiems kumuliacinę 12–36 g ir 36–60 g dozę. Kadangi tyrimo autoriai stratifikavo duomenis tik pagal kumuliacinę dozę, o ne pagal gydymo trukmę, negalima padaryti jokių išvadų dėl vaisto vartojimo laikotarpio, po kurio pacientams gali išsivystyti meningioma. Po vaistų pateikimo rinkai užregistruotų atvejų analizė patvirtina, kad dauguma atvejų, apie kuriuos pranešta, pacientai ciproteroną vartojo ilgiau nei 5 metus, 50 mg ir didesnėmis paros dozėmis. Vis dėlto, nustatyta keletas atvejų ($n=47$), kai vaistas buvo vartojamas palyginti trumpą laiką; 4 atvejai buvo pakankamai išsamiai dokumentuoti ir, remiantis jų duomenimis, pavyko nustatyti trumpalaikio didelių ciproterono paros dozių vartojimo sąsają su meningiomos išsivystymu.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikėsi nuomonės, kad informaciją apie šiuos tyrimų rezultatus (suvartojus didesnę kumuliacinę dozę, pacientams kilo didesnė rizika, bet ne tik ilgalaikio vaisto vartojimo atvejais) reikia įtraukti į preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, preparato informacinius dokumentus. Gydymą vaistais, kuriuose yra didelė ciproterono dozė, reikėtų apriboti, numatant galimybę vartoti mažiausią veiksmingą tokių vaistų dozę, o preparatų, kurie skirti slopinti moterims pasireiškiančius androgenizacijos požymius, tokie vaistai turėtų būti skiriami tik tais atvejais, kai nėra kitų vaistų pasirinkimo galimybių arba tie vaistai neveiksmingi.

Preparatai, kurių sudėtyje yra didelė ciproterono dozė (50 mg, 100 mg ir 300 mg/3 ml), taip pat įregistruoti pagal suaugusių vyrų seksualinių deviacijų slopinimo indikaciją. Atsižvelgiant į šios ligos rimtumą, taip pat į tinkamo gydymo poreikį ir į tai, kad meningiomos iš esmės yra gerybiniai dariniai ir jų atvejų skaičius išlieka nedidelis, pagal šią indikaciją vartojamų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet tik tais atvejais, kai kitos intervencinės priemonės laikomos netinkamomis.

Kalbant apie prostatos karcinomos indikaciją, pažymėtina, kad mirtingumas nuo šios ligos yra didelis ir CPA neleidžia šiai ligai progresuoti. Todėl CPA nauda taikant androgenus slopinantį gydymą neoperuojamu prostatos vėžiu sergantiems pacientams išlieka didesnė už meningiomų išsivystymo riziką ir pagal šią indikaciją vartojamo CPA naudos ir rizikos santykis tebėra palankus.

Nenustatyta nė vieno mokslinio straipsnio, kuriame sudėtinių preparatų su nedidelėmis ciproterono dozėmis vartojimas būtų konkrečiai susietas su meningioma. Atlikus spontaniniuose pranešimuose aprašytų atvejų analizę, taip pat nenustatyta jokių tokio priežastinio ryšio įrodymų. Moterims, kurios vartojo ciproteroną 50 ir 100 mg dozėmis, nustatytą riziką ekstrapoliavus pacientams, vartojantiems sudėtinius preparatus su nedidelėmis CPA dozėmis, nustatyta, kad, vartojant preparatus, kuriuose yra 2 mg ciproterono, hipotetinė 12 g CPA kumuliacinė dozė būtų pasiekta po daugiau nei 20 metų vartojimo (po 23,8 metų, jeigu per mėnesį būtų suvartojama po 42 mg CPA), o vartojant preparatus, kuriuose yra 1 mg ciproterono, tam prireiktų dvigubai ilgesnio laikotarpio. Atsižvelgiant į šių preparatų vartojimo indikacijas, mažai tikėtina, kad jie bus vartojami kelis dešimtmečius.

Nors vartojant sudėtinius preparatus su nedidelėmis ciproterono dozėmis padidėjusios rizikos nenustatyta, atkreipiamas dėmesys į tai, kad tam tikromis aplinkybėmis pacientai vartoja preparatus ir su didelėmis, ir su mažomis ciproterono dozėmis. Kadangi rizika didėja didėjant kumuliacinei vaisto dozei, į sudėtinių preparatų su nedidelėmis ciproterono dozėmis informacinius dokumentus reikėtų įtraukti šiuo metu turimas žinias šiuo klausimu ir juose reikėtų nurodyti, kad preparatų su nedidelėmis ciproterono dozėmis negalima vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo arba šiuo metu yra diagnozuota meningioma.

Atsižvelgiant į Weill atlikto tyrimo metu nustatytą faktą, kad Prancūzijoje 30 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuota meningioma, toliau vartojo CPA arba, užbaigus meningiomos gydymą, vėl pradėjo vartoti CPA, sveikatos priežiūros specialistams reikėtų priminti apie nustatytą kontraindikaciją ir juos reikėtų informuoti apie naujus ciproterono vartojimo apribojimus, išsiunčiant tiesioginį pranešimą

sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kurį registruotojai ketina bendrai išplatinti kiekvienoje valstybėje narėje.

PRAC svarstė, ar nereikėtų atlikti papildomų su ciproterono vartojimu siejamos meningošios išsivystymo rizikos tyrimų. Atsižvelgiant į nedidelę absoliučią meningošios išsivystymo riziką vartojant vienkomponenčius preparatus su didelėmis CPA dozėmis, manoma, kad per priimtina laikotarpį nepavyktų atlikti tokio papildomo stebimojo tyrimo, kuris atskleistų reikšmingos naujos informacijos ir taip padėtų išsamiau ištirti meningošios išsivystymo riziką. Tačiau PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad būtina vykdyti papildomą farmakologinio budrumo veiklą, siekiant įvertinti, kiek gydytojai yra susipažinę su informacija apie meningošios išsivystymo riziką, kurį įtraukta į preparato charakteristikų santrauką ir DHPC, ir kokios jų žinios šiuo klausimu, todėl rekomendavo registruotojams atlikti bendrą stebimąjį skerspjūvio modelio tyrimą, kad būtų galima įvertinti sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie šią riziką ir žinių šiuo klausimu lygį.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono;
- PRAC peržiūrėjo turimus duomenis apie su ciproteronu siejamą meningošios išsivystymo riziką, visų pirma epidemiologinius tyrimus, įskaitant Prancūzijos nacionalinio sveikatos draudimo fondo (CNAM) atliktą tyrimą, taip pat po vaistų pateikimo rinkai gautus pranešimus apie individualius atvejus ir registruotojų pateiktus duomenis;
- remdamasis šiais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad, nors su ciproterono vartojimu siejama absoliuti meningošios išsivystymo rizika išlieka nedidelė, didėjant kumuliacinėms ciproterono dozėms, ši rizika didėja. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad dauguma meningošios atvejų nustatomi po ilgalaikio didelių ciproterono dozių vartojimo, bet meningošios atvejų nustatyta ir po trumpalaikio didelių šio vaisto dozių vartojimo;
- todėl PRAC rekomendavo pagal visas indikacijas, išskyrus prostatos karcinomą, gydymą ciproteronu apriboti ir numatyti galimybę jį vartoti tik tais atvejais, kai nėra kitų gydymo priemonių arba jos netinka pacientams, taip pat nurodyti vartoti kuo mažesnę veiksmingą šio vaisto dozę;
- taip pat PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad, nors remiantis turimais duomenimis sudėtinių preparatų su nedidelėmis (2 mg arba mažesnėmis) ciproterono dozėmis vartojimas nesiejamas su padidėjusia meningošios išsivystymo rizika, šie preparatai dažnai vartojami užbaigus gydymą preparatais su didesnėmis ciproterono dozėmis arba tokie preparatai vartojami vienu metu. Atsižvelgdamas į tai, kad meningošios išsivystymo rizika didėja didėjant kumuliacinėms ciproterono dozėms, komitetas rekomendavo preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad sudėtinių preparatų su nedidelėmis ciproterono dozėmis taip pat negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuota arba praeityje buvo diagnozuota meningoša;
- komitetas rekomendavo atnaujinti ir kitą preparatų su ciproteronu informaciniuose dokumentuose pateiktą informaciją, kad į ją būtų įtrauktos dabartinės žinios apie meningošios išsivystymo riziką;
- komitetas rekomendavo registruotojams atlikti bendrą stebimąjį skerspjūvio modelio tyrimą, kad būtų galima įvertinti sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie šią riziką ir žinių šiuo klausimu lygį.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Bus išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant informuoti juos apie atnaujintas rekomendacijas.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

CMD(h) taip pat pritarė PRAC pasiūlytam DHPC turiniui ir priėmė komunikacijos planą, kuris buvo iš dalies pakeistas, siekiant patikslinti, kad reikalavimas išplatinti DHPC taikytinas tik preparatų, kuriuose yra tik ciproterono, registruotojams.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono, registracijos pažymėjimų sąlygas.