

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Cyproteron jest syntetyczną pochodną progesteronu o właściwościach antyandrogennych.

Octan cyproteronu (CPA) do stosowania w monoterapii dostępny jest w dawkach 10 mg, 50 mg i 100 mg do podania doustnego i w postaci preparatu depot 300 mg/3 ml.

Zatwierdzone wskazania do stosowania produktów zawierających cyproteron różnią się w zależności od mocy i kraju, w którym te produkty zostały zarejestrowane. Produkty zawierające cyproteron o mocy 10 mg i 50 mg są przede wszystkim dopuszczone do stosowania w przypadku występowania objawów androgenizacji u kobiet, podczas gdy postaci użytkowe podawane w dawkach 50 mg, 100 mg i 300 mg/3 ml są dopuszczone do stosowania w obniżaniu popędu seksualnego u mężczyzn z zaburzeniami preferencji seksualnych oraz w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Cyproteron jest też dopuszczony do stosowania w małej dawce (1–2 mg) w skojarzeniu z etynyloestradiolem (35 µg) lub walerianianem estradiolu (1–2 mg). Produkty te są wskazane do stosowania w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci trądziku związanego z androgenowrażliwością (octan cyproteronu 2 mg/etynyloestradiol 35 µg), jako antykoncepcja hormonalna (octan cyproteronu 1–2 mg/walerianian estradiolu 1–2 mg) i w hormonalnej terapii zastępczej (octan cyproteronu 1 mg/walerianian estradiolu 2 mg).

Oponiak to rzadki nowotwór mózgu, który powstaje z opon mózgowych. Większość oponiaków uznaje się za guzy łagodne. Umiejscawiają się one w przestrzeni wewnątrzczaszkowej (90%) albo wewnątrzkręgowej (10%). Częstość występowania oponiaków rośnie z wiekiem — mediana wieku w momencie diagnozy to 65 lat. Standaryzowany według wieku roczny wskaźnik zapadalności (IR) w Europie wynosi 3,71–6,85 na 100 000 osób w przypadku kobiet i 1,8–3,01 w przypadku mężczyzn (krajowy rejestr nowotworów w Szwecji), co odpowiada stosunkowi 2:1. Choć w większości przypadków tempo wzrostu oponiaków jest bardzo powolne i u 75% pacjentów przebiegają one bezobjawowo, to ich umiejscowienie w przestrzeni wewnątrzczaszkowej może prowadzić do pojawienia się objawów z powodu ucisku sąsiadujących tkanek.

Związek między dużą dawką (50 mg na dobę) octanu cyproteronu a oponiakami po raz pierwszy opisano w analizie serii przypadków opublikowanej przez Froelicha i wsp. w 2008 r.¹ i obejmującej 9 pacjentek z oponiakami leczonych CPA w dawce 50 mg na dobę przez 10–20 lat. Ponadto informacje z systemów zgłoszeń spontanicznych pozwalają stawiać hipotezę o zwiększonym ryzyku wystąpienia oponiaka u pacjentów leczonych dawkami wynoszącymi 25 mg na dobę i więcej. Była grupa robocza Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PhVWP) dokonała oceny tych danych w 2009 r. i stwierdziła, że podawanie CPA w dawkach wynoszących 25 mg i więcej przez długi okres (tj. przez lata) może być co najmniej przyczynowo związane z występowaniem (mnogich) oponiaków, przy czym w przypadku postaci farmaceutycznych zawierających 2 mg albo mniej CPA istnieje znacznie mniejsza liczba takich przesłanek. W drukach informacyjnych CPA 10 mg, 25 mg, 100 mg albo więcej zawarto informacje o takim związku (sekcje 4.3, 4.4 i 4.8 ChPL). [[protokół PhVWP z listopada 2009 r.](#)]

Niedawno Weill i wsp. przeprowadzili we Francji badanie farmakoepidemiologiczne mające na celu oszacowanie liczby występujących w tym kraju przypadków oponiaka związanych z długotrwałą ekspozycją kobiet na CPA 50 mg i 100 mg między 2007 a 2015 r.², bazując na danych francuskiego

¹ Froelich S., Dali-Youcef N., Boyer P. i wsp. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158.

² Weill A. i wsp. (06.2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paryż: ANSM.

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

funduszu zdrowia (CNAM). Kolejnego przeglądu danych dokonał francuski urząd ds. leków (ANSM) — obejmował on ewaluację przypadków oponiaka we Francji, w których zgłoszono stosowanie CPA.

W dniu 2 lipca 2019 r. ANSM podjął zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE decyzję o przekazaniu sprawy, bazując na danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z wnioskiem o dokonanie oceny wpływu powyższych problemów na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających cyproteron i o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Ryzyko wystąpienia oponiaków w związku ze stosowaniem CPA jest potwierdzone — od poprzedniej weryfikacji druków informacyjnych przez PhVWP dodano odpowiednie zapisy. Dane zebrane od momentu uprzedniego przeglądu potwierdzają wynikowy związek między zgłoszonymi przypadkami występowania oponiaków (mnogich) a długoterminowym (przez lata) stosowaniem octanu cyproteronu w dawkach 25 mg na dobę i więcej. Dane potwierdzają też, że bezwzględne ryzyko wystąpienia oponiaków w związku ze stosowaniem CPA pozostaje niskie.

Dodatkowo z badania Weilla wynika, że w przypadku kobiet ryzyko wystąpienia oponiaka rośnie wraz z większymi dawkami skumulowanymi samego CPA (tabela 1).

Tabela 1 Zapadalność, ryzyko względne i skorygowany współczynnik hazardu dotyczące występowania oponiaka wskutek ekspozycji na octan cyproteronu — na podstawie badania Weilla i wsp. (2019)

	Pacjentolat a	Przypadk i	Zapadalność na 100 000 pacjentolat	RR [95% CI]	HRa [95% CI] ^(a)
Nieznacznna ekspozycja (<3 g)	439,949	20	4.5	odn.	odn.
Ekspozycja (≥3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Z podziałem na dawkę skumulowaną					
[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 i więcej	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Skorygowano względem wieku jako zmienną zależną od czasu i pod kątem stosowania estrogenu w momencie włączenia.

Wartość aHR wynosząca 6,6 (95% przedział ufności: 4,0–11,1) jest porównywalna z wynikami dwóch poprzednich badań obserwacyjnych opisanych przez Gila i wsp. (aIRR 11,4; 95% przedział ufności: 4,3–30,8) oraz Cea-Soriano i wsp. (aOR 6,30; przedział ufności: 1,37–28,94). Badanie Weilla i wsp. jest pierwszym badaniem, którego moc statystyczna była wystarczająca do stratyfikacji ekspozycji pod kątem dawki skumulowanej. Analiza ze stratyfikacją wykazała większy przyrost ryzyka w przypadku dawek skumulowanych CPA > 60 g, co odpowiada leczeniu CPA w dawce 50 mg na dobę przez 5 lat, przy przyjmowaniu leku przez 20 dni w miesiącu. Jednak większe ryzyko stwierdzono też w przypadku dawek skumulowanych wynoszących 12–36 g oraz 36–60 g CPA. Ponieważ autorzy przeprowadzili

stratyfikację wyłącznie pod kątem dawek skumulowanych, a nie czasu trwania leczenia, nie można wyciągnąć wniosków co do czasu ekspozycji, po którym może wystąpić oponiak.

Analiza przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu potwierdza, że w większości zgłoszonych przypadków cyproteron był przyjmowany przez ponad 5 lat w dobowych dawkach wynoszących 50 mg i więcej. Zidentyfikowano jednak pewną liczbę przypadków z relatywnie krótką ekspozycją ($n = 47$) — w szczególności 4 przypadki były wystarczająco dobrze udokumentowane i pozwoliły na ustalenie związku między krótkoterminowym stosowaniem dużych dawek dobowych cyproteronu a rozwinięciem się oponiaka.

W świetle powyższego PRAC uznał, że ustalenia te (wyższe ryzyko związane z większymi dawkami skumulowanymi, nieograniczone do długoterminowego stosowania) muszą być opisane w drukach informacyjnych produktów zawierających cyproteron. Leczenie dużymi dawkami cyproteronu należy ograniczyć do najmniejszej skutecznej dawki, a w kontekście produktów dopuszczonych do stosowania w przypadku ciężkich objawów androgenizacji u kobiet — do sytuacji, gdy inne możliwości leczenia są niedostępne albo nieskuteczne.

Produkty zawierające cyproteron są też dopuszczone do stosowania w dużych dawkach (50 mg, 100 mg i 300 mg/3 ml) w celu redukcji zaburzeń seksualnych u dorosłych mężczyzn. Ze względu na poważny charakter tej choroby, konieczność stosowania odpowiedniego leczenia i fakt, że oponiaki zwykle mają charakter niezłośliwy i występują rzadko, stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu pozostaje pozytywny — pod warunkiem że inne rodzaje zabiegów leczniczych uznano za nieodpowiednie.

W przypadku raka gruczołu krokowego wskaźnik śmiertelności jest wysoki, a CPA zapobiega progresji choroby. Dlatego też korzyści ze stosowania CPA jako terapii antyandrogenowej w leczeniu nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego przewyższają ryzyko wystąpienia oponiaków — stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu pozostaje pozytywny.

Nie odnaleziono literatury naukowej, która konkretnie łączyłaby stosowanie preparatów skojarzonych zawierających cyproteron w małych dawkach z oponiakami. Analiza spontanicznie zgłoszonych przypadków także nie dostarcza dowodów na występowanie takiego związku przyczynowo-skutkowego. Ekstrapolacja ryzyka zaobserwowanego u kobiet stosujących CPA w dawkach 50 mg i 100 mg dla preparatów złożonych zawierających cyproteron w małych dawkach wskazuje, że w przypadku produktów zawierających 2 mg cyproteronu teoretyczny czas stosowania wymagany do uzyskania hipotetycznej skumulowanej dawki progowej 12 g CPA wyniósłby ponad 20 lat (23,8 roku na podstawie miesięcznej ekspozycji na 42 mg CPA) — i byłby dwukrotnie dłuższy w przypadku produktów zawierających 1 mg cyproteronu. Ze względu na wskazania tych produktów ich stosowanie długotrwałe (przez dziesięciolecia) jest mało prawdopodobne.

Choć nie opisano zwiększenia ryzyka konkretnie związanego ze stosowaniem preparatów złożonych z cyproteronem w małych dawkach, istnieją sytuacje, w których pacjenci mogą być ekspozowani na produkty zawierające zarówno duże, jak i małe dawki. Ponieważ ryzyko wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej, druki informacyjne preparatów skojarzonych zawierających małe dawki powinny uwzględniać zapisy dotyczące obecnego stanu wiedzy na ten temat, a stosowanie produktów w małych dawkach powinno być przeciwwskazane u pacjentów z oponiakami występującymi obecnie albo w wywiadzie.

W świetle wyników badania Weilla pokazujących, że we Francji w 30% przypadków oponiaka pacjenci dalej stosowali lub ponownie rozpoczęli stosowanie CPA po zakończeniu leczenia nowotworu, pracownikom opieki zdrowotnej należy przypominać o istniejących przeciwwskazaniach i informować ich o nowych ograniczeniach stosowania cyproteronu przez przekazanie bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej (DHPC) wspólnie przez podmioty odpowiedzialne w każdym z państw członkowskich.

PRAC stwierdził potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań nad ryzykiem wystąpienia oponiaka w związku ze stosowaniem cyproteronu. Uwzględniając niskie bezwzględne ryzyko wystąpienia oponiaków w związku ze stosowaniem dużych dawek samego CPA, nie oczekuje się, że w akceptowalnym okresie w dodatkowym badaniu obserwacyjnym uzyskane zostaną nowe, istotne informacje, które pozwoliłyby na lepsze scharakteryzowanie ryzyka wystąpienia oponiaków. PRAC stwierdził jednak, że konieczne są dodatkowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które pozwolą ocenić fakt i stopień zaznajomienia się lekarzy z informacjami zawartymi w ChPL i DHPC dotyczącymi ryzyka wystąpienia oponiaka — w związku z tym zaleca się, by podmioty odpowiedzialne przeprowadziły wspólne obserwacyjne badanie przekrojowe oceniające, czy pracownicy opieki zdrowotnej są świadomi ryzyka i jaki jest ich poziom wiedzy na ten temat.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył wszczęcie procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów zawierających cyproteron.
- PRAC zapoznał się z dostępnymi danymi na temat ryzyka wystąpienia oponiaka w związku ze stosowaniem cyproteronu, zwłaszcza z wynikami badań epidemiologicznych, w tym badania przeprowadzonego przez francuski fundusz zdrowia, przypadkami zgłoszonymi w okresie po wprowadzeniu do obrotu oraz danymi przedłożonymi przez podmioty odpowiedzialne.
- Na podstawie tych danych PRAC wywnioskował, że choć bezwzględne ryzyko wystąpienia oponiaka w związku ze stosowaniem cyproteronu jest niskie, to ryzyko rośnie wraz ze zwiększającymi się dawkami skumulowanymi cyproteronu. PRAC zauważył, że większość przypadków wystąpiła po długotrwałej ekspozycji na duże dawki cyproteronu, ale zidentyfikowano też przypadki oponiaka po krótkoterminowej ekspozycji na duże dawki.
- PRAC zalecił więc, by we wszystkich wskazaniach — z wyłączeniem raka gruczołu krokowego — leczenie cyproteronem ograniczać do sytuacji, w których alternatywne sposoby leczenia są niedostępne albo zostały uznane za nieodpowiednie, a lek stosować w najmniejszej możliwej skutecznej dawce.
- PRAC stwierdził też, że choć dostępne dane nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia oponiaka w związku ze stosowaniem preparatów złożonych zawierających małe dawki cyproteronu (2 mg albo mniej), to produkty te są często stosowane po zakończeniu leczenia produktami zawierającymi większe dawki cyproteronu albo jednocześnie z nimi. Mając na względzie fakt, że ryzyko rośnie wraz ze zwiększeniem dawek skumulowanych cyproteronu, Komitet zalecił, by preparaty skojarzone zawierające małą dawkę były też przeciwwskazane u pacjentów z oponiakiem albo z wywiadem obciążonym oponiakiem.
- Komitet zalecił ponadto dalszą aktualizację druków informacyjnych produktów zawierających cyproteron, aby zapisy tych dokumentów odzwierciedlały aktualny stan wiedzy na temat ryzyka wystąpienia oponiaka.
- Komitet zalecił, by podmioty odpowiedzialne przeprowadziły wspólne obserwacyjne badanie przekrojowe oceniające fakt znajomości takiego ryzyka i stopień zaznajomienia się przez pracowników opieki zdrowotnej.

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających cyproteron pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia wymienionych powyżej zmian do druków informacyjnych.

Rozesłane zostanie DHPC informujące pracowników opieki zdrowotnej o zaktualizowanych zaleceniach.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających cyproteron.

Opinia CMDh

Po analizie zalecenia PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw wydanego zalecenia.

CMDh zgodził się też z zaproponowaną przez PRAC treścią DHPC i przyjął zmienioną wersję planu komunikacji w celu doprecyzowania, że wymóg rozesłania DHPC dotyczy tylko podmiotów odpowiedzialnych za produkty zawierające wyłącznie cyproteron.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających cyproteron pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem wprowadzenia opisanych powyżej poprawek w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających cyproteron.