

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Ciproteron je sintetični derivat progesterona z antiandrogenimi lastnostmi.

Pri monoterapiji je ciproteronacetat na voljo v odmerkih po 10, 50 in 100 mg za peroralno dajanje in 300 mg/3 ml v depo pripravku.

Odobrene indikacije za zdravila, ki vsebujejo ciproteron, se razlikujejo med jakostmi in državami, v katerih so ta zdravila odobrena. Zdravila s ciproteronom v jakosti 10 mg in 50 mg so večinoma odobrena za znake androgenizacije pri ženskah, formulacije, ki se odmerjajo v odmerkih po 50 mg, 100 mg in 300 mg/3 ml, pa so odobrene za zmanjšanje nagona pri moških s spolnimi odkloni ter za karcinom prostate.

Ciproteron je odobren tudi v majhnem odmerku (1–2 mg) v kombinaciji z bodisi etilnestradiolom (35 µg) ali estradiolvaleratom (1–2 mg). Ta zdravila so indicirana za zmerne do hude akne, povezane z občutljivostjo za androgene (ciproteronacetat 2 mg/etinilestradiol 35 µg), hormonsko kontracepcijo (ciproteronacetat 1–2 mg/estradiolvalerat 1–2 mg) in hormonsko nadomestno zdravljenje (ciproteronacetat 1 mg/estradiolvalerat 2 mg).

Meningiom je redek možganski tumor, ki nastane iz možganskih ovojnic. Velika večina velja za benigne. Nastajajo intrakranialno (90 %) ali intraspinalno (10 %). Incidenca meningioma narašča s starostjo, pri čemer je mediana starost ob diagnozi 65 let. Evropska starostno standardizirana letna incidenčna stopnja sega od 3,71 do 6,85 na 100 000 oseb pri ženskah in od 1,8 do 3,01 pri moških (švedski nacionalni register raka), kar kaže, da je razmerje med ženskami in moškimi 2 : 1. Čeprav večina meningioma pri 75 % bolnikov raste počasi, več let, brez simptomov, zaradi svoje intrakranialne lokacije lahko povzročajo simptome zaradi pritiskanja na okoliška tkiva.

Povezavo med velikim odmerkom (50 mg/dan) ciproteronacetata in meningioma so prvič opisali v nizu primerov, ki so jih objavili Froelich idr. leta 2008¹, pri 9 bolnicah z meningioma, ki so se zdravile s ciproteronacetatom v odmerku 50 mg/dan v trajanju od 10 do 20 let. Poleg tega so informacije, pridobljene iz sistema spontanega poročanja, sprožile hipotezo o povečanem tveganju za meningiom pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki 25 mg na dan in več. Te podatke je leta 2009 ovrednotila nekdanja delovna skupina za farmakovigilanco odbora CHMP (PhVWP) in zaključila, da je dolgotrajno (tj. večletno) dajanje ciproteronacetata v odmerkih 25 mg in več lahko vsaj potencialno vzročno povezano s pojavom (multiplih) meningioma, za povezavo z odmerki 2 mg ali manj pa je dokazov bistveno manj. Ta povezava je že navedena v informacijah o zdravilu za ciproteronacetat v jakostih 10, 25, 100 mg ali več (poglavja 4.3, 4.4, 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila). [[zapisnik skupine PhVWP novembra 2009](#)]

Nedavno so Weill idr. opravili francosko epidemiološko študijo, da bi ocenili število primerov meningioma v Franciji, ki jih je mogoče pripisati dolgotrajni izpostavljenosti žensk ciproteronacetatu 50 in 100 mg med letoma 2007 in 2015², in sicer na podlagi podatkov francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM). Dodaten pregled je opravila francoska agencija ANSM, ki je ovrednotila francoske primere meningioma, pri katerih so poročali o uporabi ciproteronacetata.

Agencija ANSM je 2. julija 2019 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo ciproteron, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

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

² 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.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Tveganje za meningiome pri uporabi ciproteronacetata je priznано in od prejšnjega pregleda, ki ga je opravila skupina PhVWP, navedeno v informacijah o zdravilu. Podatki, ki so postali na voljo od prejšnjega pregleda, potrjujejo zaključek o pojavu (multiplih) meningioma, o katerem so poročali v povezavi z dolgotrajno (večletno) uporabo ciproteronacetata v odmerkih 25 mg/dan in več. Podatki kažejo tudi, da absolutno tveganje za meningiome pri uporabi ciproteronacetata ostaja majhno.

Študija, ki jo je opravil Weill, prispeva k temu znanju z informacijami, da se pri ženskah tveganje za meningiom povečuje z naraščajočimi odmerki samo ciproteronacetata (preglednica 1).

Preglednica 1 Incidenca, relativno tveganje in prilagojeno razmerje ogroženosti za meningiom glede na izpostavljenost ciproteronacetatu – študija, ki so jo opravili Weill idr. (2019).

	Bolnikov -let	Število primerov v	Incidenca na 100 000 bolnikov -let	RR [95-odst. IZ]	HRa [95-odst. IZ] ^(a)
Manjša izpostavljenost (< 3 g)	439,949	20	4.5	Ref.	Ref.
Izpostavljenost (≥ 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Glede na kumulativni odmerek					
[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 in več	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^a Prilagojeno glede na starost kot časovno odvisno spremenljivko in estrogen ob vključitvi

Vrednost aHR 6,6 (95-odst IZ: 4,0–11,1)) je primerljiva z rezultati dveh predhodnih opazovalnih študij, ki so ju opravili Gil idr. (aIRR 11,4 (95-odst. IZ 4,3–30,8)) in Cea-Soriano idr. (aOR 6,30; IZ: 1,37–28,94). Študija, ki so jo opravili Weill idr., je prva študija z zadostno statistično močjo, ki omogoča stratifikacijo izpostavljenosti glede na kumulativni odmerek. S stratificirano analizo so pokazali, da je največje povečanje tveganja pri kumulativnih odmerkih > 60 g ciproteronacetata, kar pomeni 5-letno zdravljenje s ciproteronacetatom v odmerku 50 mg/dan 20 dni na mesec. Vendar so povečana tveganja izmerili tudi po kumulativnih odmerkih med 12 in 36 g in po kumulativnih odmerkih med 36 in 60 g ciproteronacetata. Ker so avtorji stratifikacijo opravili samo glede na kumulativni odmerek in ne glede na trajanje zdravljenja, ni mogoče izpeljati zaključka o obdobju izpostavljenosti, po katerem se meningiom lahko pojavi.

Analiza primerov iz obdobja trženja potrjuje, da so v večini poročanih primerov ciproteron uporabljali dlje kot 5 let in v dnevni odmerki 50 mg in več. Identificirali pa so več primerov s sorazmerno kratko izpostavljenostjo (n = 47), pri čemer so bili štirje primeri še zlasti dobro dokumentirani in so omogočili določitev povezave med kratkotrajno uporabo velikih dnevnih odmerkov ciproterona in pojavom meningioma.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC presodil, da je treba te ugotovitve (večje tveganje pri večjih kumulativnih odmerkih, ki ni omejeno na dolgotrajno uporabo) vključiti v informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ciproteron. Zdravljenje s ciproteronom v velikem odmerku je treba

omejiti na najmanjši učinkoviti odmerek, v primeru zdravil, odobrenih za hude znake androgenizacije pri ženskah, pa na čas, ko druge možnosti zdravljenja niso na voljo ali niso učinkovite.

Zdravila, ki vsebujejo ciproteron, so odobrena tudi v velikih odmerkih (50 mg, 100 mg in 300 mg/3 ml), in sicer za zmanjšanje spolnih odklonov pri odraslih moških. Glede na resnost tega stanja, potrebo po ustreznem zdravljenju in dejstvo, da so meningiomi na splošno benigni, njihova incidenca pa nizka, razmerje med tveganjem in koristjo pri tej indikaciji ostaja ugodno, pod pogojem, da so drugi ukrepi ocenjeni kot neustrezni.

Pri indikaciji karcinoma prostate je smrtnost visoka, ciproteronacetat pa prepreči napredovanje bolezni. Zato so koristi ciproteronacetata pri antiandrogenem zdravljenju neresektabilnega raka prostate še naprej večje od tveganja za meningiome, razmerje med tveganjem in koristjo pri tej indikaciji pa ostaja ugodno.

Najdena ni bila nobena znanstvena literatura, v kateri bi uporabo kombiniranih zdravil z majhnim odmerkom ciproterona konkretno povezali z meningiomom. Tudi analiza spontano poročenih primerov ne daje dokazov o vzročni povezavi. Z ekstrapolacijo tveganja, opaženega pri ženskah, ki so uporabljale ciproteronacetat v odmerku 50 mg in 100 mg, na kombinirana zdravila s ciproteronacetatom v majhnem odmerku, ki vsebujejo 2 mg ciproterona, bi bilo teoretično trajanje uporabe za doseganje praga hipotetičnega kumulativnega odmerka ciproteronacetata 12 g več kot 20 let (23,8 leta na osnovi mesečne izpostavljenosti ciproteronacetatu v odmerku 42 mg) in dvakrat daljše pri zdravilih, ki vsebujejo 1 mg ciproterona. Glede na indikacije teh zdravil je dolgoročna, večdesetletna uporaba malo verjetna.

Povečanega tveganja specifično v povezavi z uporabo kombiniranih zdravil s ciproteronom v majhnem odmerku sicer niso opisali, vendar je treba opozoriti, da obstajajo primeri, ko so bolniki lahko izpostavljeni zdravilom z velikim in majhnim odmerkom. Ker se tveganje povečuje z naraščanjem kumulativnega odmerka, morajo informacije o zdravilu za kombinirana zdravila z majhnim odmerkom odražati trenutno znanje o tem vprašanju, uporabo zdravil z majhnim odmerkom pa je treba kontraindicirati pri bolnikih s predhodnim ali obstoječim meningiomom.

Glede na ugotovitve Weillove študije, ki kaže, da so se v Franciji pri 30 % primerov meningioma bolniki še naprej zdravili s ciproteronacetatom oziroma so zdravljenje nadaljevali po prekinitvi po zdravljenju meningioma, je treba zdravstvene delavce opozoriti na uvedeno kontraindikacijo in jih seznanimi z novimi omejitvami pri uporabi ciproterona, in sicer s pošiljanjem neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC), ki naj ga skupaj razpošljejo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v posamezni državi članici.

Odbor PRAC je ocenil potrebo po dodatnih študijah o tveganju za meningiom v povezavi z uporabo ciproterona. Glede na majhno absolutno tveganje za meningiome pri velikih odmerkih samo ciproteronacetata ni pričakovati, da bi z dodatno opazovalno študijo pridobili pomembne nove informacije, ki bi v sprejemljivem časovnem okviru nadalje opredelile tveganje za meningiome. Vendar pa je odbor PRAC nadalje ocenil, da so potrebne dodatne farmakovigilancijske aktivnosti za ovrednotenje ozaveščenosti zdravnikov in njihovega poznavanja informacij, vključenih v povzetek glavnih značilnosti zdravila in neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, glede tveganja za meningiom, in zato priporočil, naj imetniki dovoljenj za promet z zdravilom opravijo skupno opazovalno presečno raziskavo za oceno ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in njihovega poznavanja tega tveganja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo ciproteron;

- odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke o tveganju za meningiom v povezavi s ciproteronom, zlasti epidemiološke študije, vključno s študijo francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM), kliničnimi primeri iz obdobja trženja in podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor PRAC je na podlagi podatkov zaključil, da kljub temu, da absolutno tveganje za meningiom v povezavi z uporabo ciproterona ostaja nizko, se tveganje povečuje z naraščajočimi kumulativnimi odmerki ciproterona. Odbor PRAC je opozoril, da se večina primerov pojavi po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom ciproterona, vendar so primere meningioma identificirali tudi po kratkotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom;
- odbor PRAC je zato priporočil, da je treba pri vseh indikacijah razen pri karcinomu prostate zdravljenje s ciproteronom omejiti na primere, v katerih drugi načini zdravljenja niso na voljo ali veljajo za neprimerne, in da je treba uporabiti najmanjši možni učinkoviti odmerek;
- odbor PRAC je opozoril tudi, da razpoložljivi podatki sicer ne kažejo na povečano tveganje za meningiom v povezavi s kombiniranimi zdravili z majhnim odmerkom, ki vsebujejo 2 mg ciproterona ali manj, vendar se ta zdravila pogosto uporabljajo po zdravljenju z zdravili s ciproteronom v večjem odmerku ali hkrati z njimi. Glede na to, da se tveganje povečuje z naraščajočimi kumulativnimi odmerki ciproterona, je odbor priporočil, da je treba pri bolnikih z meningioma ali anamnezo meningioma kontraindicirati tudi kombinirana zdravila z majhnim odmerkom;
- odbor je nadalje priporočil druge posodobitve informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ciproteron, ki naj odražajo trenutno poznavanje tveganja za meningiom;
- odbor je priporočil, naj imetniki dovoljenj za promet z zdravilom opravijo skupno opazovalno presečno raziskavo za oceno ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in njihovega poznavanja tega tveganja.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ciproteron, ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Za obveščanje zdravstvenih delavcev o posodobljenih priporočilih bo poslano neposredno obvestilo za zdravstvene delavce.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo ciproteron.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Tudi skupina CMDh se je strinjala z vsebino neposrednega obvestila za zdravstvene delavce, kot jo je predlagal odbor PRAC, in sprejela spremenjeno različico načrta obveščanja, namenjenega pojasnjevanju, da zahteva po pošiljanju neposrednega obvestila za zdravstvene delavce velja samo za imetnike dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo samo ciproteron.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ciproteron, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ciproteron.