

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

През ноември 2021 г. в литературата¹ е публикувано фармакоепидемиологично проучване на Murphy et al, което показва, че in utero експозицията на хидроксипрогестерон капроат (17-ОНРС) може да бъде свързана с по-висок риск от рак при потомството. Освен това през 2020 г. е публикувано голямо многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано контролно изпитване (RCT), проведено от Blackwell et al², в което се стига до заключението, че ползата от 17-ОНРС не е по-голяма от плацебо за предотвратяване на повтарящ се риск от преждевременно раждане при едноплодна бременност.

На 5 май 2023 г. Франция (ANSM) започва процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и се обръща към PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 16 май 2024 г. PRAC приема препоръка, която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

17 α-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНРС) е синтетична форма (естер) на естествено срещания се хидроксипрогестерон. 17-ОНРС е производно, получено чрез естерификация с хексанова (капроинова) киселина при C17α позиция.

PRAC прави преглед на всички налични данни за лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, във връзка с риска от рак при потомството с експозиция на 17-ОНРС, както и наличните данни за ефикасност, свързани с разрешените в ЕС показания. PRAC оценява тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на тези продукти. Това включва отговорите, подадени от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ) в писмен вид, данните, представени по време на прегледа от авторите Murphy et al, 2022 г., както и становищата, изразени от ad-hoc експертна група (АНЕГ).

По отношение на безопасността единственото относимо проучване, установено в литературата, в което се разглежда рискът от рак при потомството с експозиция на 17-ОНРС, е проучването на Murphy et al, 2022 г. Това проучване е много голямо кохортно проучване в база данни от регистър на раковите заболявания, с продължително и междупоколенческо проследяване, показващо статистически значим 2-кратно повишен риск от рак при потомството с експозиция на 17-ОНРС. Независимо от малкия брой на случаите и потенциалните персистиращи неконтролирани смущаващи фактори, PRAC счита, че рискът от рак при потомството с in utero експозиция на 17-ОНРС е потенциален риск.

Въпреки липсата на установени правдоподобни механизми, които да са в основата на този потенциален риск, PRAC счита, че рискът е възможен. Освен това по-голямата част от изследваната популация е била изложена по време на първото тримесечие на бременността. Въпреки това рискът от рак при потомството с in utero експозиция на 17-ОНРС, не може да бъде изключен за всяка експозиция, възникваща по време на втория и третия триместър. Следователно този потенциален риск е от значение за всички терапевтични показания, при които е възможна in utero експозиция на 17-ОНРС.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022; 226; 132.e1-14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

² Blackwell S.C., Gyamfi-Bannerman C., Biggio J.R., et al. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Поради различните фармакологични свойства на 17-ОНРС в сравнение с прогестерон и други прогестогени и в светлината на резултатите от проучването, рискът не може да бъде екстраполиран за прогестерон.

По отношение на ефикасността PRAC счита, че резултатите от изпитванията на MEIS et al, 2003 г.³ и Blackwell et al, 2020 г. (PROLONG проучване) и метаанализите в контекста на наличните данни за ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, са подходящи за показанието за предотвратяване на преждевременното раждане. Резултатите от PROLONG проучването показват липса на ефикасност на 17-ОНРС при жени с анамнеза за едноплодно преждевременно раждане (РТВ) спрямо плацебо за намаляване на РТВ и неонатални усложнения при жени с предишно РТВ. При други субпопулации, изложени на риск от РТВ, последните метаанализи (Stewart et al, 2021⁴; Care et al, 2022⁵) показват, че 17-ОНРС не е ефикасен, независимо от рисковите фактори, свързани с РТВ. Освен това PRAC отбелязва, че има ограничени данни за ефикасността при други гинекологични показания, за които 17-ОНРС е разрешен.

PRAC анализира възможни мерки за свеждане до минимум на потенциалния риск от рак при потомството с in utero експозиция на 17-ОНРС чрез избягване на такава експозиция. Това обсъждане се ръководи от следните съображения: 1) по време на бременност е доказано плацентарно пренасяне и експозиция на 17-ОНРС през плацентата, 2) 17-ОНРС преминава през човешката плацента, като лекарството се открива както в кръвта на майката, така и на фетуса в продължение на най-малко 44 дни след последната инжекция, 3) съобщава се, че крайният полуживот на 17-ОНРС е около 8 дни при небременни жени и се увеличава до 16 дни ($\pm$ 6 дни) при бременни жени. Следователно in utero експозиция на 17-ОНРС може да бъде избегната само ако лечението може да бъде прекъснато достатъчно рано преди бременност. Тъй като 17-ОНРС се прилага по време на бременност при гинекологични показания, не се счита за възможно потенциалният риск от рак при потомството да се сведе до минимум при такива показания.

При показанието за „риск от преждевременно раждане, свързан с хипермотилитет на матката“ PRAC счита, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи 17-ОНРС, е отрицателно с оглед на потенциалния риск от рак при поколението с in utero експозиция, заедно с данните от последните подробни данни за ефикасност, описани по-горе.

По отношение на другите гинекологични показания, с оглед на потенциалния риск от рак при потомството с in utero експозиция, който може да бъде сведен до минимум само чрез избягване на експозиция по време на бременност, взети заедно с ограничения брой проучвания за ефикасност, всички възникнали методологични проблеми в показанията за „хабитуален и неизбежен аборт поради дефицит на корпус лутеум“, „заплаха от спонтанен аборт, рецидивиращ спонтанен аборт“ и липса на данни за ефикасност в показанието „защита на бременността в случай на операция“, Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, при тези показания е отрицателно.

При показанието за „лутеална недостатъчност“ и „стерилност, дължаща се на дефект на лутеалната фаза“, 17-ОНРС се използва във връзка с in vitro лечение за подпомагане на лутеалната фаза, за да се улесни имплантирането на ембриона(ите) и продължаването на бременността по време на първия триместър. Първата инжекция 17-ОНРС се прилага в ден 16 от менструалния цикъл и инжекциите могат да се правят веднъж до два пъти седмично, обикновено

³MEIS P.J., Klebanoff M., Thom E., et.al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med, 2003, 348: 2379-2385

⁴ Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet 2021;397:1183-94

⁵ Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

до дванадесетата седмица от бременността. Следователно потенциалният риск от рак при потомството с *in utero* експозиция е важен при тези показания, тъй като може да се очаква приложение на 17-ОНРС през първите месеци от бременността. АНЕГ счита, че при тази популация приложението може да се ограничи до периода до получаването на положителен тест за бременност. Въпреки това, като се има предвид дългият полуживот на 17-ОНРС и това, че 17-ОНРС навлиза във феталната циркулация до 44 дни след последната инжекция, дори ако лечението със 17-ОНРС бъде спряно в момента на положителен тест за бременност, това няма да предотврати ембриофетална експозиция. Като се вземат предвид тези данни и с оглед на ограничените данни за ефикасност, Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, при показанията за „лутеална недостатъчност „и „стерилност поради дефект на лутеалната фаза“ е отрицателно.

При гинекологичните показания за „ювенилна и климатична дисфункционална метрорагия“, „нарушения, свързани с прогестеронов дефицит (напр. дисменорея, нередовен менструален цикъл, предменструален синдром, мастодиния)“, „първична и вторична аменорея“ и „изкуствени цикли в комбинация с естроген“, прилагането на 17-ОНРС има за цел да имитира лутеалната фаза при жени с нарушения на цикъла. Инжектирането на 17-ОНРС се извършва или в ден 16, или между ден 18 и ден 20 от менструалния цикъл. PRAC отбелязва становището на АНЕГ, че всяка експозиция на 17-ОНРС по време на бременност, когато се използва при такива показания, се очаква да бъде много ниска, тъй като при пациенти, лекувани с 17-ОНРС, е малко вероятно да възникнат непредвидени бременности. Същевременно при показания за метрорагия и дисменорея жените са в детородна възраст. Както при показанията за аменорея и изкуствени цикли не може да се изключи възможността за бременност при тези жени, тъй като целта на лечението е бременност или ефективно коригиране на аменорея, което ще направи възможно забременяване. Поради това PRAC счита, че при тези показания 17-ОНРС може да се приложи по време на бременност или в тясна връзка с нея. Действително е възможна бременност в дните след прилагането на 17-ОНРС по време на втората част на цикъла. Като се има предвид дългият полуживот на 17-ОНРС и това, че 17-ОНРС навлиза във феталната циркулация до 44 дни след последната инжекция, ембриофеталната експозиция може да продължи поне 1 месец след прилагането на 17-ОНРС до пълното елиминиране на лекарството. PRAC също така обсъди възможността за избягване на бременност по време на лечението. Тъй като 17-ОНРС е хормонално лечение, не е възможно да се използва хормонална контрацепция, тъй като комбинацията от две хормонални лечения не се препоръчва поради натрупване на метаболитни/васкуларни рискове или поради риск от лекарствени взаимодействия. Алтернативните възможности включват използването на механични контрацептивни методи, например медни вътрематочни устройства (ВМУ). Въпреки това медните ВМУ не са подходящи за жени с метрорагия или дисменорея, тъй като усилват тези симптоми. Допълнителен бариерен метод като презервативи е по-малко ефективен контрацептивен метод (85 % спрямо 99 % за медните ВМУ) и дори ако бъде допълнен от редовни тестове за бременност, тези мерки няма да предотвратят експозиция поради дългия полуживот на 17-ОНРС. Поради това тези мерки не се считат за достатъчни за превенция на *in utero* експозиция на 17-ОНРС. Като се вземат предвид тези данни и като се има предвид липсата на данни за ефикасността, Комитетът счете, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, при показанията на „ювенилна и климактерична дисфункционална метрология“ и „нарушения, свързани с дефицит на прогестерон (напр. дисменорея, нередовен менструален цикъл, предменструален синдром, мастодиния)“, „първична и вторична аменорея“ и „изкуствен цикъл в комбинация с естроген“ е отрицателно.

Като цяло PRAC не можа да идентифицира каквито и да било мерки, които биха могли ефективно да предотвратят *in utero* експозицията на 17-ОНРС при което и да е от разрешените показания.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи 17-ОНРС, вече не е благоприятно при никакви показания. В резултат на това PRAC препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи 17-ОНРС.

За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да предоставят данни, показващи положително съотношение полза/риск при определена популация от пациенти.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че:

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за фармакологичната бдителност за лекарствените продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат.
- PRAC преразглежда съвкупността от наличните данни за лекарствените продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат, по отношение на риска от рак при потомството с *in utero* експозиция на хидроксипрогестерон капроат, както и наличните данни за ефикасността, и оцени тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на тези продукти. Това включва отговорите, подадени от притежателите на лиценза за употреба в писмен вид, резултатите от фармацевтично епидемиологично проучване от Murphy et al, 2022 г., данни, представени по време на преразглеждането от неговите автори, както и становищата, изразени от ad-hoc експертна група.
- PRAC счита, че резултатите от това фармкоепидемиологично проучване предполагат повишен риск от рак при потомството с *in utero* експозиция на хидроксипрогестерон капроат. Този потенциален риск е от значение при всички терапевтични показания, при които е възможна *in utero* експозиция на хидроксипрогестерон капроат. Комитетът заключи, че този риск е възможен, но не може да бъде потвърден поради ограничения в проучванията.
- PRAC разглежда възможността за прилагане на мерки за минимизиране на риска, но не можа да установи никакви мерки, които биха могли ефективно да предотвратят *in utero* експозиция на хидроксипрогестерон капроат.
- Освен това PRAC разглежда резултатите от PROLONG проучването и метаанализите в контекста на наличните данни за ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат, за предотвратяване на преждевременното раждане и заключи, че те не показват ефикасност. PRAC също отбелязва, че има ограничени данни за ефикасност при други гинекологични показания, за които хидроксипрогестерон капроат е разрешен.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат, вече не е благоприятно при всички разрешени показания.

Поради това, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат.

Условието, наложено за отмяна на временното спиране на разрешението(ята) за употреба, е изложено в Приложение III, както следва: ПРУ трябва да предостави(ят) данни, показващи положително съотношение полза/риск при определена популация пациенти.

Становище на CMDh

След като преразглежда препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат, е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат.

За да се отмени временното спиране на лекарствени продукти, съдържащи хидроксипрогестерон капроат, ПРУ трябва да предостави(ят) данни, показващи положително съотношение полза/риск при определена популация пациенти.