

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V listopadu 2021 byla v literatuře publikována farmakoepidemiologická studie Murphyho a kol.¹, z které vyplynulo, že expozice hydroxyprogesteron-kapronátu (17-OHPC) *in utero* může být spojena s vyšším rizikem nádorového onemocnění u potomků. Kromě toho byla v roce 2020 zveřejněna rozsáhlá multicentrická dvojité zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie provedená Blackwellem a kol.², v níž se dospělo k závěru, že 17-OHPC nemá žádný přínos oproti placebu v prevenci opakovaného hrozícího předčasného porodu u jednočetných těhotenství.

Dne 5. května 2023 zahájila Francie (ANSM) postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů a požádala výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC a vydal doporučení, zda by příslušné registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.

Výbor PRAC přijal dne 16. května 2019 doporučení, jež bylo poté v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

17α-hydroxyprogesteron-kapronát (17-OHPC) je syntetická forma (ester) přirozeně se vyskytujícího hydroxyprogesteronu. Jedná se o derivát získaný esterifikací s kyselinou hexanovou (kapronovou) v poloze C17α.

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje o léčivých přípravcích obsahujících 17-OHPC, pokud jde o riziko nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, a rovněž dostupné údaje o účinnosti vztahující se k indikacím registrovaným v EU. Výbor PRAC posoudil dopad těchto údajů na poměr přínosů a rizik uvedených přípravků. Přezkoumání zahrnovalo odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné podobě, údaje předložené během přezkoumání Murphym a kol., 2022, jakož i názory skupiny odborníků *ad hoc* (AHEG).

Pokud jde o bezpečnost, jedinou relevantní studii, která byla v literatuře nalezena a která zkoumala riziko nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, je studie Murphyho a kol. z roku 2022. Tato studie je velmi rozsáhlou databázovou kohortovou studií propojenou s onkologickým registrem, která prostřednictvím dlouhodobého a mezigeneračního sledování prokázala statisticky významné (dvojnásobné) zvýšení rizika vzniku nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*. Bez ohledu na nízký počet případů a potenciální zbývající nekontrolované zavádějící faktory výbor PRAC usoudil, že nádorové onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero* je potenciálním rizikem.

Přestože nebyly identifikovány pravděpodobné mechanismy, na nichž by se toto potenciální riziko zakládalo, výbor PRAC se domníval, že toto riziko je možné. Většina studované populace byla navíc vystavena 17-OHPC během prvního trimestru těhotenství. Riziko nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero* nicméně nelze vyloučit u expozice během druhého a třetího trimestru. Proto je toto potenciální riziko relevantní ve všech terapeutických indikacích, kde je možná expozice 17-OHPC *in utero*.

Vzhledem k odlišným farmakologickým vlastnostem 17-OHPC ve srovnání s progesteronem a jinými progestogeny a s ohledem na výsledky studie nelze riziko extrapolovat na progesteron.

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

Pokud jde o účinnost, výbor PRAC zvážil výsledky studií Meis a kol., 2003³, a Blackwell a kol., 2020, (studie PROLONG) a metaanalýz v kontextu dostupných údajů o účinnosti léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC, které jsou relevantní pro indikaci prevence předčasného porodu. Výsledky studie PROLONG prokázaly nedostatečnou účinnost 17-OHPC u žen s předčasným jednočetným porodem v anamnéze v porovnání s placebem při snižování počtu předčasných porodů a neonatálních komplikací. U jiných dílčích populací s rizikem předčasného porodu z nedávných metaanalýz (Stewart a kol., 2021⁴; Care a kol., 2022⁵) vyplynulo, že 17-OHPC nemá žádnou účinnost bez ohledu na rizikové faktory související s předčasným porodem. Výbor PRAC dále uvedl, že údaje o účinnosti v jiných porodnických a gynekologických indikacích, pro které je 17-OHPC registrován, jsou omezené.

Výbor PRAC zvážil možná opatření k minimalizaci možného rizika nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, a to zamezením expozice 17-OHPC *in utero*. Diskuse se odvíjela od těchto úvah: 1) byl prokázán placentární přenos a expozice plodu 17-OHPC během těhotenství; 2) 17-OHPC prochází lidskou placentou a toto léčivo je detekovatelné v krvi matky i plodu nejméně 44 dnů po podání poslední injekce; 3) terminální poločas 17-OHPC je u netěhotných žen hlášen přibližně v délce 8 dnů a u těhotných žen se zvyšuje až na 16 dnů (± 6 dnů). Proto lze expozici 17-OHPC *in utero* zabránit pouze tehdy, pokud lze léčbu přerušit v dostatečném předstihu před otěhotněním. Vzhledem k tomu, že se 17-OHPC v porodnických indikacích podává během těhotenství, nepovažovalo se za možné minimalizovat potenciální riziko nádorového onemocnění u potomků v těchto indikacích.

Pokud jde o indikaci „riziko předčasného porodu spojeného s hypermotilitou dělohy“, výbor PRAC usoudil, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC je nepříznivý vzhledem k možnému riziku vzniku nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, a to rovněž s ohledem na důkazy plynoucí z nedávných údajů o účinnosti, které jsou podrobně popsány výše.

Pokud jde o ostatní porodnické indikace, výbor se vzhledem k potenciálnímu riziku nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, které lze minimalizovat pouze zamezením expozice během těhotenství, omezenému počtu studií účinnosti, které všechny vykazují metodické problémy v indikacích „obvyklý a hrozící potrat v důsledku nedostatečnosti žlutého tělíska“ a „hrozba potratu, opakované potraty“, a absenci údajů o účinnosti v indikaci „ochrana těhotenství v případě chirurgického zákroku“ domníval, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC je v těchto indikacích nepříznivý.

V indikacích „luteální insuficience“ a „sterilita v důsledku defektu luteální fáze“ se 17-OHPC používá v rámci oplodnění *in vitro* (IVF) k podpoře luteální fáze, aby se usnadnila implantace embrya (embryí) a udržení těhotenství během prvního trimestru. První injekce 17-OHPC se podává 16. den menstruačního cyklu. Injekce lze podávat jednou až dvakrát týdně zpravidla až do 12. týdne těhotenství. Proto je v těchto indikacích relevantní potenciální riziko nádorového onemocnění u potomků vystavených 17-OHPC *in utero*, protože se předpokládá, že 17-OHPC bude podáván během prvních měsíců těhotenství. Skupina AHEG se domnívala, že u této populace by mohlo být podávání 17-OHPC omezeno na dobu do pozitivního těhotenského testu. Vzhledem k dlouhému poločasu 17-OHPC a k tomu, že 17-OHPC se v oběhu plodu objevuje až 44 dnů po podání poslední injekce, by však ukončení léčby 17-OHPC ihned po pozitivním těhotenském testu nezabránilo expozici embrya a plodu. S ohledem na tyto skutečnosti a s přihlédnutím k omezeným údajům o účinnosti se výbor domníval, že

³ Meis 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

poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC je v indikacích „luteální insuficience“ a „sterilita v důsledku defektu luteální fáze“ nepříznivý.

V gynekologických indikacích „juvenilní a klimakterická dysfunkční metroragie“, „poruchy spojené s deficitem progesteronu (např. dysmenorea, nepravidelná menstruace, premenstruační syndrom, mastodynie)“, „primární a sekundární amenorea“ a „umělé cykly v kombinaci s estrogenem“ je cílem podávání 17-OHPC napodobit luteální fázi u žen s poruchami cyklu. Injekce 17-OHPC se podává buď 16. den, nebo mezi 18. a 20. dnem menstruačního cyklu. Výbor PRAC vzal na vědomí stanovisko skupiny AHEG, že se očekává, že jakákoli expozice 17-OHPC během těhotenství při jeho použití v těchto indikacích bude velmi nízká, protože je nepravděpodobné, že by u pacientek léčených 17-OHPC došlo k nechtěnému těhotenství. V indikacích metroragie a dysmenorea jsou však ženy ve fertilním věku. Pokud jde o indikace amenorey a umělých cyklů, těhotenství u těchto žen nelze vyloučit, protože buď je těhotenství cílem léčby, nebo je amenorea účinně korigována, a proto je možné otěhotnění. Výbor PRAC tudíž usoudil, že v těchto indikacích může být 17-OHPC podáván během těhotenství nebo v úzké časové souvislosti s ním. Ve dnech následujících po podání 17-OHPC během druhé části cyklu je otěhotnění skutečně možné. Vzhledem k dlouhému poločasu 17-OHPC a k tomu, že 17-OHPC se v oběhu plodu objevuje až 44 dnů po podání poslední injekce, může expozice embrya a plodu trvat nejméně 1 měsíc po podání 17-OHPC, dokud se léčivo zcela nevyloučí. Výbor PRAC rovněž diskutoval o možnosti zamezit těhotenství během léčby. Vzhledem k tomu, že 17-OHPC představuje hormonální léčbu, není možné používat hormonální antikoncepci, protože kombinace dvou hormonálních léčebných postupů se nedoporučuje buď z důvodu kumulace metabolických/vaskulárních rizik, nebo z důvodu rizika lékových interakcí. Mezi alternativní možnosti patří použití mechanických antikoncepčních metod, jako jsou měděná nitroděložní tělíska. Pro ženy s metroragií nebo dysmenoreou však měděná nitroděložní tělíska nejsou rovněž vhodná, protože tyto příznaky zesilují. Další bariérová metoda, jako je kondom, je méně účinnou antikoncepční metodou (85 % riziko otěhotnění oproti 99 % u měděných nitroděložních tělísek), a i kdyby byla doplněna pravidelnými těhotenskými testy, tato opatření by vzhledem k dlouhému poločasu 17-OHPC nezabránila expozici. Tato opatření proto nebyla považována za dostatečná k zabránění expozice 17-OHPC *in utero*. S ohledem na tyto skutečnosti a s přihlédnutím k chybějícím údajům o účinnosti se výbor domníval, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC je v indikacích „juvenilní a klimakterická dysfunkční metroragie“, „poruchy spojené s deficitem progesteronu (např. dysmenorea, nepravidelná menstruace, premenstruační syndrom, mastodynie)“, „primární a sekundární amenorea“ a „umělé cykly v kombinaci s estrogenem“ nepříznivý.

Výbor PRAC celkově nedokázal v žádné ze schválených indikací určit opatření, která by účinně zabránila expozici 17-OHPC *in utero*.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC již není v žádné indikaci příznivý. Výbor PRAC proto doporučil pozastavit registrace léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC.

Aby bylo možné zrušit pozastavení registrace, musí držitelé rozhodnutí o registraci předložit údaje prokazující příznivý poměr přínosů a rizik u definované populace pacientek.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů týkajících se léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát,
- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje o léčivých přípravcích obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát v souvislosti s rizikem nádorového onemocnění u potomků

vystavených hydroxyprogesteron-kapronátu *in utero*, jakož i dostupné údaje o účinnosti a posoudil dopad těchto údajů na poměr přínosů a rizik uvedených přípravků. Přezkoumání zahrnovalo odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné podobě, výsledky farmakoepidemiologické studie Murphyho a kol., 2022, údaje předložené autory studie během přezkoumání a také názory vyjádřené skupinou odborníků *ad hoc*,

- výbor PRAC usoudil, že výsledky této farmakoepidemiologické studie naznačují zvýšené riziko nádorového onemocnění u potomků vystavených hydroxyprogesteron-kapronátu *in utero*. Toto potenciální riziko je relevantní ve všech terapeutických indikacích, kde je možná expozice hydroxyprogesteron-kapronátu *in utero*. Výbor dospěl k závěru, že toto riziko je možné, ale vzhledem k omezením studie ho nelze potvrdit,
- výbor PRAC zvážil možnost zavedení opatření k minimalizaci rizik, nedokázal však určit žádná opatření, která by účinně zabránila expozici hydroxyprogesteron-kapronátu *in utero*,
- kromě toho výbor PRAC zvážil výsledky studie PROLONG a metaanalýz v kontextu dostupných údajů o účinnosti léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát při prevenci předčasného porodu a dospěl k závěru, že nevykazují žádnou účinnost. Výbor PRAC dále uvedl, že existují omezené údaje o účinnosti v jiných porodnických a gynekologických indikacích, pro které je hydroxyprogesteron-kapronát registrován,

výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát již není příznivý ve všech schválených indikacích.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučil pozastavit registrace léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát.

Podmínka, kterou je třeba splnit, aby bylo pozastavení registrace zrušeno, je stanovena v příloze III takto: držitelé rozhodnutí o registraci předloží údaje prokazující příznivý poměr přínosů a rizik u definované populace pacientů.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Celkové shrnutí

V důsledku toho se skupina CMDh domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát není příznivý.

Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit registrace léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát.

Aby bylo možné zrušit pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících hydroxyprogesteron-kapronát, musí držitelé rozhodnutí o registraci předložit údaje prokazující příznivý poměr přínosů a rizik u definované populace pacientů.