

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I november 2021 blev der offentliggjort et farmakoepidemiologisk studie af Murphy et al.¹ i litteraturen, der viser, at *in utero*-eksponering for hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) kan være forbundet med en højere risiko for kræft hos børn. Desuden blev der offentliggjort et stort dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg (RCT) udført af Blackwell et al.² i 2020, hvor det blev konkluderet, at 17-OHPC ikke har nogen fordel i forhold til placebo med hensyn til forebyggelse af tilbagevendende truende præmatur fødsel ved etbarnsgraviditeter.

Den 5. maj 2023 indledte Frankrig (ANSM) en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på grundlag af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående betænkkeligheders betydning for benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler og om at fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 16. maj 2024 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh i henhold til artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

17 α -hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) er en syntetisk form (ester) af det naturligt forekommende hydroxyprogesteron. Det er et derivat, der opnås ved esterificering med en hexansyre (caproinsyre) ved C17 α -positionen.

PRAC gennemgik alle de tilgængelige data for 17-OHPC-holdige lægemidler vedrørende risikoen for kræft hos børn, der er blevet eksponeret *in utero* for 17-OHPC, samt de tilgængelige data om virkningen, der er relevante for de indikationer, der er godkendt i EU. PRAC vurderede deres betydning for benefit/risk-forholdet for disse lægemidler. Dataene omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, dataene, der blev fremlagt under gennemgangen af forfatterne Murphy et al., 2022, og en ad hoc-ekspertgruppes synspunkter.

Med hensyn til sikkerheden er det eneste relevante studie i litteraturen, der ser på risikoen for kræft hos børn eksponeret for 17-OHPC *in utero*, studiet fra Murphy et al., 2022. Dette studie er et meget stort databasekohortestudie, der er linket til et kræftregister med en lang opfølgning over flere generationer, som viser en statistisk signifikant fordoblet kræft risiko hos børn, der eksponeres for 17-OHPC *in utero*. På trods af de få tilfælde og de potentielt tilbageværende ikke-kontrollerede konfoundere fandt PRAC, at risikoen for kræft hos børn, der eksponeres for 17-OHPC *in utero*, er en potentiel risiko.

Selv om der ikke var identificeret plausible mekanismer bag denne potentielle risiko, fandt PRAC, at risikoen var mulig. Desuden blev størstedelen af studiepopulationen eksponeret i det første trimester af graviditeten. Dog kan risikoen for kræft hos børn, der eksponeres for 17-OHPC *in utero*, ikke udelukkes ved eksponering i løbet af andet og tredje trimester. Derfor er denne potentielle risiko relevant for alle terapeutiske indikationer, hvor en *in utero*-eksponering for 17-OHPC er mulig.

På grund af 17-OHPC's forskellige farmakologiske egenskaber i forhold til progesteron og andre progestogener og i lyset af studieresultaterne kan risikoen ikke ekstrapoleres til progesteron.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17 α -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

Med hensyn til virkningen tog PRAC hensyn til resultaterne af undersøgelserne foretaget af Meis et al., 2003³ og Blackwell et al., 2020 (PROLONG-studiet) samt metaanalyser i sammenhæng med de foreliggende data om virkningen af 17-OHPC-holdige lægemidler, der er relevante for indikationen "forebyggelse af præmatur fødsel". Resultaterne af PROLONG-studiet viste, at 17-OHPC ikke har nogen virkning hos kvinder med en historik med præmatur fødsel (PTB) ved etbarnsgraviditeter i forhold til placebo med hensyn til reduktion af PTB og neonatale komplikationer hos kvinder, der tidligere har født for tidligt. I andre underpopulationer med risiko for PTB viste nylige metaanalyser (Stewart et al., 2021⁴; Care et al., 2022⁵), at 17-OHPC ikke har nogen virkning uanset PTB-relaterede risikofaktorer. PRAC bemærkede endvidere, at der er begrænsede data om virkningen ved andre obstetriske og gynækologiske indikationer, som 17-OHPC er godkendt til.

PRAC overvejede mulige foranstaltninger til at minimere den potentielle risiko for kræft hos børn, der eksponeres for 17-OHPC *in utero*, ved at undgå eksponering for 17-OHPC *in utero*. Drøftelsen tog udgangspunkt i følgende betragtninger: 1) under graviditet er der påvist placentar transport af og føtal eksponering for 17-OHPC, 2) 17-OHPC passerer gennem den humane placenta, og lægemidlet kan påvises både i moderens og fosterets blod i mindst 44 dage efter sidste injektion, 3) den endelige halveringstid for 17-OHPC er rapporteret til ca. 8 dage hos ikke-gravide kvinder og når op på 16 dage ($\pm$ 6 dage) hos gravide kvinder. Derfor kan *in utero*-eksponering for 17-OHPC kun undgås, hvis behandlingen kan afbrydes tilstrækkeligt tidligt inden en graviditet. Da 17-OHPC administreres under graviditeten ved de obstetriske indikationer, blev det ikke anset for muligt at minimere den potentielle risiko for kræft hos barnet ved sådanne indikationer.

For indikationen "risiko for præmatur fødsel forbundet med uterus hypermotilitet" fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler er negativt i betragtning af den potentielle risiko for kræft hos børn, der eksponeres *in utero*, sammenholdt med dokumentationen fra de seneste data om virkningen, der er beskrevet ovenfor.

Med hensyn til de øvrige obstetriske indikationer fandt udvalget i betragtning af den potentielle risiko for kræft hos børn eksponeret *in utero*, som kun kan minimeres ved at undgå eksponering under graviditet, sammenholdt med det begrænsede antal studier af virkningen, alle metodologiske problemer ved indikationerne "sædvanlig og nært forestående abort som følge af corpus luteum-insufficiens", "risiko for abort, tilbagevendende abort" og manglen på data om virkningen ved indikationen "beskyttelse af graviditet i tilfælde af kirurgi", at benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler ved disse indikationer er negativt.

Til indikationen "lutealinsufficiens" og "sterilitet på grund af en lutealfasedefekt" anvendes 17-OHPC i forbindelse med *in vitro*-befrugtning (IVF) i lutealfasen for at gøre det lettere at implantere embryo(er) og opretholde graviditet i første trimester. Den første injektion af 17-OHPC foretages på dag 16 i menstruationscyklussen, og injektionerne kan almindeligvis foretages 1-2 gange om ugen indtil den 12. graviditetsuge. Derfor er den potentielle risiko for kræft hos børn, der eksponeres *in utero*, relevant for disse indikationer, da administration af 17-OHPC kan forventes i de første måneder af graviditeten. Ad hoc-ekspertgruppen fandt, at administration hos denne population kunne begrænses til denne periode, indtil der foreligger en positiv graviditetstest. I betragtning af den lange halveringstid for 17-OHPC og den omstændighed, at 17-OHPC er til stede i blodomløbet hos fosteret i op til 44 dage efter den sidste injektion, vil det imidlertid ikke forhindre embryo-fostereksponeering, selv om behandlingen med 17-OHPC standses på det tidspunkt, hvor der foreligger en positiv

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 (EPPPIC): 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

graviditetstest. I betragtning af disse forhold og de begrænsede data om virkningen fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler ved indikationerne "lutealinsufficiens" og "sterilitet som følge af en lutealfasedefekt" er negativt.

Ved de gynækologiske indikationer "juvenil og klimakterisk dysfunktionel metroragi", "lidelser forbundet med progesteronmangel (f.eks. dysmenorré, uregelmæssig menstruation, præmenstruelt syndrom, mastodyn)", "primær og sekundær amenorré" og "kunstige cyklusser i kombination med et østrogen" har administrationen af 17-OHPC til formål at efterligne lutealfasen hos kvinder med cyklussygdomme. 17-OHPC-injektionen foretages enten på dag 16 eller mellem dag 18 og dag 20 i menstruationscyklussen. PRAC noterede sig ad hoc-ekspertgruppens synspunkt om, at eksponering for 17-OHPC under graviditet forventes at være meget lav, når 17-OHPC anvendes til disse indikationer, da utilsigtede graviditeter næppe vil forekomme hos patienter, der behandles med 17-OHPC. Ved indikationerne metroragi og dysmenorré er kvinder imidlertid i den fødedygtige alder. Hvad angår indikationerne amenorré og kunstige cyklusser, kan en graviditet hos disse kvinder ikke udelukkes, fordi graviditet enten er formålet med behandlingen, eller amenorré er effektivt korrigeret og derfor muliggør en graviditet. PRAC fandt derfor, at administration af 17-OHPC under graviditet eller tæt på en graviditet kan forekomme ved disse indikationer. En graviditet er faktisk mulig i dagene efter administrationen af 17-OHPC i den anden del af cyklussen. I betragtning af den lange halveringstid for 17-OHPC og den omstændighed, at 17-OHPC forbliver i blodcirkulationen hos fosteret i op til 44 dage efter den sidste injektion, kan embryofostereksposeringen være i mindst en måned efter administrationen af 17-OHPC, indtil lægemidlet er fuldstændig elimineret. PRAC drøftede også muligheden for at undgå graviditet under behandlingen. Da 17-OHPC er en hormonbehandling, er det ikke muligt at anvende et hormonpræventionsmiddel, da kombinationen af to hormonbehandlinger ikke anbefales, både på grund af akkumulering af metaboliske/vaskulære risici og på grund af risikoen for lægemiddelinteraktioner. Alternative muligheder er at bruge mekaniske svangerskabsforebyggende metoder såsom intrauterine indlæg af kobber (Cu IUD'er). Cu IUD'er er imidlertid heller ikke tilstrækkelige for kvinder med metroragi eller dysmenorré, da de forstærker disse symptomer. En yderligere barrieremetode såsom kondomer er en mindre effektiv svangerskabsforebyggende metode (85 % mod 99 % for Cu IUD'er), og selv om disse foranstaltninger suppleres med regelmæssige graviditetstest, vil foranstaltningerne ikke forhindre eksponering på grund af 17-OHPC's lange halveringstid. Disse foranstaltninger blev derfor ikke anset for tilstrækkelige til at forebygge *in utero*-eksponering for 17-OHPC. I betragtning af dette og af de manglende data om virkningen fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler til indikationerne "juvenil og klimakterisk dysfunktionel metroragi", "lidelser forbundet med progesteronmangel (f.eks. dysmenorré, uregelmæssig menstruation, præmenstruelt syndrom, mastodyn)", "primær og sekundær amenorré" og "kunstige cyklusser i kombination med et østrogen" er negativt.

Alt i alt kunne PRAC ikke identificere foranstaltninger, der effektivt kunne forhindre *in utero*-eksponering for 17-OHPC ved nogen af de godkendte indikationer.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for 17-OHPC-holdige lægemidler ikke længere er positivt ved nogen indikationer. PRAC anbefalede derfor suspendering af markedsføringstilladelserne for 17-OHPC-holdige lægemidler.

For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge data, der påviser et positivt benefit/risk-forhold hos en afgrænset patientpopulation.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata om lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat.

- PRAC gennemgik samtlige tilgængelige data for lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat i forhold til risikoen for kræft hos børn, der eksponeres for hydroxyprogesteroncaproat *in utero*, såvel som tilgængelige data om virkningen, og vurderede deres indvirkning på benefit/risk-forholdet for disse lægemidler. Dataene omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelser, resultaterne af et farmakoepidemiologisk studie foretaget af Murphy et al., 2022, og de data, som forfatterne fremlagde i forbindelse med gennemgangen, samt en ad hoc-ekspertgruppes synspunkter.
- PRAC fandt, at resultaterne af dette farmakoepidemiologiske studie tyder på en øget risiko for kræft hos børn, der eksponeres for hydroxyprogesteroncaproat *in utero*. Denne potentielle risiko er relevant for alle terapeutiske indikationer, hvor der er mulighed for *in utero*-eksponering for hydroxyprogesteroncaproat. Udvalget konkluderede, at denne risiko er mulig, men ikke kan bekræftes på grund af begrænsede studier.
- PRAC overvejede muligheden for at gennemføre risikominimeringsforanstaltninger, men kunne ikke identificere nogen foranstaltninger, der effektivt kunne forebygge *in utero*-eksponering for hydroxyprogesteroncaproat.
- Desuden gennemgik PRAC resultaterne af PROLONG-studiet og metaanalyserne i forbindelse med de foreliggende data om virkningen af lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat til forebyggelse af præmatur fødsel og konkluderede, at de ikke påviste nogen virkning. Endvidere bemærkede PRAC, at der kun foreligger begrænsede data om virkningen for andre obstetriske og gynækologiske indikationer, som hydroxyprogesteroncaproat er godkendt til

fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat ikke længere er positivt for nogen af de godkendte indikationer.

I overensstemmelse med artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefalede udvalget derfor at suspendere markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat.

Betingelsen for at få ophævet suspenderingen af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne er fastsat i bilag III som følger: Indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne skal fremlægge data, der påviser et positivt benefit/risk-forhold hos en afgrænset patientpopulation.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

CMDh vurderer derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor at suspendere markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat.

For at suspenderingen af lægemidler indeholdende hydroxyprogesteroncaproat kan ophæves, skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge data, der påviser et positivt benefit/risk-forhold hos en afgrænset patientpopulation.