

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Novembris 2021 avaldati kirjanduses farmakoepidemioloogiline uuring Murphy *et al.*¹, mis tõendas, et üsasise kokkupuude hüdroksüprogesteroonkaproaadiga (17-OHPC) võib olla seotud järglaste suurema vähiriskiga. Lisaks avaldati 2020. aastal ka ulatuslik mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime kontrollitud uuring Blackwell *et al.*², milles järeldati, et 17-OHPC ei ole platseebost kasulikum korduva enneaegse sünnituse ohu ennetamisel ühe lootega raseduste korral.

Prantsusmaa (ANSM) algatas 5. mail 2023 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool tõstatatud küsimuste mõju 17-OHPC-d sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 16. mail 2024 vastu soovitusel, mida seejärel arutas kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

17α-hüdroksüprogesteroonkaproaat (17-OHPC) on looduslikult esineva hüdroksüprogesterooni sünteetiline vorm (ester). See on derivaat, mis saadakse esterdamisel heksaanhappega (kapronhape) positsioonis C17α.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad 17-OHPC-d sisaldavate ravimite andmed seoses üsasiseselt 17-OHPC-ga kokkupuutunud järglaste vähiriskiga, samuti ELis heakskiidetud näidustuste olemasolevad efektiivsusandmed. Komitee hindas nende andmete mõju nende ravimite kasulikkuse ja riski suhtele. See hõlmas müügiload hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, läbivaatamise ajal Murphy *et al.* (2022) autorite esitatud andmeid ja ajutise eksperdirühma seisukohti.

Ohutusega seoses on ainus kirjanduses avaldatud asjakohane uuring Murphy *et al.* (2022), milles uuriti 17-OHPC-ga üsasiseselt kokkupuutunud järglaste vähiriski. See on väga suur, vähiregistriga seotud andmebaasipõhine kohortuuring, milles jälgiti osalejaid põlvkondade lõikes ning mis näitas üsasiseselt 17-OHPC-ga kokkupuutunud järglastel statistiliselt olulist kaks korda suurenenud vähiriski. Kuigi juhtumite arv oli väike ja võisid esineda kontrollivälised segavad tegurid, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et 17-OHPC-ga üsasiseselt kokkupuutunud järglaste vähirisk on potentsiaalne risk.

Vaatamata selle potentsiaalse riski tõenäoliste alusmehhanismide mittetuvastamisele leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et see risk on võimalik. Lisaks toimus enamiku uuringus osalenute kokkupuude esimesel rasedustrimestril. Samas ei saa 17-OHPC-ga üsasiseselt kokku puutuvatel järglastel välistada vähiriski, kui kokkupuude toimub teisel ja kolmandal trimestril. Seetõttu on see potentsiaalne risk asjakohane kõigi näidustuste jaoks, mille korral on võimalik üsasise kokkupuude 17-OHPC-ga.

Tulenevalt 17-OHPC erinevatest farmakoloogilistest omadustest võrreldes progesterooni ja teiste progestageenidega ning uuringutulemusi arvestades ei saa seda riski ekstrapoleerida progesteroonile.

Efektiivsusega seoses võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse Meis *et al.*, 2003³ ja Blackwell *et al.*, 2020 (uuring PROLONG) tehtud uuringute tulemusi ja metaanalüüse 17-OHPC-d

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

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

sisaldavate ravimite olemasolevate efektiivsusandmete kontekstis, mis olid asjakohased enneaegse sünnituse ennetamise näidustuse seisukohast. Uuringu PROLONG tulemused näitasid 17-OHPC efektiivsuse puudumist enneaegse ühe lootega sünnituse anamneesiga naistel võrreldes platseeboga ning enneaegse sünnituse ja neonataalsete tüsistuste vähendamisel enneaegse sünnituse anamneesiga naistel. Muudes enneaegse sünnituse riskiga alampopulatsioonides tõendasid hiljutised metaanalüüsid (Stewart *et al.*, 2021⁴; Care *et al.*, 2022⁵) 17-OHPC efektiivsuse puudumist sõltumata enneaegse sünnitusega seotud riskiteguritest. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee efektiivsusandmete vähesust muudel sünnitusabiga seotud ja günekoloogilistel näidustustel, mille jaoks 17-OHPC on heaks kiidetud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas võimalikke meetmeid, kuidas vähendada potentsiaalset vähiriski 17-OHPC-ga üsasiseselt kokku puutuvatel järglastel 17-OHPC-ga üsasisese kokkupuute vältimise kaudu. Arutelu lähtus järgmistest kaalutlustest: 1) 17-OHPC rasedusaegne levik platsenta kaudu ja loote kokkupuude ravimiga on tõendatud, 2) 17-OHPC läbib inimese platsenta ning ravim on tuvastatav nii ema kui ka loote veres vähemalt 44 päeva pärast viimast süstet, 3) 17-OHPC lõplik poolväärtusaeg on mitterasedatel naistel ligikaudu 8 päeva ja see suureneb rasedatel kuni 16 päevani (± 6 päeva). Seetõttu saab üsasisest kokkupuudet 17-OHPC-ga vältida ainult juhul, kui ravi saab katkestada piisavalt vara enne rasestumist. Et 17-OHPC-d manustatakse raseduse ajal sünnitusabiga seotud näidustustel, ei peetud võimalikuks vähendada järglaste potentsiaalset vähiriski sellistel näidustustel.

Emaka hüpermotiilsusega seotud enneaegse sünnituse riski näidustusel leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 17-OHPC-d sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, arvestades ravimiga üsasiseselt kokku puutuvate järglaste võimalikku vähiriski ja võttes arvesse ka eespool üksikasjalikult kirjeldatud hiljutistest efektiivsusandmetest saadud tõendeid.

Seoses muude sünnitusabiga seotud näidustustega leidis komitee, et arvestades potentsiaalset vähiriski üsasiseselt kokku puutuvatel järglastel, mida saab minimeerida ainult raseduseaegse kokkupuute vältimisega, ning arvestades ka efektiivsusuuringute piiratud arvu, milles kõigis mainiti metodoloogilisi probleeme näidustustel „harilik ja vahetu abort kollaskeha puudulikkuse tõttu“, „raseduse katkemise oht, korduv raseduse katkemine“ ja efektiivsusandmete puudumist näidustusel „raseduse kaitse operatsiooni korral“, on 17-OHPCd sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe nendel näidustustel negatiivne.

Luteaalse puudulikkuse ja luteaalfaasi defektist tingitud steriilsuse näidustustel kasutatakse 17-OHPC-d *in vitro* viljakusravi (IVF) kontekstis, et toetada luteaalfaasi ning soodustada embrüo(te) implanteerumist ja raseduse jätkumist esimesel trimestril. Esimene 17-OHPC süste tehakse menstruaaltsükli 16. päeval ja süsteid võib üldiselt teha üks kuni kaks korda nädalas kuni 12. rasedusnädalani. Seetõttu on ravimiga üsasiseselt kokku puutuvate järglaste potentsiaalne vähirisk nendel näidustustel oluline, sest eeldada võib 17-OHPC manustamist esimestel raseduskuudel. Ajutine eksperdirühm leidis, et selles populatsioonis võiks manustamine piirneda ajavahemikuga kuni positiivse rasedustestini. Samas arvestades 17-OHPC pikka poolväärtusaega ja 17-OHPC esinemist loote vereringes kuni 44 päeva pärast viimast süstet, isegi kui ravi 17-OHPC-ga peatatakse positiivse rasedustesti ajal, ei väldiks see embrüo/loote kokkupuudet. Arvestades neid asjaolusid ja piiratud efektiivsusandmeid, leidis komitee, et 17-OHPC-d sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe luteaalse puudulikkuse ja luteaalfaasi defektist tingitud steriilsuse näidustuste korral on negatiivne.

⁴ Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., *et al.* Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIIC): 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

Günekoloogilistel näidustustel „juveniilne ja klimakteeriline düsfunktsionaalne metrorraagia“, „progesterooni vaegusega seotud häired (nt düsmenorröa, ebaregulaarne menstruaaltsükkel, premenstruaalsündroom, mastodüünia)“, „esmane ja sekundaarne amenorröa“ ning „östrogeeniga tehistsükliid“ on 17-OHPC manustamise eesmärk matkida luteaalfaasi tsüklihäiretega naistel. 17-OHPC süsteid tehakse menstruaaltsükli 16. päeval või 18. ja 20. päeva vahel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks ajutise eksperdirühma seisukoha, et rasedusaegne kokkupuude 17-OHPC-ga, kui seda kasutatakse sellistel näidustustel, on eeldatavasti väga väike, sest 17-OHPC-ga ravitud patsientidel ei esine tõenäoliselt soovimatuid rasedusi. Metrorraagia ja düsmenorröa näidustuste korral on naised siiski fertiilses eas. Amenorröa ja tehistsükliite näidustustel ei saa nendel naistel rasedust välistada, sest ravi eesmärk on kas rasedus või efektiivselt korrigeeritud amenorröa, mis võimaldab seega rasestuda. Seetõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nendel näidustustel võib esineda 17-OHPC manustamist raseduse ajal või sellega lähedases ajalises seoses. Tõepoolest, tsükli teises osas on 17-OHPC manustamisele järgnevatel päevadel rasedus võimalik. Arvestades 17-OHPC pikka poolväärtusaega ja seda, et 17-OHPC-d tuvastatakse loote vereringes kuni 44 päeva pärast viimast süstet, võib embrüo/loote kokkupuude kesta vähemalt 1 kuu pärast 17-OHPC manustamist, kuni ravim on organismist täielikult kõrvaldatud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka võimalust vältida raviaegset rasestumist. Et 17-OHPC on hormoonravi, ei ole võimalik kasutada hormonaalset kontratseptsiooni, sest kahe hormoonravi kombinatsioon ei ole soovitatav metaboolsete/vaskulaarriskide kuhjumise ega ravimite koostoime riski tõttu. Alternatiivsed võimalused on mehaaniliste rasestumisvastaste meetodite kasutamine, näiteks vaskspiraaliga emakasisesed vahendid. Samas ei ole vaskspiraaliga emakasisesed vahendid sobivad metrorraagia või düsmenorröaga naistele, sest võimendavad neid sümptomeid. Täiendav barjäärimeetod, näiteks kondoomid, on vähem tõhus rasestumisvastane vahend (85% vs. 99% vaskspiraaliga emakasisestest vahendite korral) ning isegi kui seda täiendavad regulaarsed rasedustestid, ei takistaks need meetmed kokkupuudet 17-OHPC pika poolestusaja tõttu. Seetõttu ei peetud neid meetmeid piisavaks, et vältida üsasisest kokkupuudet 17-OHPC-ga. Eelöeldut ja efektiivsusandmete puudumist arvesse võttes leidis komitee, et 17-OHPC-d sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe näidustustel „juveniilne ja klimakteeriline düsfunktsionaalne metrorraagia“ ja „progesterooni vaegusega seotud häired (nt düsmenorröa, ebaregulaarne menstruaaltsükkel, premenstruaalsündroom, mastodüünia)“, „esmane ja sekundaarne amenorröa“ ning „östrogeeniga tehistsükliid“ on negatiivne.

Kokkuvõttes ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada meetmeid, mis võimaldaksid efektiivselt ennetada üsasisest kokkupuudet 17-OHPC-ga mis tahes heakskiidetud näidustusel.

Komitee järeldas, et 17-OHPC-d sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole ühelgi näidustusel enam soodne. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee peatada 17-OHPC-d sisaldavate ravimite müügiload.

Peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama andmed, mis tõendavad positiivset kasulikkuse ja riski suhet kindlaksmääratud patsiendirühmas.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis põhines hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmetel.
- Komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite kohta seoses vähiriskiga üsasiseselt hüdroksüprogesteroonkaproaadiga kokkupuutunud järglastel ja olemasolevad efektiivsusandmed ning hindas nende andmete mõju asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhte. See hõlmas müügiloa hoidjate kirjalikult esitatud vastuseid,

farmakoepidemioloogilise uuringu Murphy *et al.* (2022) tulemusi ja andmeid, mida uuringu autorid esitasid läbivaatamise ajal, samuti ajutise eksperdirühma seisukohti.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et selle farmakoepidemioloogilise uuringu tulemused viitavad suurenenud vähiriskile üsasiseselt hüdroksüprogesteroonkaproaadiga kokkupuutunud järglastel. See potentsiaalne risk on oluline kõigil terapeutilistel näidustustel, kus üsasisene kokkupuude hüdroksüprogesteroonkaproaadiga on võimalik. Komitee järeldas, et see risk on võimalik, kuigi seda ei saa uuringute piirangute tõttu kinnitada.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas riskivähendusmeetmete rakendamise võimalust, kuid ei suutnud leida meetmeid, mis aitaksid efektiivselt ennetada üsasisest kokkupuudet hüdroksüprogesteroonkaproaadiga.
- Lisaks arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee uuringu PROLONG ja selle metaanalüüside tulemusi seoses olemasolevate andmetega, mis käsitlesid hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite efektiivsust enneaegse sünnituse ennetamisel, ning järeldas, et need andmed ei tõenda efektiivsust. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee andmete vähesust efektiivsuse kohta muudel sünnitusabiga seotud ja günekoloogilistel näidustustel, mille jaoks on hüdroksüprogesteroonkaproaat heaks kiidetud.

Sellest tulenevalt järeldas komitee, et hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole ühelgi heakskiidetud näidustusel enam soodne.

Seepärast soovitas komitee vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 116 peatada hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite müügiload.

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimus on III lisas sõnastatud järgmiselt: müügiloa hoidja(d) esitab (esitavad) andmed, mis tõendavad positiivset kasulikkuse ja riski suhet kindlaksmääratud patsiendirühmas.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldine järeldus

Sellest tulenevalt on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt peatada hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite müügiload.

Hüdroksüprogesteroonkaproaati sisaldavate ravimite müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama andmed, mis tõendavad positiivset kasulikkuse ja riski suhet kindlaksmääratud patsiendirühmas.