

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Kirjallisuudessa julkaistiin marraskuussa 2021 Murphyn ym.¹ farmakoepidemiologinen tutkimus, joka osoittaa, että hydroksiprogesteronikaproaatti (17-OHPC) altistumiseen kohdussa voi liittyä jälkeläisten suurempi syöpäriski. Lisäksi vuonna 2020 julkaistiin Blackwellin ym.² satunnaistettu vertailukoe, joka tehtiin laajana kaksoissokkoutettuna monikeskustutkimuksena. Tulosten mukaan 17-OHPC ei ehkäise lumelääkettä paremmin toistuvia uhkaavia ennenaikaisia synnytyksiä yksisikiöisissä raskauksissa.

Ranska (ANSM) käynnisti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 5. toukokuuta 2023 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 16. toukokuuta 2024 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

17 α -hydroksiprogesteronikaproaatti (17-OHPC) on luonnossa esiintyvän hydroksiprogesteronin synteettinen muoto (esteri). Se on johdannainen, joka on saatu esteröimällä heksaanihappo (kapronihappo) positiossa C17 α .

PRAC tarkasteli kaikki 17-OHPC:tä sisältävistä lääkevalmisteista saatavilla olevat tiedot, jotka liittyvät kohdussa 17-OHPC:lle altistuneiden jälkeläisten syöpäriskiin, sekä saatavilla olevat asiaankuuluvat tehoa koskevat tiedot, jotka liittyvät EU:ssa hyväksyttyihin käyttöaiheisiin. PRAC arvioi tämän perusteella näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta. Tämä käsitti myyntiluvan haltijoiden kirjalliset vastaukset, Murphyn ym. vuonna 2022 tekemän arvioinnin aikana toimittamat tiedot sekä tilapäisen asiantuntijaryhmän näkemykset.

Turvallisuuden osalta ainoa merkittävä kirjallisuustutkimus, jossa tarkastellaan kohdussa 17-OHPC:lle altistuneiden jälkeläisten syöpäriskiä, on kyseinen Murphyn ym. tutkimus vuodelta 2022. Se on erittäin laaja syöpärekisteriin yhdistetty tietokantaan perustuva kohorttitutkimus, jonka pitkäaikainen ja ylisukupolvinen seuranta osoittaa, että kohdussa 17-OHPC:lle altistuneilla jälkeläisillä on tilastollisesti merkitsevä kaksinkertaistunut syöpäriski. Tapausten vähäisestä määrästä ja mahdollisesti jäljellä olevista hallitsemattomista sekoittavista tekijöistä huolimatta PRAC piti syöpäriskiä mahdollisena jälkeläisillä, jotka ovat altistuneet kohdussa 17-OHPC:lle.

Vaikka tämän potentiaalisen riskin todennäköisiä taustamekanismeja ei ollut yksilöity, PRAC piti riskiä mahdollisena. Lisäksi tutkimuspopulaatiosta suurimman osan altistuminen tapahtui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Kohdussa 17-OHPC:lle altistuvien jälkeläisten syöpäriskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois, jos altistuminen tapahtuu toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Näin ollen tämä potentiaalinen riski on merkittävä kaikissa terapeuttisissa käyttöaiheissa, joissa 17-OHPC:lle altistuminen kohdussa on mahdollista.

Koska 17-OHPC:n farmakologiset ominaisuudet progesteroniin ja muihin progestogeeneihin verrattuna ovat erilaisia, riskiä ei voida ekstrapoloida progesteroniin.

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

Tehon osalta PRAC arvioi Meisin ym. (2003)³ sekä Blackwellin ym. (2020) (PROLONG study) tutkimusten tulokset ja meta-analyysit saatavilla olevien 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden tehoa koskevien tietojen pohjalta ennenaikaisen synnytyksen ehkäisyä koskevassa käyttöaiheessa. PROLONG studyn tulokset osoittivat, että lumelääkkeeseen verrattuna 17-OHPC ei ollut tehokas naisilla, joiden yksisikiöinen raskaus oli päättynyt aikaisemmin ennenaikaiseen synnytykseen, kun käyttöaihe oli ennenaikaisen synnytyksen ja vastasyntyneiden komplikaatioiden vähentäminen naisilla, jotka olivat synnyttäneet aiemmin ennenaikaisesti. Viimeaikaiset meta-analyysit muista ennenaikaisen synnytyksen riskissä olevista alaryhmistä (Stewart ym., 2021⁴; Care ym., 2022⁵) osoittivat, että 17-OHPC ei ole tehokas ennenaikaisen synnytyksen riskitekijöihin katsomatta. Lisäksi PRAC totesi, että tietoa tehosta muissa synnytysopillisissa ja gynekologisissa käyttöaiheissa, joissa 17-OHPC on hyväksytty, on vähän.

PRAC tarkasteli mahdollisia toimia minimoida kohdussa 17-OHPC:lle altistuneiden jälkeläisten mahdollinen syöpäriski kohdussa 17-OHPC:lle altistuneilla jälkeläisillä. Asian käsittelyä ohjasivat seuraavat näkökohdat: 1) 17-OHPC:n on osoitettu kulkeutuvan istukan kautta raskauden aikana ja altistavan sikiön, 2) 17-OHPC läpäisee istukan, ja lääkevalmistetta on sekä äidin että sikiön veressä vähintään 44 päivän ajan viimeisen injektion jälkeen, 3) 17-OHPC:n loppuvaiheen puoliintumisaikaksi ilmoitetaan noin 8 päivää muilla kuin raskaana olevilla naisilla ja enintään 16 päivää ($\pm$ 6 päivää) raskaana olevilla naisilla. Siksi 17-OHPC:lle altistuminen kohdussa voidaan välttää vain, jos hoito voidaan keskeyttää riittävän varhain ennen raskautta. Koska 17-OHPC:tä annetaan raskauden aikana obstetrisissa käyttöaiheissa, mahdollisen syöpäriskin minimointia jälkeläisillä näissä käyttöaiheissa ei pidetty mahdollisena.

PRAC katsoi käyttöaiheessa kohdun hypermotiliteettiin liittyvä ennenaikaisen synnyttämisen riski, että 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen, kun otetaan huomioon kohdussa altistuneiden jälkeläisten mahdollinen syöpäriski sekä edellä mainituista viimeaikaisista tehoa koskevista tiedoista saatu näyttö.

Muiden obstetristen käyttöaiheiden osalta komitea piti 17-OHPC-valmistetta sisältävien lääkkeiden hyöty-riskisuhdetta näissä käyttöaiheissa negatiivisena, kun otetaan huomioon kohdussa altistuneiden jälkeläisten mahdollinen syöpäriski, joka voidaan minimoida vain välttämällä altistusta raskauden aikana, sekä tehoa koskevien tutkimusten vähäisyys, joissa kaikissa on metodologisia ongelmia käyttöaiheissa keltarauhasen vajaatoiminnasta johtuvat useat perättäiset ja uhkaavat keskenmenot; keskenmenon uhka, toistuva keskenmeno; sekä tehoa koskevien tietojen puuttuminen käyttöaiheessa raskauden suojeleminen kirurgisessa toimenpiteessä.

Käyttöaiheissa keltarauhasen vajaatoiminta ja luteaalivaiheen häiriöstä johtuva hedelmättömyys 17-OHPC:tä käytetään in vitro -hedelmöityshoidon (IVF) yhteydessä luteaalivaiheen tukena helpottamaan alkion (alkioiden) kiinnittymistä ja varmistamaan raskauden jatkuminen raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Ensimmäinen 17-OHPC:n injektio annetaan kuukautiskierron 16. päivänä, ja injektioita voidaan antaa kerran tai kahdesti viikossa yleensä 12. raskausviikkoon asti. Näin ollen kohdussa altistuneiden jälkeläisten mahdollinen syöpäriski on merkittävä näissä käyttöaiheissa, koska 17-OHPC:tä annetaan todennäköisesti raskauden ensimmäisten kuukausien aikana. Tilapäinen asiantuntijaryhmä katsoi, että tässä populaatiossa annostelun voi rajata ajankohtaan, jolloin saadaan positiivinen raskaustesti. Ottaen huomioon 17-OHPC:n pitkän puoliintumisaajan ja sen, että 17-OHPC:tä havaitaan sikiön verenkierrosta enintään 44 vuorokautta viimeisen injektion jälkeen, vaikka 17-OHPC-

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

hoito olisi lopetettu heti positiivisen raskaustestin jälkeen, alkio- ja sikiöaltistus ei ole vältettävissä. Ottaen huomioon nämä seikat ja sen, että tehoa koskevia tietoja on vähän, komitea katsoi, että 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen käyttöaiheissa keltarauhasen vajaatoiminta ja luteaalivaiheen häiriöstä johtuva hedelmättömyys.

17-OHPC:n käytöllä pyritään jäljittelemään luteaalivaihetta naisilla, joilla on kiertohäiriöitä, seuraavissa gynekologisissa käyttöaiheissa: juveniili ja vaihdevuosiin liittyvä dysfunktionaalinen metrorragia; progesteronin puutteeseen liittyvät häiriöt (esim. dysmenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, PMS, mastodynia); primaari ja sekundaari amenorrea; ja estrogeeniin perustuva keinotekoinen kierto. 17-OHPC-injektio annetaan joko kuukautiskierron päivänä 16 tai päivien 18 ja 20 välisenä aikana. PRAC pani merkille tilapäisen asiantuntijaryhmän näkemyksen, jonka mukaan altistuminen 17-OHPC:lle raskauden aikana tällaisissa käyttöaiheissa on todennäköisesti hyvin vähäistä, koska ei-toivottuja raskauksia ei todennäköisesti esiinny 17-OHPC:llä hoidetuilla potilailla. Metrorragian ja dysmenorrean käyttöaiheissa naiset ovat kuitenkin hedelmällisessä iässä. Amenorrean ja keinotekoisien kierron käyttöaiheissa raskaus ei ole suljettavissa pois näillä naisilla, koska hoidon tavoite on raskaus tai amenorrean tehokas hoito, mikä mahdollistaa raskauden. Näin ollen PRAC katsoi, että näissä käyttöaiheissa 17-OHPC:tä saatetaan antaa raskauden aikana tai ajallisesti sitä lähellä. Jos 17-OHPC-valmistetta annetaan kierron loppuvaiheessa, on raskaus tuolloin mahdollinen. Kun otetaan huomioon 17-OHPC:n pitkä puoliintumisaika ja se, että sitä on sikiön verenkierrossa vielä 44 päivän kuluttua viimeisen injektion jälkeen, alkion ja sikiön altistumista voi tapahtua vähintään kuukauden ajan 17-OHPC-annoksen antamisesta siihen, kunnes lääkevalmiste on täysin poistunut elimistöstä. PRAC käsitteli myös mahdollisuutta välttää raskaaksi tuleminen hoidon aikana. 17-OHPC on hormonaalinen hoito, joten hormonaalista ehkäisyä ei ole mahdollista käyttää, koska kahden hormonaalisen hoitomuodon yhdistelmää ei suositella aineenvaihduntaan ja verisuoniin liittyvien riskien tai lääkkeiden välisen yhteisvaikutuksen riskin vuoksi. Muita vaihtoehtoja ovat mekaaniset ehkäisymenetelmät, kuten kuparikierukka. Ne eivät kuitenkaan sovellu naisille, joilla on metrorragia tai dysmenorrea, koska ne lisäävät näiden sairauksien oireita. Lisäestemenetelmät, kuten kondomi, on vähemmän tehokas ehkäisymenetelmä (85 % verrattuna kuparikierukkaan 99 %), ja vaikka niitä täydennettäisiin säännöllisillä raskaustesteillä, nämä toimenpiteet eivät estä altistumista 17-OHPC:n pitkän puoliintumisajan vuoksi. Siksi näitä toimia ei pidetty riittävinä estämään kohdussa tapahtuvaa 17-OHPC:lle altistumista. Ottaen huomioon nämä seikat ja sen, että tehoa koskevia tietoja ei ollut saatavilla, komitea piti 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta negatiivisena käyttöaiheissa juveniili ja vaihdevuosiin liittyvä dysfunktionaalinen metrorragia ja progesteronin puutteeseen liittyvät häiriöt (esim. dysmenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, PMS, mastodynia), primaari ja sekundaari amenorrea ja estrogeeniin perustuva keinotekoinen kierto.

Yleisesti ottaen PRAC ei pystynyt yksilöimään mitään toimenpiteitä, joilla voitaisiin estää tehokkaasti 17-OHPC:lle altistuminen kohdussa missään hyväksytyistä käyttöaiheista.

PRAC katsoi, että 17-OHPC:ta sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa kaikissa käyttöaiheissa. Näin ollen PRAC suositteli, että 17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan tilapäisesti.

Peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tiedot, jotka osoittavat, että hyöty-riskisuhde on positiivinen määritellyssä potilasryhmässä.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon, että

- lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski hydroksiprogesteronikaproaattia sisältäviä lääkevalmisteita

- PRAC arvioi kaikki hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävistä lääkevalmisteista saatavilla olevat tiedot syövän riskistä hydroksiprogesteronikaproaatille kohdussa altistuneilla jälkeläisillä sekä saatavilla olevat tiedot tehosta ja arvioi niiden vaikutusta näiden valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen. Tähän sisältyivät myös myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset, Murphyn ym. vuonna 2022 toteuttaman farmakoepidemiologisen tutkimuksen tulokset, tutkimuksen tekijöiden arvioinnin aikana toimittamat tiedot sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän esittämät näkemykset.
- PRAC katsoi, että tämän farmakoepidemiologisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että kohdun hydroksiprogesteronikaproaatille altistuvien jälkeläisten syöpäriski on kasvanut. Tämä mahdollinen riski on merkittävä kaikissa terapeuttisissa käyttöaiheissa, joissa altistuminen hydroksiprogesteronikaproaatille kohdussa on mahdollista. Komitea piti riskiä mahdollisena, mutta sitä ei voida vahvistaa tutkimuksen rajoitusten takia.
- PRAC tarkasteli mahdollisuutta toteuttaa riskinminimointitoimenpiteitä mutta ei pystynyt yksilöimään toimenpiteitä, joilla voitaisiin estää tehokkaasti hydroksiprogesteronikaproaatille altistuminen kohdussa.
- Lisäksi PRAC tarkasteli PROLONG studyn tuloksia ja saatavilla olevien tietojen meta-analyyseja hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta ennenaikaisen synnytyksen ehkäisemisessä ja totesi, ettei tehoa ollut osoitettu. PRAC totesi myös, että tehosta on vain vähän tietoja muissa obstetrisissa ja gynekologisissa käyttöaiheissa, joissa hydroksiprogesteronikaproaatin käyttö on hyväksytty.

Näin ollen komitea katsoi, että hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei voi enää pitää suotuisana kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Sen vuoksi komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskeva ehto on esitetty liitteessä III seuraavasti: myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava tietoja, jotka osoittavat, että hyöty-riskisuhde on suotuisa määritellyssä potilasryhmässä.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Yleiset päätelmät

Näin ollen CMDh katsoo, että hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Siten CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, että hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan tilapäisesti.

Jotta hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan tilapäinen peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava tietoja, jotka osoittavat hyöty-riskisuhteen suotuisaksi määritellyssä potilasryhmässä.