

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

En novembre 2021, une étude pharmaco-épidémiologique menée par Murphy et al.¹ a été publiée dans la littérature, montrant que l'exposition *in utero* au caproate d'hydroxyprogestérone (17-OHPC) pouvait être associée à un risque plus élevé de cancer chez les descendants. En outre, un vaste essai multicentrique, randomisé, contrôlé en double aveugle mené par Blackwell et al.² a été publié en 2020 et a conclu que le 17-OHPC ne possédait aucun avantage par rapport au placebo pour prévenir le risque récurrent de déclenchement prématuré du travail lors des grossesses uniques.

Le 5 mai 2023, la France (ANSM) a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, résultant de données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 16 mai 2024, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le caproate de 17 α -hydroxyprogestérone (17-OHPC) est une forme synthétique (ester) de l'hydroxyprogestérone naturelle. Il s'agit d'un dérivé obtenu par estérification avec un acide hexanoïque (caproïque) à la position C17 α .

Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant du 17-OHPC en ce qui concerne le risque de cancer chez les descendants exposés *in utero* à 17-OHPC, ainsi que les données d'efficacité disponibles pertinentes pour les indications autorisées dans l'UE. Le PRAC a évalué leur incidence sur le rapport bénéfices/risques de ces produits. Il s'agissait notamment des réponses présentées par écrit par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (titulaires de l'AMM), des données soumises au cours de l'examen par les auteurs de l'étude Murphy et al. (2022), ainsi que des avis exprimés par un groupe d'experts ad hoc.

En ce qui concerne la sécurité, la seule étude pertinente trouvée dans la littérature explorant le risque de cancer chez les descendants exposés *in utero* au 17-OHPC est celle de Murphy et al. datant de 2022. Cette étude est une étude de cohorte à base de données de très grande envergure, liée à un registre du cancer, avec suivi intergénérationnel long, montrant un risque de cancer deux fois plus important statistiquement chez les descendants exposés *in utero* au 17-OHPC. Malgré le faible nombre de cas et les éventuels facteurs de confusion non contrôlés restants, le PRAC a estimé qu'il y avait un risque potentiel de cancer chez les descendants exposés au 17-OHPC *in utero*.

Malgré l'absence de mécanismes plausibles identifiés à l'origine de ce risque potentiel, le PRAC a estimé que le risque était possible. En outre, la majeure partie de la population de l'étude avait été exposée au cours du premier trimestre de grossesse. Néanmoins, le risque de cancer chez les descendants exposés au 17-OHPC *in utero* ne peut être exclu en cas d'exposition survenue au cours des deuxième et troisième trimestres. Ce risque potentiel est donc pertinent pour toutes les indications thérapeutiques pour lesquelles une exposition au 17-OHPC *in utero* est possible.

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.

En raison des propriétés pharmacologiques différentes du 17-OHPC par rapport à la progestérone et à d'autres progestatifs, et à la lumière des résultats de l'étude, le risque ne peut pas être extrapolé à la progestérone.

En ce qui concerne l'efficacité, le PRAC a pris en considération les résultats des essais de Meis et al. (2003)³ et de Blackwell et al. (2020, essai clinique PROLONG), ainsi que les méta-analyses dans le contexte des données d'efficacité pertinentes disponibles sur les médicaments contenant du 17-OHPC pour l'indication de la prévention de la parturition prématurée. Les résultats de l'étude PROLONG ont montré un manque d'efficacité du 17-OHPC pour réduire les accouchements avant terme ainsi que les complications néonatales par rapport au placebo chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement avant terme dans le cadre de grossesses uniques. Dans d'autres sous-populations à risque d'accouchement avant terme, de récentes méta-analyses [Stewart et al (2021)⁴; Care et al. (2022)⁵] ont montré que le 17-OHPC n'était nullement efficace, quels que soient les facteurs de risque liés l'accouchement avant terme. Le PRAC a en outre noté que les données d'efficacité étaient limitées pour les autres indications obstétricales et gynécologiques pour lesquelles le 17-OHPC est autorisé.

Le PRAC a envisagé des mesures possibles pour réduire au minimum le risque potentiel de cancer chez les descendants exposés à 17-OHPC *in utero*, à savoir éviter cette exposition. Cette discussion s'est fondée sur les considérations suivantes: 1) le transport placentaire du 17-OHPC et l'exposition fœtale à cette substance pendant la grossesse ont été démontrés, 2) le 17-OHPC traverse le placenta humain, et le médicament est détectable dans le sang maternel et fœtal pendant au moins 44 jours après la dernière injection, 3) la demi-vie terminale du 17-OHPC est estimée à environ huit jours chez les femmes non enceintes et augmente jusqu'à 16 jours ($\pm$ six jours) chez la femme enceinte. Par conséquent, l'exposition au 17-OHPC *in utero* ne peut être évitée que si le traitement peut être interrompu suffisamment tôt préalablement à une grossesse. Le 17-OHPC étant administré pendant la grossesse dans le cadre d'indications obstétricales, on estime qu'il n'est pas possible de minimiser le risque potentiel de cancer chez les descendants dans de tels cas.

En ce qui concerne l'indication de «risque de parturition prématurée associé à une hypermotilité utérine» et en tenant conjointement compte des éléments de preuve tirés des données d'efficacité récentes détaillées ci-dessus, le PRAC a considéré que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC était négatif vu le risque potentiel de cancer chez les descendants exposés *in utero*.

Quant aux autres indications obstétricales, compte tenu du risque potentiel de cancer chez les descendants exposés *in utero* ne pouvant être minimisé qu'en évitant l'exposition pendant la grossesse, et compte tenu du nombre limité d'études d'efficacité, toutes présentant des problèmes méthodologiques, notamment les indications d'«avortement habituel et imminent dû à une insuffisance lutéale», de «risque de fausse couche, fausse couche récurrente», et compte tenu de l'absence de données d'efficacité relative à l'indication de «protection de la grossesse en cas de chirurgie», le comité a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC était négatif pour ces indications.

En ce qui concerne l'indication d'«insuffisance lutéale» et de «stérilité due à un déficit de phase lutéale», le 17-OHPC est utilisé dans le cadre d'un traitement par fécondation *in vitro* (FIV) pour soutenir la phase lutéale et faciliter l'implantation d'un ou de plusieurs embryons et la poursuite de la

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.

grossesse au cours du premier trimestre. La première injection de 17-OHPC est effectuée au 16^e jour du cycle menstruel et les injections peuvent être administrées une à deux fois par semaine, généralement jusqu'à la douzième semaine de grossesse. Par conséquent, le risque potentiel de cancer chez les descendants exposés *in utero* est pertinent pour ces indications, étant donné que l'administration de 17-OHPC au cours des premiers mois de grossesse est une procédure prévisible. Le groupe d'experts ad hoc a estimé que l'administration de la substance dans cette population pouvait être limitée à la période préalable à l'obtention d'un test de grossesse positif. Cependant, compte tenu de la longue demi-vie du 17-OHPC et du fait qu'on retrouve des traces de celui-ci dans la circulation fœtale jusqu'à 44 jours après la dernière injection, l'exposition embryo-fœtale ne peut être évitée, même si le traitement par 17-OHPC est interrompu dès l'obtention d'un test de grossesse positif. Compte tenu de ces éléments et des données d'efficacité limitées, le comité a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC était négatif pour les indications d'«insuffisance lutéale» et de «stérilité due à un déficit de phase lutéale».

Dans le cadre des indications gynécologiques de «métrorragie dysfonctionnelle pubertaire et climatérique», de «troubles associés à une insuffisance progestéronique (par exemple la dysménorrhée, les menstruations irrégulières, le syndrome prémenstruel, la mastodynie)», d'«aménorrhées primaire et secondaire» et de «cycles artificiels en association avec un œstrogène», l'administration de 17-OHPC vise à imiter la phase lutéale chez les femmes présentant des troubles du cycle. L'injection de 17-OHPC est administrée soit au 16^e jour, soit entre les 18^e et 20^e jours du cycle menstruel. Le PRAC a pris bonne note du point de vue du groupe d'experts ad hoc, selon lequel, lorsque le 17-OHPC est utilisé pour de telles indications, toute exposition pendant la grossesse devrait s'avérer très faible puisqu'il est peu probable que des grossesses non désirées surviennent chez des patientes sous 17-OHPC. Les indications de métrorragie et de dysménorrhée concernent cependant des femmes en âge de procréer. En ce qui concerne les indications d'aménorrhée et de cycles artificiels, on ne peut exclure une grossesse chez ces femmes, car soit la grossesse est l'objectif du traitement, soit l'aménorrhée est efficacement corrigée, ce qui rend une grossesse possible. Par conséquent, le PRAC a estimé que l'administration de 17-OHPC pendant ou en relation temporelle étroite avec la grossesse peut survenir dans ces cas. En effet, une grossesse est possible dans les jours qui suivent l'administration du 17-OHPC au cours de la seconde partie du cycle. Compte tenu de la longue demi-vie du 17-OHPC et du fait que la substance se retrouve dans la circulation fœtale jusqu'à 44 jours après la dernière injection, l'exposition embryo-fœtale peut durer au moins un mois après l'administration du 17-OHPC, jusqu'à son élimination complète. Le PRAC a également abordé la possibilité d'éviter une grossesse pendant le traitement. Le 17-OHPC étant un traitement hormonal, il n'est pas possible d'avoir recours à une contraception hormonale, puisque la combinaison de deux traitements hormonaux n'est pas recommandée, que ce soit en raison de l'accumulation des risques métaboliques/vasculaires ou en raison du risque d'interactions médicamenteuses. Parmi les autres options figurent l'utilisation de méthodes de contraception mécanique, telles que les dispositifs intra-utérins en cuivre (DIU Cu). Toutefois, les DIU Cu ne conviennent pas aux femmes présentant une métrorragie ou une dysménorrhée, car ils renforcent ces symptômes. Autre méthode de contraception dite de barrière, les préservatifs représentent un contraceptif moins efficace (85 % contre 99 % pour les DIU Cu) et, même si ces méthodes sont assorties de tests de grossesse réguliers, elles n'empêcheraient en rien l'exposition en raison de la longue demi-vie du 17-OHPC. Ces mesures n'ont dès lors pas été considérées comme suffisantes pour prévenir l'exposition au 17-OHPC *in utero*. Compte tenu de ces éléments et de l'absence de données relatives à l'efficacité, le comité a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC était négatif pour les indications de «métrorragie dysfonctionnelle pubertaire et climatérique», de «troubles associés à une insuffisance progestéronique (par exemple la dysménorrhée, les menstruations irrégulières, le syndrome prémenstruel, la mastodynie)», d'«aménorrhées primaire et secondaire» et de «cycles artificiels en association avec un œstrogène».

Dans l'ensemble, le PRAC n'a pu identifier aucune mesure susceptible de prévenir efficacement l'exposition au 17-OHPC *in utero* dans le cadre de l'une des indications autorisées.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du 17-OHPC n'était plus favorable pour aucune indication. Le PRAC a par conséquent recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du 17-OHPC.

Pour que la suspension soit levée, les titulaires de l'AMM doivent fournir des données démontrant un rapport bénéfices/risques positif chez une population de patients définie.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance sur les médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone.
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone en ce qui concerne le risque de cancer chez les descendants exposés *in utero* à cette substance, ainsi que les données d'efficacité disponibles, et a évalué leur impact sur le rapport bénéfices/risques de ces produits. Il s'agissait notamment des réponses présentées par écrit par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, des résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique menée par Murphy et al. en 2022, des données soumises au cours de l'examen par ses auteurs, ainsi que des avis exprimés par un groupe d'experts ad hoc.
- Le PRAC a estimé que les résultats de cette étude pharmaco-épidémiologique suggèrent un risque accru de cancer chez les descendants exposés au caproate d'hydroxyprogestérone *in utero*. Ce risque potentiel est pertinent pour toutes les indications thérapeutiques pour lesquelles une exposition au caproate d'hydroxyprogestérone est possible *in utero*. Le comité a conclu que ce risque était possible mais ne pouvait être confirmé en raison des limites de l'étude.
- Le PRAC a envisagé la possibilité de mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques, mais n'a pas pu identifier de mesures susceptibles de prévenir efficacement l'exposition au caproate d'hydroxyprogestérone *in utero*.
- Le PRAC a par ailleurs examiné les résultats de l'étude PROLONG et les méta-analyses dans le contexte des données disponibles relatives à l'efficacité des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone dans le cadre de la prévention de la parturition prématurée et a conclu que ces médicaments ne présentaient aucune efficacité. En outre, le PRAC a noté que les données d'efficacité étaient limitées pour les autres indications obstétricales et gynécologiques pour lesquelles le caproate d'hydroxyprogestérone est autorisé.

En conséquence, le comité a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone n'est plus favorable pour toutes les indications autorisées.

Conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone.

La condition imposée pour lever la suspension de la/des autorisation(s) de mise sur le marché est définie à l'annexe III comme suit: le/les titulaire(s) de l'AMM doit/doivent fournir des données démontrant un rapport bénéfices/risques positif parmi une population de patients définie.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales de celui-ci ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusion générale

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone n'est pas favorable.

Dès lors, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone.

Pour que la suspension des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone soit levée, le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent fournir des données démontrant un rapport bénéfices/risques positif parmi une population de patients définie.