

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

I mí na Samhna 2021,¹ foilsíodh staidéar cógas-eipidéimeolaíochta le Murphy et al sa litríocht, inar léiríodh go bhféadfadh riosca ní b'airde ailse sa sliocht a bheith ag baint le nochtadh do chapróait hidrocapsapróigeistéaróin (17-OHPC) sa bhroinn. Ina theannta sin, foilsíodh triail mhór randamaithe rialaithe dall dúbailte ilionaid (RCT) a rinne Blackwell et al², agus a foilsíodh in 2020, inar thángthas ar an gconclúid nach bhfuil aon tairbhe ag 17-OHPC i gcoinne *placebo* chun cosc a chur ar thinneas clainne réamhthéarmach athfhillteach i dtréimhsí iompair linbh aonair.

An 5 Bealtaine 2023, thionscain an Fhrainc (ANSM) tarchur faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE a d'éascair as sonraí faireachais cógas agus d'iarr sí ar PRAC measúnú a dhéanamh ar thionchar na n-ábhar imní thuas ar an gcothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí a bhaineann le táirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC agus moladh a eisiúint maidir le cé acu ba cheart na húdaruithe margaíochta ábhartha a choinneáil, a athrú, a chur ar fionraí nó a chúlghairm.

Ghlac PRAC moladh an 16 Bealtaine 2024 a ndearna CMDh é a mheas ansin, i gcomhréir le hAirteagal 107k de Threoir 2001/83/CE.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch a rinne PRAC

Is foirm shintéiseach (eistear) den hidrocapsapróigeistéaróin a tharlaíonn go nádúrtha é 17α-chapróait hidrocapsapróigeistéaróin (17-OHPC). Is díorthach é a fhaightear trí eistearú le haigéad heacsánóch(capróch) ag suíomh C17α.

Rinne PRAC athbhreithniú ar iomlán na sonraí a bhí ar fáil do tháirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC i ndáil leis an riosca ailse i sliocht a nochtadh do 17-OHPC sa bhroinn chomh maith leis na sonraí éifeachtúlachta atá ar fáil a bhaineann leis na tásca atá údaraithe san Aontas. Rinne PRAC measúnú ar a dtionchar ar cothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí na dtáirgí sin. Áiríodh leis sin na freagraí a chuir na sealbhóirí údaruithe margaíochta (MAHanna) isteach i scríbhinn, sonraí a chuir na húdair Murphy et al isteach le linn an athbhreithnithe, 2022 chomh maith leis na tuairimí a chuir grúpa saineolaithe *ad hoc* (AHEG) in iúl.

Maidir le sábháilteacht, is é Murphy et al, 2022 an t-aon staidéar ábhartha a fuarthas sa litríocht ina ndéantar iniúchadh ar an riosca ailse i sliocht a nochtar do 17-OHPC sa bhroinn. Is staidéar cohóirt bunachar sonraí an-mhór é an staidéar seo atá nasctha le clárlann ailse, agus léiríonn obair leantach fhada agus idirghlúine riosca méadaithe dhá oiread ailse atá suntasach ó thaobh staidrimh de i sliocht a nochtar do 17-OHPC sa bhroinn. D'ainneoin líon íseal na gcásanna agus na gcomhdhúile neamhrialaithe a d'fhéadfadh a bheith fágtha, mheas PRAC go bhféadfadh riosca ailse a bheith ann i sliocht a nochtar do 17-OHPC sa bhroinn.

D'ainneoin na heaspa sásraí sochreidte sainaitheanta is bonn leis an riosca a d'fhéadfadh a bheith ann, mheas PRAC go raibh an riosca féideartha. Ina theannta sin, nochtadh an chuid ba mhó den daonra staidéir le linn an tríú ráithe toirchis. Mar sin féin, ní féidir an riosca ailse sa sliocht a nochtar do 17-OHPC sa bhroinn a chur as an áireamh maidir le haon nochtadh a tharlaíonn le linn an dara agus an tríú ráithe toirchis. Dá bhrí sin, tá an riosca féideartha sin ábhartha i ngach tásca teiripeach inar féidir nochtadh do 17-OHPC tarlú.

¹Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. Nochtadh sa bhroinn do 17α-chapróait hidrocapsapróigeistéaróin agus baol ailse sa sliocht. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226: 132.e1-14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

²Blackwell S.C., Gyamfi-Bannerman C., Biggio J.R., et al. 17-OHPC chun cosc a chur ar bhreith roimh am athfhillteach i dtréimhsí iompair linbh aonair (Staidéar PROLONG): A multicenter, international, randomized double-blind trial. [17-OHPC chun cosc a chur ar bhreith roimh am athfhillteach i dtréimhsí iompair linbh aonair (Staidéar PROLONG): triail randamaithe rialaithe dall dúbailte ilionaid.] *Am J Perinatol.* 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Mar gheall ar na hairíonna cógaseolaíocha éagsúla de 17-OHPC i gcomparáid le próigeistéarón agus próigeistéaróin eile, agus i bhfianaise thorthaí an staidéir, ní féidir an riosca a eachtarshuíomh go próigeistéarón.

Maidir le héifeachtúlacht, bhreithnigh PRAC torthaí na dtrialacha a rinne Meis et al, 2003³ agus Blackwell et al, 2020 (staidéar PROLONG) agus meitea-anailísí i gcomhthéacs na sonraí éifeachtúlachta atá ar fáil maidir le táirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC a bhaineann leis an tásc maidir le breith anabái a chosc. Léirigh torthaí an staidéir PROLONG easpa éifeachtúlachta 17-OHPC i measc na mban a bhfuil stair de bhreith linbh aonair roimh am (PTB) acu i gcoinne *placebo* i laghdú deacrachtaí PTB agus nuabheirthe i measc na mban a raibh PTB roimhe seo acu. I bhfophobail eile atá i mbaol PTB, léirigh meitea-anailísí a rinneadh le déanaí (Stewart et al, 2021⁴; Care et al, 2022⁵) nach bhfuil aon éifeachtúlacht ag 17-OHPC beag beann ar fhachtóirí riosca a bhaineann le PTB. Thairis sin, thug PRAC dá aire nach bhfuil ach sonraí teoranta ann maidir le héifeachtúlacht i dtásca eile cnáimhseachais agus gíniceolaíocha a bhfuil 17-OHPC údaraithe ina leith.

Bhreithnigh PRAC bearta a d'fhéadfaí a dhéanamh chun an riosca ailse a d'fhéadfadh a bheith ann i sliocht a nochtar do 17-OHPC sa bhroinn a íoslaghdú, trí nochtadh do 17-OHPC sa bhroinn a sheachaint. Ba na breithnithe seo a leanas a threoraigh an plé sin: 1) le linn toirchis, léiríodh iompar placanteach agus nochtadh do 17-OHPC don fhéatas, 2) trasnaíonn 17-OHPC broghais an duine, agus tá an druga inbhraite i bhfuil na máthar agus an fhéatais araon ar feadh 44 lá ar a laghad tar éis an insteallta is déanaí 3) tuairiscítear go bhfuil leathré deiridh 17-OHPC thart ar 8 lá i mná nach bhfuil ag iompar clainne agus méadaíonn sé suas le 16 lá ($\pm$ 6 lá) i mná torracha. Dá bhrí sin, ní féidir nochtadh do 17-OHPC sa bhroinn a sheachaint ach amháin más féidir cur isteach ar chóireáil sách luath roimh thoircheas. Ós rud é go dtugtar 17-OHPC le linn toirchis i gcás na dtásca cnáimhseachais, níor measadh go bhféadfaí an riosca féideartha ailse sa sliocht a íoslaghdú i dtásca den sórt sin.

Sa tásc maidir leis an "riosca breithe roimh am a bhaineann le hipir-inghluaisteacht sa bhroinn", mheas PRAC go bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí de tháirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC diúltach i bhfianaise an riosca ailse a d'fhéadfadh a bheith ann sa sliocht a nochtar dó sa bhroinn, in éineacht leis an bhfianaise ó na sonraí éifeachtúlachta is déanaí a shonraítear thuas.

Maidir leis na tásca cnáimhseacha eile, i bhfianaise an riosca ailse a d'fhéadfadh a bheith ann i sliocht a nochtar dó sa bhroinn nach féidir a íoslaghdú ach amháin trí nochtadh le linn toirchis a sheachaint, in éineacht leis an líon teoranta staidéar éifeachtúlachta, gach ceann acu a léiríonn saincheistanna modheolaíochta sna tásca maidir le "gnáthghinmhilleadh agus ginmhilleadh ar tí tarlú mar gheall ar easnamh *corpus luteum*", "bagairt bhreithe anabái, breith anabái athfhillteach" agus easpa sonraí éifeachtúlachta sa léiriú ar "cosaint toirchis i gcás máinliachta", mheas an Coiste go bhfuil an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe de tháirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC sna tásca sin diúltach.

Sa léiriú ar "neamhleorgacht lúitéach" agus "steirilíocht de bharr fabht ag an gcéim lúitéach", úsáidtear 17-OHPC i gcomhthéacs cóireáil toirchithe *in vitro* (IVF) chun tacú leis an gcéim lúitéach chun ionchlannú sutha nó suthanna agus leanúnachas toirchis a éascú le linn na chéad ráithe. Déantar an chéad instealladh de 17-OHPC ag lá 16 den timthriall míosta agus is féidir instealltaí a dhéanamh uair amháin nó dhá uair sa tseachtain go dtí an dara seachtain déag de thoircheas, ar an mórgóir. Dá bhrí

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. [Breith roimh am athfhillteach a chosc ag 17 alfa-chapróait hidrocrapróigeistéaróin.] 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. [Meastóireacht a dhéanamh ar prógaistigin chun breith roimh am (EPPIC) a chosc: comh-mheitea-anailís idirnáisiúnta ar shonraí rannpháirtithe aonair ó thrialacha rialaithe randamaithe.] 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 [Idirghabhálacha chun breith roimh am spontáineach a chosc i measc le linn toirchis aonair i mná atá i mbaol mór: athbhreithniú córasach agus meitea-anailís líonra] BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

sin, tá an riosca féideartha aile sa sliocht a nochtar sa bhroinn ábhartha sna tásca seo toisc gur féidir a bheith ag súil le 17-OHPC a thabhairt le linn na chéad mhíonna den toircheas. Mheas AHEG go bhféadfadh an tabhairt a bheith teoranta don tréimhse go dtí go bhfaighfí tástáil dhearfach toirchis sa daonra sin. Mar sin féin, i bhfianaise leathré fhada 17-OHPC agus go n-aisghabhtar 17-OHPC i gcúrsaíocht féatais suas le 44 lá tar éis an insteallta dheireanaigh, fiú má chuirtear deireadh le cóireáil le 17-OHPC tráth tástála toirchis dearfaí, ní sheachnófaí ar an dóigh sin nochtadh suth-fhéatach. Agus iad sin á gcur san áireamh agus na sonraí teoranta éifeachtúlachta á gcur san áireamh, mheas an Coiste go bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí de tháirgí íocshláinte ina bhfuil 17-OHPC sna tásca maidir le “neamhleorgacht lúiteach” agus “steirilíocht de bharr fabht ag an gcéim lúiteach” diúltach.

I dtásca gíniceolaíocha ar “fuiliú idirmhíosta mífheidhmiúil nuaghinte agus ceanntráthach”, “neamhoird a bhaineann le heasnamh próigeistéarón (e.g. dismhíostrú, míostrú neamhrialta, siondróm réamh-mhíosta, mastaidine)”, “neamh-mhíostrú príomhúil agus tánaisteach” agus “timthriallta saorga i gcomhcheangal le héastraigin”, is é is aidhm ata le 17-OHPC a thabhairt aithris a dhéanamh ar an gcéim lúiteach i mná a bhfuil neamhoird timthriallta orthu. Déantar instealladh 17-OHPC ag lá 16 nó idir lá 18 agus lá 20 den timthriall míosta. Thug PRAC faoi deara an tuairim ó AHEG go meastar go mbeidh aon nochtadh do 17-OHPC le linn toirchis nuair a úsáidtear é i dtásca den sórt sin mar ní dócha go dtarlódh toircheas neamhbheartaithe in othair a chóireáiltear le 17-OHPC. Mar sin féin, i gcás na dtásc d’fhuiliú idirmhíosta agus do dhismhíostrú, is mná in aois clainne atá i gceist leo. Maidir le tásca do *neamh-mhíostrú* agus do thimthriallta saorga, ní féidir toircheas sna mná sin a eisiamh toisc gurb é an toircheas sprioc na cóireála nó go gceartaítear *neamh-mhíostrú* go héifeachtach agus dá bhrí sin is féidir le toircheas tarlú. Dá bhrí sin, mheas PRAC gur féidir le tabhairt 17-OHPC le linn toirchis nó i ndlúthbhaint ama leis tarlú sna tásca seo. Go deimhin, is féidir le toircheas tarlú sna laethanta tar éis 17-OHPC a thabhairt le linn an dara cuid den timthriall. Agus leathré fhada 17-OHPC á cur san áireamh agus toisc go n-aisghabhtar 17-OHPC i gcúrsaíocht fhéatach suas le 44 lá tar éis an insteallta dheireanaigh, is féidir le nochtadh suth-fhéatach maireachtáil ar feadh mí ar a laghad tar éis 17-OHPC a thabhairt go dtí go mbeidh an druga díothaithe go hiomlán. Phléigh PRAC freisin an fhéidearthacht toircheas a sheachaint le linn cóireála. Toisc gur cóireáil hormónach é 17-OHPC, ní féidir frithghiniúint hormónach a úsáid ós rud é nach moltar dhá chóireáil hormónacha a mheascadh mar gheall ar charnadh rioscaí meitibileacha agus/nó soithíocha nó mar gheall ar an mbaol idirghníomhaithe drugaí. I measc na roghanna malartacha tá úsáid modhanna frithghiniúna meicniúla mar fheistí ion-útarach copair (Cu IUDanna). Mar sin féin, níl Cu IUDanna leordhóthanach ach an oiread do mhná a bhfuil fuiliú idirmhíosta nó dismhíostrú orthu toisc go gcuireann siad sin le géire na siomptóm sin. Is modh frithghiniúnach nach bhfuil chomh héifeachtach é modh bacainní breise amhail coiscíní (85 % i gcomparáid le 99 % le haghaidh Cu IUDanna) agus, fiú dá gcomhlánófaí é le tástálacha toirchis rialta, ní chuirfeadh na bearta sin cosc ar nochtadh mar gheall ar leathré fhada 17-OHPC. Dá bhrí sin, níor measadh gur leor na bearta sin chun nochtadh do 17-OHPC sa bhroinn a chosc. Agus an méid sin á chur san áireamh agus i bhfianaise easpa sonraí éifeachtúlachta, mheas an Coiste gur diúltach í an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe de 17 dtáirge íocshláinte ina bhfuil OHPC sna tásca maidir le “fuiliú idirmhíosta mífheidhmiúil nuaghinte agus ceanntráthach” agus “neamhoird a bhaineann le heasnamh próigeistéarón (e.g. dismhíostrú, míostrú neamhrialta, siondróm réamh-mhíosta, mastaidine)”, “neamh-mhíostrú príomhúil agus tánaisteach” agus “timthriallta saorga i gcomhcheangal le héastraigin”

Ar an iomlán, ní raibh PRAC in ann aon bheart a shainaithint a d’fhéadfadh nochtadh do 17-OHPC a chosc go héifeachtach in aon cheann de na tásca údaráithe.

Tháinig PRAC ar an gconclúid nach bhfuil an chothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí a bhaineann leis na 17 dtáirge íocshláinte ina bhfuil OHPC fabhrach a thuilleadh in aon tásc. Dá bhrí sin, mhol PRAC na húdaruith margaióchta le haghaidh na 17 dtáirge íocshláinte ina bhfuil OHPC a chur ar fionraí.

Chun go gcuirfear deireadh leis an bhfionraí, soláthróidh na MAHanna sonraí lena léirítear cothromaíocht dhearfach idir rioscaí agus tairbhí i bpobal sainithe othar.

Forais do mholadh PRAC

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Bhreithnigh PRAC an nós imeachta faoi Airteagal 31 de Threoir 2001/83/CE a d'éascair as sonraí cógas-aireachais maidir le táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsaprogesteróin.
- Rinne PRAC athbhreithniú ar iomlán na sonraí a bhí ar fáil le haghaidh táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin i ndáil leis an riosca aillse i sliocht a nochtadh do Capróait hiodrocsapróigeistéaróin sa bhroinn, chomh maith leis na sonraí éifeachtúlachta a bhí ar fáil, agus rinne sé measúnú ar a dtionchar ar an gcothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí na dtáirgí sin. Áiríodh leis sin na freagraí i scríbhinn a chuir sealbhóirí an údaráithe margaíochta isteach, torthaí staidéir chógas-eipidéimeolaíochta a rinne Murphy et al, 2022, sonraí a chuir a údair isteach le linn an athbhreithnithe chomh maith leis na tuairimí a chuir grúpa saineolaithe *ad hoc* in iúl.
- Mheas PRAC go dtugann torthaí an staidéir chógas-eipidéimeolaíoch sin le tuiscint go bhfuil riosca méadaithe aillse ann i sliocht a nochtar do chapróait hiodrocsapróigeistéaróin sa bhroinn. Tá an riosca féideartha seo ábhartha i ngach tásca teiripeach inar féidir nochtadh sa bhroinn do chapróait hiodrocsapróigeistéaróin. Bhain an Coiste de chonclúid go bhfuil an riosca sin indéanta ach nach féidir é a dheimhniú mar gheall ar theorainneacha ó thaobh staidéir de.
- Bhreithnigh PRAC an fhéidearthacht bearta íoslaghdaithe riosca a chur chun feidhme ach ní raibh sé in ann aon bheart a shainaithint a d'fhéadfadh nochtadh sa bhroinn do chapróait hiodrocsapróigeistéaróin a chosc go héifeachtach.
- Ina theannta sin, bhreithnigh PRAC torthaí staidéir PROLONG agus meitea-anailísí i gcomhthéacs na sonraí a bhí ar fáil maidir le héifeachtúlacht táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin chun breith roimh am a chosc, agus tháinig sé ar an gconclúid nár léiríodh aon éifeachtúlach leo. Thairis sin, thug PRAC dá aire nach bhfuil ach sonraí teoranta éifeachtúlachta ann i dtásca cnáimhseacha agus gíniceolaíocha eile a n-údaraítear capróait hiodrocsapróigeistéaróin ina leith.

Mar thoradh air sin, mheas an Coiste nach fabhrach a thuilleadh i ngach tásca údaráithe an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin.

Dá bhrí sin, de bhun Airteagal 116 de Threoir 2001/83/CE, mhol an Coiste go gcuirfí ar fionraí na húdaruithe margaíochta le haghaidh táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin.

Leagtar amach in Iarscríbhinn III an coinníoll a fhorchuirtear chun deireadh a chur le fionraí an údaráithe margaíochta/na n-údaruithe margaíochta mar a leanas: soláthróidh MAH/MAHanna sonraí lena léirítear cothromaíocht dhearfach idir rioscaí agus tairbhí i bpobal sainithe othar.

Seasamh CMDh

Tar éis athbhreithniú a dhéanamh ar mholadh PRAC, aontaíonn CMDh le conclúidí foriomlána PRAC agus leis na forais leis an moladh.

Conclúid fhoriomlán

Mar thoradh air sin, measann CMDh nach bhfuil an chothromaíocht idir riosca agus tairbhe táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin fabhrach.

Dá bhrí sin, de bhun Airteagal 116 de Threoir 2001/83/CE, molann CMDh go gcuirfí ar fionraí na húdaruithe margaíochta le haghaidh táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin.

Chun deireadh a chur le fionraí táirgí íocshláinte ina bhfuil capróait hiodrocsapróigeistéaróin, soláthróidh MAH nó MAHanna sonraí lena léirítear cothromaíocht dhearfach idir rioscaí agus tairbhí i bpobal sainithe othar.