

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U studenome 2021. objavljeno je farmakoepidemiološko ispitivanje koje su proveli Murphy i dr.¹, a koje je pokazalo da izloženost hidroksiprogesteron kaproatu (17-OHPC) u maternici može biti povezana s većim rizikom od raka u potomaka. Osim toga, 2020. objavljeno je veliko multicentrično dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano ispitivanje (RCT) koje su proveli Blackwell i dr.², u kojem je zaključeno da 17-OHPC nema koristi u odnosu na placebo u sprječavanju prijetjećeg ponovljenog (rekurentnog) preuranjenog poroda u jednoplodnim trudnoćama.

Francuska (ANSM) je 5. svibnja 2023. pokrenula postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže 17-OHPC i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti.

PRAC je 16. svibnja 2024. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

17 α -hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) sintetički je oblik (ester) prirodnog hidroksiprogesterona. To je derivat dobiven esterifikacijom s heksanskom (kaprnskom) kiselinom u položaju C17 α .

PRAC je pregledao cjelokupne dostupne podatke za lijekove koji sadrže 17-OHPC u vezi s rizikom od raka u potomaka koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC, kao i dostupne podatke o djelotvornosti koji se odnose na indikacije odobrene u EU-u. PRAC je procijenio njihov utjecaj na omjer koristi i rizika tih lijekova. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku, podatke dostavljene tijekom pregleda koji su proveli autori Murphy i dr. 2022., kao i *ad hoc* stajališta stručne skupine (AHEG).

Kad je riječ o sigurnosti primjene, jedino relevantno ispitivanje utvrđeno u literaturi u kojem se istražuje rizik od raka u potomaka koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC jest ispitivanje koje su proveli Murphy i dr. 2022. To je vrlo veliko kohortno ispitivanje koje se temelji na bazi podataka povezanoj s registrom raka, s dugim i međugeneracijskim praćenjem koje pokazuje statistički značajno dvostruko povećanje rizika od raka u potomaka koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC. Bez obzira na mali broj slučajeva i moguće preostale nekontrolirane zbunjujuće faktore, PRAC je smatrao da postoji potencijalni rizik od raka u potomaka koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC.

Unatoč nedostatku utvrđenih uvjerljivih mehanizama na kojima se temelji ovaj potencijalni rizik, PRAC je smatrao da je rizik moguć. Osim toga, većina populacije koja je sudjelovala u ispitivanju bila je izložena tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, rizik od raka u potomaka koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC ne može se isključiti ni za jednu izloženost u drugom i trećem tromjesečju. Stoga je taj potencijalni rizik relevantan u svim terapijskim indikacijama u kojima je moguća izloženost tvari 17-OHPC u maternici.

Zbog različitih farmakoloških svojstava tvari 17-OHPC u usporedbi s progesteronom i drugim progestogenima te s obzirom na rezultate ispitivanja, rizik nije moguće ekstrapolirati na progesteron.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y. i dr. 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. i dr. 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

Kad je riječ o djelotvornosti, PRAC je razmotrio rezultate ispitivanja koja su proveli Meis i dr.,³ 2003. i Blackwell i dr., 2020. (Ispitivanje PROLONG) i metaanalize u kontekstu dostupnih podataka o djelotvornosti lijekova koji sadrže 17-OHPC, a koji se odnose na indikaciju za prevenciju prijevremenog poroda. Rezultati ispitivanja PROLONG pokazali su nedostatak djelotvornosti tvari 17-OHPC u žena s anamnezom prijevremenog poroda jednopodne trudnoće (PTB) u odnosu na placebo u smanjenju PTB-a i neonatalnih komplikacija u žena s prethodnim PTB-om. U drugim podpopulacijama izloženima riziku od PTB-a, nedavne metaanalize (Stewart i dr., 2021.⁴; Care i dr., 2022.⁵) pokazale su da 17-OHPC nije djelotvoran bez obzira na čimbenike rizika povezane s PTB-om. Nadalje, PRAC je napomenuo da postoje ograničeni podatci o djelotvornosti u drugim opstetričkim i ginekološkim indikacijama za koje je odobren 17-OHPC.

PRAC je razmotrio moguće mjere za smanjenje potencijalnog rizika od raka u potomcima koji su u maternici izloženi tvari 17-OHPC-a izbjegavanjem izloženosti tvari 17-OHPC-u u maternici. Rasprava je vođena sljedećim razmatranjima: 1) tijekom trudnoće dokazan je prijenos posteljice i izloženosti fetusa tvari 17-OHPC, 2) 17-OHPC prolazi kroz ljudsku posteljicu, a lijek se može otkriti i u majčinskoj krvi i krvi fetusa najmanje 44 dana nakon posljednje injekcije, 3) terminalni poluvijek tvari 17-OHPC iznosi oko 8 dana u žena koje nisu trudne te se povećava do 16 dana (± 6 dana) u trudnica. Stoga se izloženost tvari 17-OHPC u maternici može izbjeći samo ako se liječenje može prekinuti dovoljno rano prije trudnoće. Budući da se 17-OHPC primjenjuje tijekom trudnoće u opstetričkim indikacijama, nije se smatralo mogućim potencijalni rizik od raka u potomaka u takvim indikacijama svesti na najmanju moguću mjeru.

U indikaciji „rizika od prijevremenog poroda povezanog s hiperomotilitetom maternice“ PRAC smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 17-OHPC negativan s obzirom na potencijalni rizik od raka u potomaka izloženih u maternici, zajedno s dokazima iz nedavnih prethodno spomenutih podataka o djelotvornosti.

Kad je riječ o drugim opstetričkim indikacijama, s obzirom na potencijalni rizik od raka u potomaka izloženih u maternici koji se može svesti na najmanju moguću mjeru izbjegavanjem izloženosti tijekom trudnoće, u kombinaciji s ograničenim brojem ispitivanja djelotvornosti, sva metodološka pitanja u indikacijama „habitualnog i prijeteceg pobačaja zbog nedostatka žutog tijela“, „opasnosti od spontanog pobačaja, ponavljano pobačaja“ i nedostatka podataka o djelotvornosti u indikaciji „zaštite trudnoće u slučaju kirurškog zahvata“, Odbor je smatrao da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju 17-OHPC u tim indikacijama negativan.

U indikaciji „lutealne insuficijencije“ i „sterilnosti zbog poremećaja lutealne faze“, 17-OHPC se koristi u kontekstu liječenja in vitro oplodnje (IVF) kako bi se podržala lutealna faza radi olakšavanja implantacije embrija i nastavka trudnoće tijekom prvog tromjesečja. Prva injekcija tvari 17-OHPC daje se 16. dana menstrualnog ciklusa, a injekcije se mogu davati jednom do dva puta tjedno općenito do 12. tjedna trudnoće. Stoga je u tim indikacijama relevantan potencijalni rizik od raka u potomaka koji su izloženi u maternici jer se primjena tvari 17-OHPC može očekivati tijekom prvih mjeseci trudnoće. AHEG je zaključio da se primjena u ovoj populaciji može ograničiti na to razdoblje dok se ne postigne pozitivan test trudnoće. Međutim, s obzirom na dugi poluvijek tvari 17-OHPC i činjenicu da je 17-OHPC prisutan u fetalnoj cirkulaciji do 44 dana nakon posljednje injekcije, čak i ako se liječenje tvari 17-OHPC prekine u vrijeme pozitivnog testa trudnoće, time se ne bi izbjegla embrio-fetalna izloženost. Uzimajući u obzir te podatke i uzimajući u obzir ograničene podatke o djelotvornosti, Odbor je smatrao

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. i dr. 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. i dr. 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., i dr. 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

da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 17-OHPC u indikacijama „lutealne insuficijencije” i „sterilnosti zbog poremećaja lutealne faze” negativan.

U ginekološkim indikacijama „juvenilne i klimakterijske disfunkcionalne metroragije”, „poremećaja povezanih s nedostatkom progesterona (npr. dismenoreja, nepravilna menstrualna razdoblja, predmenstrualni sindrom, mastodinija)”, „primarne i sekundarne amenoreje” i „umjetnih ciklusa u kombinaciji s estrogenom” cilj je primjenom tvari 17-OHPC oponašati lutealnu fazu u žena s poremećajima ciklusa. Injekcija tvari 17-OHPC daje se ili 16. dana ili između 18. i 20. dana menstrualnog ciklusa. PRAC je primio na znanje stajalište AHEG-a da se očekuje da će svaka izloženost tvari 17-OHPC tijekom trudnoće, kada se primjenjuje u takvim indikacijama, biti vrlo niska jer nije vjerojatno da će doći do neželjenih trudnoća u osoba liječenih tvari 17-OHPC. Međutim, u indikacijama metroragije i dismenoreje žene su u reproduktivnoj dobi. Što se tiče indikacija amenoreje i umjetnih ciklusa, trudnoća u tih žena ne može se isključiti jer je trudnoća ili cilj liječenja ili se amenoreja učinkovito ispravlja i time omogućuje da dođe do trudnoće. Stoga je PRAC smatrao da u tim indikacijama može doći do primjene tvari 17-OHPC tijekom trudnoće ili u bliskoj vremenskoj vezi s trudnoćom. Trudnoća je moguća u danima nakon primjene tvari 17-OHPC tijekom drugog dijela ciklusa. S obzirom na dugi poluvijek tvari 17-OHPC i činjenicu da je 17-OHPC prisutan u fetalnoj cirkulaciji do 44 dana nakon posljednje injekcije, embrio-fetalna izloženost može trajati najmanje mjesec dana nakon primjene tvari 17-OHPC dok se lijek u potpunosti ne izluči. PRAC je također raspravljao o mogućnosti izbjegavanja trudnoće tijekom liječenja. Budući da je 17-OHPC hormonska terapija, nije moguće koristiti hormonsku kontracepciju jer se kombinacija dvaju hormonskih terapija ne preporučuje ni zbog akumulacije metaboličkih/vaskularnih rizika ni zbog rizika od interakcije lijekova. Alternativne mogućnosti uključuju primjenu mehaničkih kontracepcijskih metoda, kao što su bakreni intrauterini uređaji (intrauterini ulošci na bazi bakra, Cu IUD). Međutim, intrauterini ulošci na bazi bakra također nisu prikladni za žene s metroragijom ili dismenorejom jer pojačavaju te simptome. Dodatna metoda barijere poput kondoma manje je učinkovita kontracepcijska metoda (85 % u odnosu na 99 % za Cu IUD-ove) i, čak i ako je dopunjena redovitim testovima na trudnoću, te mjere ne bi spriječile izloženost zbog dugog poluvijeka tvari 17-OHPC. Stoga se te mjere nisu smatrale dostatnima za sprječavanje izloženosti tvari 17-OHPC u maternici. Uzimajući to u obzir i uzimajući u obzir nedostatak podataka o djelotvornosti, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju 17-OHPC u indikacijama za „juvenilnu i klimakterijsku disfunkcionalnu metroragiju” i „poremećaje povezane s nedostatkom progesterona (npr. dismenoreja, nepravilna menstrualna razdoblja, predmenstrualni sindrom, mastodinija)”, „primarnu i sekundarnu amenoreju” te „umjetne cikluse u kombinaciji s estrogenom” negativan.

Ukupno gledajući, PRAC nije mogao utvrditi nikakve mjere koje bi mogle učinkovito spriječiti izloženost tvari 17-OHPC u maternici ni u jednoj od odobrenih indikacija.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju 17-OHPC više nije povoljan ni u jednoj indikaciji. Slijedom toga, PRAC je preporučio obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže 17-OHPC.

Kako bi se ukinula obustava, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti podatke koji pokazuju pozitivan omjer koristi i rizika u utvrđenoj populaciji bolesnika.

Razlozi za preporuku PRAC-a

budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka iz farmakovigilancije o lijekovima koji sadržavaju hidroksiprogesteron kaproat.
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke za lijekove koji sadržavaju hidroksiprogesteron kaproat u odnosu na rizik od raka u potomcima izloženima hidroksiprogesteron kaproatu u maternici, kao i

dostupne podatke o djelotvornosti te je procijenio njihov utjecaj na omjer koristi i rizika tih lijekova. To je uključivalo odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili u pisanom obliku, rezultate farmaceutske-epidemiološke ispitivanja koje su proveli Murphy i dr., 2022., podatke dostavljene tijekom pregleda koji su proveli njegovi autori, kao i stajališta *ad hoc* stručne skupine.

- PRAC smatra da rezultati ovog farmakoepidemiološke ispitivanja upućuju na povećani rizik od raka u potomaka izloženih hidroksiprogesteron kaproatu u maternici. Taj je potencijalni rizik relevantan u svim terapijskim indikacijama u kojima je moguća izloženost hidroksiprogesteronu kaproatu u maternici. Odbor je zaključio da je taj rizik moguć, ali ne može se potvrditi zbog ograničenja ispitivanja.
- PRAC je razmotrio mogućnost provedbe mjera minimizacije rizika, ali nije mogao utvrditi mjere koje bi mogle učinkovito spriječiti izloženost hidroksiprogesteron kaproatu u maternici.
- Osim toga, PRAC je razmotrio rezultate ispitivanja PROLONG i metaanaliza u kontekstu dostupnih podataka o djelotvornosti lijekova koji sadrže hidroksiprogesteron kaproat u prevenciji prijevremenog poroda te je zaključio da oni nisu pokazali djelotvornost. Nadalje, PRAC je napomenuo da postoje ograničeni podatci o djelotvornosti u drugim opstetičkim i ginekološkim indikacijama za koje je odobren hidroksiprogesteron kaproat.

Posljedično tome, Odbor je smatrao da omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju hidroksiprogesteron kaproat više nije povoljan u svim odobrenim indikacijama.

Stoga je Odbor, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, preporučio privremenu obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju hidroksiprogesteron kaproat.

Uvjet određen za ukidanje privremene obustave odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveden je u Prilogu III. kako slijedi: nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora(ju) dostaviti podatke kojima se dokazuje pozitivan omjer koristi i rizika u utvrđenoj populaciji bolesnika.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže hidroksiprogesteron kaproat nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje privremenu obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže hidroksiprogesteron kaproat.

Kako bi se ukinula privremena obustava odobrenja lijekova koji sadrže hidroksiprogesteron kaproat, nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora(ju) dostaviti podatke koji dokazuju pozitivan omjer koristi i rizika u definiranoj populaciji bolesnika.