

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2021 novemberében Murphy és mtársai farmakoepidemiológiai vizsgálatát¹ közzétették a szakirodalomban, amely kimutatta, hogy a hidroxiprogesztéron-kaproáttal (17-OHPC) szembeni in utero expozíció az utódoknál jelentkező daganatos betegségek nagyobb kockázatával hozható összefüggésbe. Ezenfelül a 2020-ban közzétett, Blackwell és mtársai által elvégzett nagyszabású, multicentrikus, kettős vak, véletlen besorolásos, kontrollált vizsgálatban (RCT)² azt a következtetést vonták le, hogy a 17-OHPC-nek nincs előnye a placebohoz képest az egyes terhességek során ismételten bekövetkező, veszélyeztetett koraszülés megelőzésében.

2023. május 5-én Franciaország (ANSM) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint farmakovigilanciái adatok alapján betérjesztési eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára nézve, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e.

2024. május 16-án a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet azután a CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének megfelelően megvizsgált.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A 17 α -hidroxiprogesztéron-kaproát (17-OHPC) a természetben előforduló hidroxiprogesztéron szintetikus formája (észtere). Hexánsavval (kapronsav) történő észterezéssel, a C17 α pozícióban nyert származék.

A PRAC áttekintette a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességét az in utero 17-OHPC-nek kitett utódokban kialakuló daganatos betegségek kockázatával kapcsolatban, valamint az EU-ban engedélyezett javallatokra vonatkozó, rendelkezésre álló hatásossági adatokat. A PRAC értékelte ezeknek a gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását. Ez kiterjedt a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott válaszokra, a 2022-ben közzétett vizsgálat szerzői, Murphy és mtársai által a felülvizsgálat során benyújtott adatokra, valamint egy ad hoc szakértői csoport (AHEG) által kifejtett véleményekre.

A biztonságosságot illetően az egyetlen releváns vizsgálat a szakirodalomban, amely keretében az in utero 17-OHPC-nek kitett utódokban a daganatos betegségek kockázatát tanulmányozták, a Murphy és mtársai által 2022-ben közzétett vizsgálat. Ez a vizsgálat egy daganatosbeteg-nyilvántartáshoz kapcsolódó, nagyon nagyszabású adatbázis-kohorsz vizsgálat hosszú és több generációra kiterjedő nyomon követéssel, amely a daganatos betegségek statisztikailag szignifikánsan, kétszer nagyobb kockázatát mutatja a 17-OHPC-nek in utero kitett utódoknál. Az esetek alacsony száma és a potenciálisan fennmaradó, nem kontrollált zavaró tényezők ellenére a PRAC úgy ítélte meg, hogy az in utero 17-OHPC-nek kitett utódokban a daganatos betegségek kockázata potenciális kockázat.

E potenciális kockázat alapjául szolgáló, azonosított, elfogadható mechanizmusok hiánya ellenére a PRAC úgy vélte, hogy ez a kockázat lehetséges. Ezenkívül a vizsgált populáció nagy része esetében a terhesség első trimeszterében történt az expozíció. Ennek ellenére az in utero 17-OHPC-nek kitett utódokban a daganatos betegségek kockázata nem zárható ki a második és a harmadik trimeszterben bekövetkező bármely expozíció esetében sem. Ennek következtében ez a potenciális kockázat releváns minden olyan terápiás javallat esetében, ahol lehetséges a 17-OHPC-vel szembeni in utero expozíció.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., és mtársai. 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., és mtársai. 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

A 17-OHPC-nek a progeszteronhoz és más progesztogénekhez képest eltérő farmakológiai tulajdonságai miatt, valamint a vizsgálati eredmények fényében a kockázat nem extrapolálható a progeszteronra.

A hatásosságot illetően a PRAC figyelembe vette a Meis és mtársai által 2003-ban³, valamint a Blackwell és mtársai által 2020-ban (PROLONG vizsgálat) végzett vizsgálatok eredményeit és a metaanalíziseket a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre álló hatásossági adatok összefüggésében, amelyek a koraszülés megelőzésére vonatkozó javallatra vonatkoznak. A PROLONG vizsgálat eredményei a placebohoz képest a 17-OHPC hatásosságának hiányát igazolták olyan nőknél, akiknek kórelőzményében egyes terhesség során bekövetkezett koraszülés (PTB) fordult elő, a koraszülés és az újszülöttkori szövődmények csökkentésében a korábban koraszülést szenvedett nőknél. A koraszülés kockázatának kitett egyéb alpopulációkban a közelmúltbeli metaanalízisek (Stewart és mtársai, 2021⁴; Care és mtársai, 2022⁵) azt mutatták, hogy a 17-OHPC a koraszüléssel kapcsolatos kockázati tényezőktől függetlenül nem hatásos. A PRAC megállapította továbbá, hogy kevés adat áll rendelkezésre a hatásosságra vonatkozóan az egyéb olyan szülészeti és nőgyógyászati javallatokban, amelyek esetében a 17-OHPC alkalmazása engedélyezett.

A PRAC megvizsgálta az in utero 17-OHPC-nek kitett utódoknál kialakuló daganatos betegségek potenciális kockázatának az in utero 17-OHPC-vel szembeni expozíció megelőzésével történő minimalizálására szolgáló lehetséges intézkedéseket. A megbeszélést a következő megfontolások vezérelték: 1) terhesség alatt igazolták a 17-OHPC placentális transzportját és az azzal szembeni magzati expozíciót, 2) a 17-OHPC bejut az emberi placentába, és a gyógyszer az utolsó injekció beadását követően legalább 44 napig kimutatható mind az anya, mind a magzat vérében, 3) a 17-OHPC végső felezési ideje a jelentések szerint nem terhes nőknél körülbelül 8 nap, terhes nőknél pedig akár 16 nap (± 6 nap) is lehet. Ennélfogva a 17-OHPC-vel szembeni in utero expozíció csak akkor kerülhető el, ha a kezelést a terhesség előtt elegendő idővel meg lehet szakítani. Mivel a 17-OHPC-t a szülészeti javallatokban alkalmazzák terhesség alatt, az ilyen javallatokban nem tartották lehetségesnek a daganatos betegségek potenciális kockázatának minimalizálását az utódokban.

„A méh hipermotilitásával összefüggő koraszülés kockázatára” vonatkozó javallat esetében a PRAC úgy ítélte meg, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja negatív, tekintettel a gyógyszer hatásának in utero kitett utódoknál a daganatos betegségek potenciális kockázatára és a fent részletezett legfrissebb hatásossági adatokból származó bizonyítékokra.

Az egyéb szülészeti javallatokat illetően, figyelembe véve a gyógyszer hatásának in utero kitett utódoknál a daganatos betegségek potenciális kockázatát, amely csak a terhesség alatti expozíció elkerülésével minimalizálható, illetve a hatásossági vizsgálatok korlátozott számát, a „corpus luteum hiány miatti szokásos és közvetlen abortusz”, a „vetélés, visszatérő vetélés veszélye” javallatokkal kapcsolatos módszertani problémákat és a „terhesség védelme sebészeti beavatkozások esetén” javallattal kapcsolatos hatásossági adatok hiányát, a bizottság úgy ítélte meg, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja ezekben a javallatokban negatív.

A „luteális elégtelenség” és a „luteális fázis defektusából adódó sterilitás” javallatában a 17-OHPC-t in vitro megtermékenyítési (IVF) kezeléssel összefüggésben alkalmazzák a luteális fázis támogatására az embrió(k) beültetésének és a terhesség első trimeszterben való folytatásának megkönnyítése érdekében. A 17-OHPC első injekcióját a menstruációs ciklus 16. napján kell beadni, majd az

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., és mtársai. 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., és mtársai. 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., és mtársai. 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

injekciókat általában hetente egyszer-kétszer kell alkalmazni a terhesség tizenkettedik hetéig. Ezért ezekben a javallatokban releváns a gyógyszer hatásának in utero kitett utódoknál a daganatos betegségek potenciális kockázata, mivel a 17-OHPC alkalmazása a terhesség első hónapjaiban várható. Az AHEG úgy vélte, hogy ebben a populációban az alkalmazás a pozitív terhességi teszt elvégzéséig tartó időszakra korlátozható. Figyelembe véve azonban a 17-OHPC hosszú felezési idejét és azt, hogy a 17-OHPC a magzat keringésében az utolsó injekció beadása után 44 napig kimutatható, még akkor is, ha a 17-OHPC kezelést leállítják pozitív terhességi teszt esetén, ez nem akadályozná az embryo-foetalis expozíciót. A fentieket és a korlátozott hatásossági adatokat figyelembe véve a bizottság úgy ítélte meg, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja a „luteális elégtelenség” és a „luteális fázis defektusából adódó sterilitás” javallatokban negatív.

A „juvenilis és climacterialis dysfunctionalis metrorrhagia”, a „progeszteronhiány okozta rendellenességek (pl. dysmenorrhoea, rendszertelen menstruációs ciklusok, premenstruációs szindróma, mastodynia)”, a „primer és szekunder amenorrhea” és a „mesterséges ciklusok ösztrogénnel kombinálva” nőgyógyászati javallatokban a 17-OHPC alkalmazásának célja a luteális fázis szimulálása a ciklussal kapcsolatos rendellenességekben szenvedő nőknél. A 17-OHPC injekciót a menstruációs ciklus 16. napján, vagy a 18. és a 20. nap között adják be. A PRAC figyelembe vette az AHEG azon véleményét, miszerint a terhesség alatt a 17-OHPC-vel szembeni expozíció az ilyen javallatokban való alkalmazás esetén várhatóan nagyon alacsony, mivel a 17-OHPC-vel kezelt betegekben valószínűtlen a nem kívánt terhességek előfordulása. A metrorrhagia és a dysmenorrhoea javallatában azonban a nők fogamzóképes korban vannak. Ami az amenorrhea és a mesterséges ciklusok javallatait illeti, ezeknél a nőknél a terhesség nem zárható ki, mivel vagy a terhesség a kezelés célja, vagy az amenorrhea hatékonyan korrigált, és így lehetővé teszi a terhesség bekövetkezését. Ennek következtében a PRAC úgy vélte, hogy ezekben a javallatokban a 17-OHPC alkalmazása terhesség alatt vagy azzal szoros időbeli összefüggésben előfordulhat. Terhesség valóban bekövetkezhet a 17-OHPC alkalmazását követő napokban a ciklus második részében. Figyelembe véve a 17-OHPC hosszú felezési idejét és azt, hogy a 17-OHPC az utolsó injekció beadását követően akár 44 napig is kimutatható a magzat keringésében, az embryo-foetalis expozíció a 17-OHPC beadását követően legalább 1 hónapig fennállhat, míg a gyógyszer teljesen ki nem ürül a szervezetből. A PRAC megvitatta a teherbe esés kezelés alatti elkerülésének lehetőségét is. Mivel a 17-OHPC hormonális kezelés, nem alkalmazható hormonális fogamzásgátlás, mivel két hormonális kezelés kombinációja sem a metabolicus/vascularis kockázatok felhalmozódása, sem pedig a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások kockázata miatt nem ajánlott. Az alternatív lehetőségek közé tartoznak a mechanikus fogamzásgátló módszerek, például a méhen belüli réz eszközök (Cu IUD-k) alkalmazása. Ugyanakkor a Cu IUD-k nem megfelelőek metrorrhagiában vagy dysmenorrheában szenvedő nők számára, mivel fokozzák ezeket a tüneteket. Egy további barrier módszer, mint például az óvszer alkalmazása kevésbé hatékony fogamzásgátló módszer (85%-os a Cu IUD-k 99%-os hatékonyságával szemben), és még ha rendszeres terhességi teszteket is végeznek, ezek az intézkedések nem akadályoznák az expozíciót a 17-OHPC hosszú felezési ideje miatt. Ezért ezeket az intézkedéseket nem tartották elégségesnek a 17-OHPC-vel szembeni in utero expozíció megakadályozására. A fentieket és a hatásossági adatok hiányát figyelembe véve, a bizottság úgy ítélte meg, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja a „juvenilis és climacterialis dysfunctionalis metrorrhagia” és a „progeszteronhiány okozta rendellenességek (pl. dysmenorrhoea, rendszertelen menstruációs ciklusok, premenstruációs szindróma, mastodynia)”, a „primer és szekunder amenorrhea” és a „mesterséges ciklusok ösztrogénnel kombinálva” javallatokban negatív.

Összességében a PRAC nem tudott olyan intézkedéseket azonosítani, amelyek hatékonyan megakadályozhatnák a 17-OHPC-vel szembeni in utero expozíciót egyik engedélyezett javallatban sem.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja már nem kedvező egyetlen javallatban sem. Következésképpen a PRAC a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak olyan adatokat kell benyújtaniuk, amelyek egy meghatározott betegpopulációban igazolják a pozitív előny-kockázat profilt.

A PRAC ajánlásának indoklása

mivel:

- A PRAC a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciái adatok alapján mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást.
- A PRAC áttekintette a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességét az in utero hidroxiprogesztéron-kaproátnak kitett utódokban kialakuló daganatos betegségek kockázatával kapcsolatban, valamint a rendelkezésre álló hatásossági adatokat, és értékelte ezeknek a gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását. Ez kiterjedt a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott válaszokra, a 2022-ben Murphy és társai által elvégzett farmako-epidemiológiai vizsgálat eredményeire, valamint egy ad hoc szakértői csoport által kifejtett véleményekre.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy ennek a farmako-epidemiológiai vizsgálatnak az eredményei az in utero hidroxiprogesztéron-kaproátnak kitett utódoknál a daganatos betegségek fokozott kockázatára utalnak. Ez a potenciális kockázat minden olyan terápiás javallatban releváns, amelyeknél lehetséges a hidroxiprogesztéron-kaproáttal szembeni in utero expozíció. A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy ez a kockázat lehetséges, de a vizsgálati korlátok miatt nem erősíthető meg.
- A PRAC mérlegelte a kockázatminimalizálási intézkedések bevezetésének lehetőségét, de nem tudott olyan intézkedést azonosítani, amely hatékonyan megakadályozhatná a hidroxiprogesztéron-kaproáttal szembeni in utero expozíciót.
- Emellett a PRAC megvizsgálta a PROLONG vizsgálat eredményeit és a metaanalíziseket a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek koraszülés megelőzésében mutatott hatásosságával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok kontextusában, és arra a következtetésre jutott, hogy azok nem igazoltak hatásosságot. Továbbá a PRAC megjegyezte, hogy korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre más, olyan szülészeti és nőgyógyászati javallatok esetében, amelyekre a hidroxiprogesztéron-kaproát engedélyezett.

Ennek következtében a bizottság úgy ítélte meg, hogy a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező minden engedélyezett javallatban.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A forgalombahozatali engedély(ek) felfüggesztésének megszüntetésére vonatkozó feltételt a III. melléklet tartalmazza az alábbiak szerint: a forgalombahozatali engedélyek jogosultjának/jogosultjainak egy meghatározott betegpopulációban pozitív előny-kockázat profilt igazoló adatokat kell szolgáltatnia/szolgáltatniuk.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Általános következtetés

Következésképpen a CMDh úgy véli, hogy a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh javasolja a hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését.

A hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek felfüggesztésének megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjának/jogosultjainak olyan adatokat kell benyújtania/benyújtaniuk, amelyek egy meghatározott betegpopulációban igazolják a pozitív előny-kockázat profilt.