

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nel novembre 2021 è stato pubblicato in letteratura uno studio farmacoepidemiologico effettuato da Murphy et al. ⁽¹⁾, da cui risulta che l'esposizione in utero a idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) può essere associata a un rischio più elevato di cancro nella prole. Inoltre, nel 2020 è stata pubblicata una vasta sperimentazione multicentrica controllata randomizzata in doppio cieco (RCT), effettuata da Blackwell et al ⁽²⁾, che ha concluso che idrossiprogesterone caproato non presenta alcun beneficio rispetto al placebo in termini di prevenzione della minaccia ricorrente di travaglio pre-termine nelle gestazioni singole.

Il 5 maggio 2023 la Francia (ANSM) ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in base a dati di farmacovigilanza chiedendo al PRAC di valutare l'incidenza delle suddette problematiche sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPCA e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

La raccomandazione adottata dal PRAC il 16 maggio 2024 è stata quindi esaminata dal CMDh ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

17 α -idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) è una forma sintetica (estere) dell'idrossiprogesterone naturalmente presente. È un derivato ottenuto per esterificazione con un acido esanoico (caproico) nella posizione C17 α .

il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili per i medicinali contenenti 17-OHPC in relazione al rischio di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC nonché i dati sull'efficacia disponibili relativamente alle indicazioni autorizzate nell'UE. Il PRAC ne ha valutato l'impatto sul rapporto rischi/benefici di tali medicinali, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), i dati presentati nel corso dell'esame dagli autori Murphy et al., 2022 nonché le opinioni espresse da un gruppo di esperti ad hoc (AHEG).

Per quanto riguarda la sicurezza, l'unico studio pertinente rinvenuto in letteratura che esaminasse il rischio di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC è quello di Murphy et al., 2022. Questo studio è uno studio di coorte su banca dati molto ampia in collegamento a un registro dei casi di cancro, con un follow-up lungo e intergenerazionale che evidenzia un aumento statisticamente significativo del 200 % del rischio di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC. Nonostante il basso numero di casi e i potenziali fattori confondenti non controllati rimanenti, il PRAC ha ritenuto che vi sia un rischio potenziale di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC.

Nonostante non siano stati individuati meccanismi plausibili alla base della suddetta potenzialità, il PRAC ha ritenuto che il rischio fosse possibile. Inoltre, la maggior parte della popolazione esaminata nello studio è stata esposta durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, il rischio di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC non può essere escluso per qualsiasi esposizione che si verifichi durante il secondo e il terzo trimestre. Pertanto, questo rischio potenziale è rilevante in tutte le indicazioni terapeutiche in cui è possibile un'esposizione in utero a 17-OHPC.

⁽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 [Esposizione in utero a 17 α -idrossiprogesterone caproato e rischio di cancro nella prole]. 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 [17-OHPC nella prevenzione della minaccia ricorrente di travaglio pre-termine nelle gestazioni singole (studio PROLONG): una sperimentazione multicentrica, internazionale, randomizzata, in doppio cieco], Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

A causa delle diverse proprietà farmacologiche di 17-OHPC rispetto a progesterone e ad altri progestinici e alla luce dei risultati dello studio, il rischio non può essere estrapolato a progesterone.

Per quanto riguarda l'efficacia, il PRAC ha preso in considerazione i risultati delle sperimentazioni effettuate da MEIS et al., 2003 ⁽³⁾ e Blackwell et al., 2020 (studio PROLONG) e meta-analisi nel contesto dei dati di efficacia disponibili sui medicinali contenenti 17-OHPC per l'indicazione relativa alla prevenzione del parto prematuro. I risultati dello studio PROLONG hanno evidenziato mancanza di efficacia di 17-OHPC in donne con anamnesi di parto singolo pretermine (*preterm birth*, PTB) rispetto al placebo nella riduzione del PTB e delle complicanze neonatali in donne con PTB pregresso. In altre sottopopolazioni a rischio di PTB, recenti meta-analisi [Stewart et al, 2021 ⁽⁴⁾; Care et al, 2022 ⁽⁵⁾] hanno dimostrato la non efficacia di 17-OHPC indipendentemente dai fattori di rischio correlati a PTB. Inoltre, il PRAC ha osservato che vi sono dati limitati sull'efficacia in altre indicazioni ostetriche e ginecologiche per le quali è autorizzato l'uso di 17-OHPC.

Il PRAC ha preso in considerazione possibili misure per ridurre al minimo il potenziale rischio di cancro nella prole esposta in utero a 17-OHPC evitando tale esposizione. La discussione è stata orientata dalle seguenti considerazioni: 1) è stato dimostrato esservi trasporto placentale ed esposizione fetale a 17-OHPC durante la gravidanza; 2) 17-OHPC attraversa la placenta umana e il medicinale è rilevabile nel sangue materno e fetale per almeno 44 giorni dopo l'ultima iniezione; 3) nelle donne non incinte viene riferita un'emivita terminale di 17-OHPC di circa 8 giorni, che aumenta fino a 16 giorni ($\pm$ 6 giorni) nelle donne incinte. Pertanto, l'esposizione in utero a 17-OHPC può essere evitata solo se il trattamento può essere interrotto per un periodo sufficiente prima di una gravidanza. Poiché 17-OHPC è somministrato durante la gravidanza in indicazioni ostetriche, non è stato ritenuto possibile ridurre al minimo il potenziale rischio di cancro nella prole in tali indicazioni.

Relativamente all'indicazione relativa al "rischio di parto prematuro associato a ipermotilità uterina", il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPC sia negativo in considerazione del potenziale rischio di cancro nella prole esposta in utero, di cui è stato tenuto conto unitamente alle prove acquisite dai recenti dati sull'efficacia di cui sopra.

Per quanto riguarda le altre indicazioni ostetriche il comitato ha preso in considerazione il potenziale rischio di cancro nella prole esposta in utero, che può essere ridotto al minimo solo evitando l'esposizione durante la gravidanza, unitamente al numero limitato di studi sull'efficacia, i quali presentano tutti problemi metodologici nelle indicazioni relative ad "aborto abituale e imminente a causa di deficit del corpo luteo", "minaccia di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente", nonché l'assenza di dati sull'efficacia nell'indicazione relativa alla "protezione della gravidanza in caso di intervento chirurgico". In base a quanto sopra, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPC in queste indicazioni fosse negativo.

Nell'indicazione relativa a "insufficienza luteale" e "sterilità dovuta a difetto della fase luteale", 17-OHPC viene utilizzato nel contesto della fecondazione in vitro (*in vitro fertilisation*, FIV) per favorire la fase luteale al fine di facilitare l'impianto di embrioni e il proseguimento della gravidanza durante il primo trimestre. La prima iniezione di 17-OHPC è effettuata al giorno 16 del ciclo mestruale. Le seguenti iniezioni possono essere effettuate da una a due volte la settimana, generalmente fino alla

⁽³⁾ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate [Prevenzione del parto pretermine ricorrente mediante 17 alfa-idrossiprogesterone caproato], *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 (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [Valutazione in collaborazione internazionale dei progestinici per la prevenzione della nascita pretermine (EPPPIC): meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti provenienti da studi controllati randomizzati], *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 [Interventi di prevenzione del parto pretermine spontaneo in donne in gravidanza singola ad alto rischio: revisione sistematica e meta-analisi di rete], *BMJ* 2022; 376: e064547 doi: 10.1136/bmj-2021-064547

dodicesima settimana di gravidanza. Pertanto, il potenziale rischio di cancro nella prole esposta in utero è rilevante in queste indicazioni, in quanto è prevedibile che sia somministrato 17-OHPC durante i primi mesi di gravidanza. Il gruppo di esperti ad hoc ha ritenuto che in questa popolazione la somministrazione potesse essere limitata al periodo fino all'ottenimento di un risultato positivo in un test di gravidanza. Tuttavia, considerando la lunga emivita di 17-OHPC e il fatto che viene rinvenuto nella circolazione fetale fino a 44 giorni dopo l'ultima iniezione, un'eventuale interruzione del trattamento con 17-OHPC dopo un test di gravidanza positivo non eviterebbe l'esposizione embrio-fetale. Tenendo conto di quanto sopra e dei dati limitati sull'efficacia, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPC nelle indicazioni relative a "insufficienza luteale" e "sterilità dovuta a difetto della fase luteale" sia negativo.

Nelle indicazioni ginecologiche di "metrorragia disfunzionale giovanile e climaterica", "disturbi associati a carenza di progesterone (ad es. dismenorrea, cicli mestruali irregolari, sindrome premestruale, mastodinia)", "amenorrea primaria e secondaria" e "cicli artificiali in associazione a un estrogeno" la somministrazione di 17-OHPC mira a imitare la fase luteale nelle donne con disturbi del ciclo mestruale. L'iniezione di 17-OHPC è effettuata al giorno 16 o tra il giorno 18 e il giorno 20 del ciclo mestruale. Il PRAC ha preso atto del parere del gruppo di esperti ad hoc, secondo il quale è atteso che un'eventuale esposizione durante la gravidanza a 17-OHPC utilizzato in tali indicazioni sia molto bassa in quanto è improbabile che si verifichino gravidanze indesiderate in pazienti trattate con 17-OHPC. Tuttavia, nelle indicazioni di metrorragia e dismenorrea, le donne sono in età fertile. Per quanto riguarda le indicazioni di amenorrea e di cicli artificiali, una gravidanza in queste donne non può essere esclusa in quanto la gravidanza o è l'obiettivo del trattamento oppure è possibile che si verifichi grazie a un'efficace correzione dell'amenorrea. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che in queste indicazioni possa aversi somministrazione di 17-OHPC durante o in stretta relazione temporale con una gravidanza. In effetti, una gravidanza è possibile nei giorni successivi alla somministrazione di 17-OHPC durante la seconda parte del ciclo. Considerando la lunga emivita di 17-OHPC e il fatto che è rinvenuto nella circolazione fetale fino a 44 giorni dopo l'ultima iniezione, l'esposizione embrio-fetale può durare almeno 1 mese dall'ultima somministrazione di 17-OHPC fino alla completa eliminazione del farmaco. Il PRAC ha inoltre discusso la possibilità di evitare una gravidanza durante il trattamento. Poiché 17-OHPC è un trattamento ormonale, il ricorso alla contraccezione ormonale non è possibile in quanto l'associazione di due trattamenti ormonali non è raccomandata sia a causa dell'accumulo di rischi metabolici/vascolari sia del rischio di interazioni farmacologiche. Le opzioni alternative comprendono l'uso di metodi contraccettivi meccanici come i dispositivi intrauterini in rame. Tuttavia, tali dispositivi non sono idonei per le donne affette da metrorragia o dismenorrea in quanto aggravano i sintomi. Un'ulteriore barriera come il preservativo è un metodo contraccettivo meno efficace (85 % rispetto al 99 % per i dispositivi intrauterini al rame) e, anche se integrata da test di gravidanza periodici, questa misura non impedirebbero l'esposizione a causa della lunga emivita di 17-OHPC. Pertanto, le suddette misure non sono state considerate sufficienti a prevenire l'esposizione in utero a 17-OHPC. Tenendo conto di quanto sopra e considerando l'assenza di dati sull'efficacia, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPC nelle indicazioni relative a "metrorragia disfunzionale giovanile e climaterica" e "disturbi associati a carenza di progesterone (ad es. dismenorrea, cicli mestruali irregolari, sindrome premestruale, mastodinia)", "amenorrea primaria e secondaria" e "cicli artificiali in associazione a un estrogeno" fosse negativo.

Nel complesso, il PRAC non è stato in grado di individuare alcuna misura in grado di prevenire efficacemente l'esposizione in utero a 17-OHPC in nessuna delle indicazioni autorizzate.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti 17-OHPC cessa di essere favorevole in tutte le indicazioni. Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti 17-OHPC.

Ai fini della revoca della sospensione i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire dati che dimostrino un rapporto rischi/benefici positivo in una determinata popolazione di pazienti.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- Il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE conseguente all'esame di dati di farmacovigilanza relativi ai medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato.
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili sui medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato in relazione al rischio di cancro nella prole esposta in utero a idrossiprogesterone caproato nonché i dati disponibili sull'efficacia, valutandone l'impatto sul rapporto rischi/benefici di tali medicinali, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i risultati di uno studio farmaco-epidemiologico di Murphy et al., 2022, i dati presentati nel corso dell'esame dagli autori nonché i pareri espressi da un gruppo di esperti ad hoc.
- Il PRAC ha ritenuto che i risultati di questo studio farmaco-epidemiologico suggeriscano un aumento del rischio di cancro nella prole esposta in utero a idrossiprogesterone caproato. Questo rischio potenziale è rilevante in tutte le indicazioni terapeutiche nelle quali è possibile un'esposizione in utero a idrossiprogesterone caproato. Il comitato ha concluso che questo rischio è possibile ma non può essere confermato a causa dei limiti dello studio.
- Il PRAC ha preso in considerazione la possibilità di attuare misure di minimizzazione del rischio, ma non è stato in grado di individuare alcuna misura in grado di prevenire efficacemente l'esposizione in utero a idrossiprogesterone caproato.
- Inoltre, il PRAC ha preso in considerazione i risultati dello studio PROLONG e di meta-analisi nel contesto dei dati disponibili sull'efficacia dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato nella prevenzione del parto prematuro e ha concluso che non evidenziavano alcuna efficacia. Per di più, il PRAC ha osservato che vi sono dati limitati sull'efficacia in altre indicazioni ostetriche e ginecologiche per le quali è autorizzato idrossiprogesterone caproato.

Di conseguenza, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato cessi di essere favorevole in tutte le indicazioni autorizzate.

Pertanto, a norma dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato.

La condizione imposta ai fini della revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio è definita nell'allegato III come segue: il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire dati che dimostrino un rapporto rischi/benefici positivo in una determinata popolazione di pazienti.

Parere del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Di conseguenza, il CMDh ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato non sia favorevole.

Pertanto, a norma dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato.

Ai fini della revoca della sospensione dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire dati che dimostrino un rapporto rischi/benefici positivo in una determinata popolazione di pazienti.