

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2021 m. lapkričio mėn. literatūroje paskelbtas Murphy et al¹ atliktas farmakoepidemiologinis tyrimas parodė, kad hidroksiprogesterono kaproato (17-OHPC) ekspozicija gimdoje gali būti siejama su didesne vėžio rizika palikuoniams. Be to, 2020 m. buvo paskelbtas didelis daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas (AIKT), kurį atliko Blackwell et al² ir kurio metu prieita prie išvados, kad 17-OHPC nėra pranašesnis už placebo, siekiant išvengti pakartotinai gresiančio priešlaikinio gimdymo, vienavaisio nėštumo atveju.

2023 m. gegužės 5 d. Prancūzija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

2024 m. gegužės 16 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, vėliau apsvaistė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

17 α- hidroksiprogesterono kaproatas (17-OHPC) yra natūraliai susidarancio hidroksiprogesterono sintetinė forma (esteris). Tai yra darinys, gaunamas esterifikuojant heksano (kaproinę) rūgštį C17α pozicijoje.

PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, vertindama vėžio riziką palikuoniams, kai gimdoje nustatyta 17-OHPC ekspozicija, taip pat turimus veiksmingumo duomenis, susijusius su ES įregistruotomis indikacijomis. PRAC įvertino jų poveikį šių preparatų naudos ir rizikos santykiui. Be kita ko, buvo peržiūrėti registruotojų raštu pateikti atsakymai, autorių Murphy et al, 2022 m. peržiūros procedūros metu pateikti duomenys, taip pat ad hoc ekspertų grupės (AHEG) išreikštos nuomonės.

Kalbant apie saugumą, pažymėtina, kad vienintelis atitinkamas literatūroje nustatytas tyrimas, kurį atliekant buvo tiriama vėžio rizika palikuoniams, kai gimdoje nustatoma 17-OHPC ekspozicija, – tai Murphy et al, 2022 m. atliktas tyrimas. Tai – labai didelės duomenų bazės kohortinis tyrimas, susietas su vėžio atvejų registru, kurio metu buvo vykdomas ilgas, kelias kartas apimantis stebėjimas, iš kurio matyti, kad statistiškai reikšmingai, t. y. 2 kartus daugiau, padidėja vėžio rizika palikuoniams, kai gimdoje nustatoma 17-OHPC ekspozicija. Nepaisydamas nedidelio atvejų skaičiaus ir galimų likusių nekontroliuojamų iškraipiančiųjų veiksnių, PRAC laikėsi nuomonės, kad vėžio rizika palikuoniams, kai gimdoje nustatoma 17-OHPC ekspozicija, yra tikėtina.

Nors nenustatyta patikimų mechanizmų, pagrindžiančių šią galimą riziką, PRAC laikėsi nuomonės, kad rizika yra įmanoma. Be to, dauguma tiriamųjų poveikį patyrė per pirmąjį nėštumo trimestrą. Nepaisant to, vėžio rizikos negalima atmesti ir tiems palikuoniams, kurie 17-OHPC ekspoziciją gimdoje patyrė per antrąjį ir trečiąjį trimestrus. Todėl ši potenciali rizika yra aktuali visoms terapinėms indikacijoms, kai gimdoje galimai patiriama 17-OHPC ekspozicija.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. 17α-hidroksiprogesterono kaproato ekspozicija gimdoje ir vėžio rizika palikuoniams. 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, skirtas užkirsti kelią pakartotiniam priešlaikiniam gimdymui vienavaisio nėštumo atveju (PROLONG tyrimas): Daugiacentris, tarptautinis, randomizuotas, dvigubai aklas tyrimas. Am J Perinatol. 2020, 37(2): doi:127-136. doi:10.1055/s-0039-3400227

Dėl skirtingų farmakologinių 17-OHPC savybių, lyginant su progesteronu ir kitais progestogenais, ir atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, šios rizikos negalima ekstrapoliuoti progesteronui.

Kalbant apie veiksmingumą, PRAC apsvarstė MEIS et al, 2003³ ir Blackwell et al, 2020 (PROLONG tyrimo) atliktų tyrimų rezultatus ir metaanalizes, atsižvelgdamas į turimus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, veiksmingumo duomenis, susijusius su pirmalaikio gimdymo prevencijos indikacija. PROLONG tyrimo rezultatai parodė, kad palyginti su placebo, 17-OHPC nepakankamai veiksmingas moterims, kurių vienavaisis nėštumas anksčiau baigėsi priešlaikiniu gimdymu, kai siekiama sumažinti priešlaikinio gimdymo tikimybę ir komplikacijas naujagimiams, kurių motinos anksčiau patyrė priešlaikinį gimdymą. Kitose subpopuliacijose, kurioms kyla priešlaikinio gimdymo rizika, naujausios metaanalizės (Stewart et al, 2021;⁴Care et al, 2022⁵) parodė, kad 17-OHPC nėra veiksmingas nepriklausomai nuo su priešlaikiniu gimdymu susijusių rizikos veiksnių. Be to, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų apie veiksmingumą esant kitoms akušerinėms ir ginekologinėms indikacijoms, pagal kurias 17-OHPC yra įregistruotas, yra nedaug.

PRAC apsvarstė galimas priemones, kuriomis būtų galima sumažinti galimą vėžio riziką palikuoniams, gimdoje patiriantiems 17-OHPC ekspoziciją, 17-OHPC ekspozicijos gimdoje išvengiant. Aptariant šį klausimą, buvo atsižvelgta į šiuos aspektus: 1) nėštumo metu įrodytas 17-OHPC pernešimas per placentą ir ekspozicija vaisiui, 2) 17-OHPC patenka į žmogaus placentą – vaistas aptinkamas tiek motinos, tiek vaisiaus kraujyje ne trumpiau kaip 44 dienas po paskutinės injekcijos, 3) 17-OHPC galutinė pusėjimo trukmė yra maždaug 8 dienos ne nėščioms moterims, o nėščioms moterims – iki 16 dienų ($\pm$ 6 dienos). Todėl 17-OHPC ekspozicijos gimdoje galima išvengti tik tuo atveju, jeigu gydymą galima nutraukti likus pakankamai laiko iki nėštumo pradžios. Kadangi 17-OHPC skiriamas nėštumo metu pagal akušerines indikacijas, nuspręsta, kad pagal tokias indikacijas galimos vėžio rizikos palikuoniams sumažinti neįmanoma.

Dėl indikacijos „Priešlaikinio gimdymo rizika, susijusi su gimdos hipermotiliškumu“ PRAC, atsižvelgęs į galimą vėžio riziką gimdoje ekspoziciją patiriantiems palikuoniams, taip pat į įrodymus, gautus iš neseniai pateiktų veiksmingumo duomenų, laikėsi nuomonės, kad vaistų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Kalbant apie kitas akušerines indikacijas, atsižvelgdamas į galimą vėžio riziką palikuoniams, patyrusiems ekspoziciją gimdoje, kurios poveikį galima sumažinti tik vengiant vartoti vaistą nėštumo metu, įvertinęs nedidelį veiksmingumo tyrimų skaičių – juose visuose kilo metodinių problemų vaistą skiriant pagal indikacijas „gresiantis pasikartojantis persileidimas dėl geltonkūnio trūkumo“, „persileidimo grėsmė, pasikartojantis persileidimas“ ir trūko veiksmingumo duomenų pagal indikaciją „nėštumo išsaugojimas operacijos atveju“ – komitetas laikėsi nuomonės, kad pagal šias indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

17-OHPC vartotinas pagal „lutealinio nepakankamumo“ ir „lutealinės fazės defekto sukkelto sterilumo“ indikaciją, 17-OHPC naudojamas atliekant in vitro pagalbinį apvaisinimą, siekiant paremti liutealinės fazės procesą, kad būtų lengviau implantuoti embrioną (-us) ir užtikrinti nėštumą pirmąjį nėštumo trimestrą. Pirmą 17-OHPC injekcija atliekama 16-ą menstruacinio ciklo dieną, ir injekcijas galima atlikti vieną arba du kartus per savaitę, paprastai iki dvyliktos nėštumo savaitės. Todėl pagal šias indikacijas tikėtina vėžio rizika gimdoje ekspoziciją patiriantiems palikuoniams yra reikšminga, nes pirmaisiais nėštumo mėnesiais turėtų būti švirkščia 17-OHPC. AHEG laikėsi nuomonės, kad šioje populiacijoje ši

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et.al. Pasikartojančio priešlaikinio gimdymo prevencija skiriant 17 alfa-hidroksiprogesterono kaproatą. N Engl J Med, 2003, 348: 2379-2385

⁴ Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., et al. Progestogenų, skirtų priešlaikinio gimdymo prevencijai (tarptautinis bendradarbiavimas) vertinimas: atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų atskirų dalyvių duomenų metaanalizė. Lancet 2021;397:1183–94

⁵Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. Intervencinės priemonės, kuriomis siekiama užkirsti kelią savaiminiam priešlaikiniam gimdymui moterims, kurioms kyla didelė rizika vienavaisio nėštumo atveju: sisteminė peržiūra ir tinklo metaanalizė BMJ 2022; 376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

vaistą galima vartoti tik tol, kol bus gautas teigiamas nėštumo tyrimo rezultatas. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad 17-OHPC pusėjimo trukmė yra ilga ir kad vaisiaus kraujotakoje 17-OHPC aptinkama iki 44 dienų po paskutinės injekcijos, net jei gydymas 17-OHPC nutraukiamas gavus teigiamus nėštumo tyrimo rezultatus, embriono ir vaisiaus tai neapsaugotų nuo ekspozicijos. Atsižvelgdamas į šiuos duomenis ir negausius veiksmingumo duomenis, komitetas laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, naudos ir rizikos santykis pagal liuteininio nepakankamumo ir sterilumo dėl liuteininės fazės defekto indikacijas yra neigiamas.

Pagal ginekologines indikacijas „Jaunatvinė ir klimakterinė disfunkcinė metroragija“, „Su progesterono trūkumu susiję sutrikimai (pvz., dismenorėja, nereguliarios menstruacijos, priešmenstruacinis sindromas, mastodinija)“, „Pirminė ir antrinė amenorėja“ ir „Dirbtiniai ciklai kartu vartojant ir estrogeną“, vartojamo 17-OHPC paskirtis – imituoti moterų, turinčių ciklo sutrikimų, liuteininę fazę. 17-OHPC injekcija atliekama 16-ą dieną arba nuo 18-os iki 20-os menstruacinio ciklo dienos. PRAC atkreipė dėmesį į AHEG nuomonę, kad, vartojant vaistą pagal tokias indikacijas, 17-OHPC ekspozicija nėštumo metu turėtų būti labai nedidelė, nes mažai tikėtina, kad 17-OHPC gydomos pacientės neplanuotai pastos. Tačiau pagal metroragijos ir dismenorėjos indikacijas moterys yra vaisingo amžiaus. Kalbant apie amenorėjos ir dirbtinių ciklų indikacijas, negalima atmesti tokių moterų nėštumo galimybių, nes gydymo šiuo vaistu tikslas yra nėštumas arba veiksmingas amenorėjos gydymas, leidžiantis pacientei pastoti. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad nėštumo metu arba netrukus prieš jį 17-OHPC galima sušvirkšti pagal šias indikacijas. Iš tiesų, po kelių dienų nuo 17-OHPC skyrimo antrojoje ciklo dalyje pacientė gali pastoti. Atsižvelgiant į ilgą 17-OHPC pusėjimo trukmę ir į tai, kad 17-OHPC vaisiaus kraujotakoje aptinkamas iki 44 dienų po paskutinės injekcijos, kol vaistas bus visiškai pašalintas, ekspozicija embrionui ir vaisiui gali trukti bent mėnesį po 17-OHPC injekcijos. PRAC taip pat aptarė galimybę vengti nėštumo gydymo metu. Kadangi 17-OHPC yra hormoninis gydymas, neįmanoma skirti hormoninės kontracepcijos, nes dviejų hormoninių gydymo būdų taikyti nerekomenduojama dėl grėsmių metabolizmo ir (arba) kraujagyslių sistemai arba dėl vaistų sąveikos rizikos. Kitos galimybės – mechaninių kontracepcijos metodų, pvz., varinių gimdos spiralių (Cu IUD), naudojimas. Tačiau Cu IUD netinka moterims, sergančioms metroragija arba dismenorėja, nes jos stiprina šių ligų simptomus. Papildomas barjerinis metodas, pvz., prezervatyvai, yra mažiau veiksmingas kontracepcijos metodas (85 proc., palyginti su 99 proc. Cu IUD) ir, net jei būtų atliekami reguliariūs nėštumo tyrimai, šios priemonės neužkirstų kelio ekspozicijai dėl ilgos 17-OHPC pusėjimo trukmės. Todėl nuspręsta, kad šių priemonių nepakanka apsaugoti nuo 17-OHPC ekspozicijos gimdoje. Atsižvelgdamas į šias aplinkybes ir į tai, kad nėra duomenų apie veiksmingumą, komitetas laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, vartojamų pagal indikacijas „Jaunatvinė ir klimaksinė disfunkcinė metroragija“ ir „Su progesterono trūkumu susiję sutrikimai (pvz., dismenorėja, nereguliarios menstruacijos, priešmenstruacinis sindromas, mastodinija)“, „Pirminė ir antrinė amenorėja“ ir „Dirbtiniai ciklai kartu vartojant ir estrogeną“ naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Apskritai, PRAC nepavyko įvardyti jokių priemonių, kurias taikant būtų galima veiksmingai užkirsti kelią 17-OHPC ekspozicijai gimdoje vaistą vartojant pagal bet kurią iš įregistruotų indikacijų.

PRAC priėjo prie išvados, kad pagal bet kokias indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, naudos ir rizikos santykis nebėra palankus. Dėl šios priežasties PRAC rekomendavo sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Kad galiojimas būtų pratęstas, registruotojai pateikia duomenis, įrodančius teigiamą naudos ir rizikos santykį apibrėžtoje pacientų populiacijoje.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje nustatytą procedūrą, grindžiamą farmakologinio budrumo duomenimis apie vaistus, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato.
- PRAC peržiūrėjo visus turimus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, duomenis, susijusius su vėžio rizika palikuoniams, kurie gimdoje patyrė hidroksiprogesterono kaproato ekspoziciją, taip pat turimus veiksmingumo duomenis, ir įvertino jų poveikį šių preparatų naudos ir rizikos santykiui. Be kita ko, aptarti registruotojų raštu pateikti atsakymai, Murphy et al (2022 m.) atlikto farmakologinio ir epidemiologinio tyrimo rezultatai, duomenys, kuriuos peržiūros procedūros metu pateikė jo autoriai, ir ad hoc ekspertų grupės išreikštos nuomonės.
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šio farmakologinio ir epidemiologinio tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad palikuoniams, kurie patyrė hidroksiprogesterono kaproato ekspoziciją gimdoje, kyla didesnė vėžio rizika. Ši potenciali rizika yra reikšminga vaistą vartojant pagal visas terapines indikacijas, kai gimdoje gali pasireikšti hidroksiprogesterono kaproato ekspozicija. Komitetas padarė išvadą, kad ši rizika gali kilti, tačiau jos negalima patvirtinti dėl ribotų tyrimų.
- PRAC apsvaustė galimybę įgyvendinti rizikos mažinimo priemonės, bet negalėjo įvardyti jokių priemonių, kuriomis būtų galima veiksmingai užkirsti kelią hidroksiprogesterono kaproato ekspozicijai gimdoje.
- Be to, PRAC apsvaustė PROLONG tyrimo ir metaanalizių rezultatus, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, veiksmingumą siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo, ir priėjo prie išvados, kad jie nėra veiksmingi. Be to, PRAC pažymėjo, kad turima nedaug duomenų apie vaisto veiksmingumą jį vartojant pagal kitas akušerines ir ginekologines indikacijas, kai leista vartoti hidroksiprogesterono kaproatą.

Todėl Komitetas laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, naudos ir rizikos santykis nebėra palankus pagal visas registruotas indikacijas.

Todėl pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį Komitetas rekomendavo sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Sąlyga, taikoma siekiant panaikinti registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą, nustatyta III priede: registruotojas (-ai) pateikia duomenis, įrodančius teigiamą naudos ir rizikos santykį apibrėžtoje pacientų populiacijoje.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Todėl CMD(h) mano, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Todėl pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį CMD(h) rekomenduoja sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Kad būtų galima atnaujinti sustabdytą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidroksiprogesterono kaproato, registracijos pažymėjimų galiojimą, registruotojas (-ai) pateikia duomenis, kuriais įrodomas teigiamas naudos ir rizikos santykis apibrėžtoje pacientų populiacijoje.