

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

2021. gada novembrī tika publicēts Murphy et al¹ farmakoepidemioloģiskais pētījums, kurā parādīts, ka *in utero* eksponētība hidroksiprogesterona kaproātam (17-OHPC) var būt saistīta ar augstāku vēža risku pēcnācējiem. Turklāt 2020. gadā tika publicēts liels vairākcentru dubultmaskēts, nejaušināts, kontrolēts pētījums (RCT), ko veica Blackwell et al², kurā tika secināts, ka 17-OHPC nedod nekādu ieguvumu salīdzinājumā ar placebo atkārtoti draudošu priekšlaicīgu dzemdību novēršanā viena augļa grūtniecības gadījumā.

Francija (ANSM) 2023. gada 5. maijā uzsāka lietas nodošanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza PRAC novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska samēru un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgās tirdzniecības atļaujas ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

PRAC 2024. gada 16. maijā pieņēma ieteikumu, kuru CMDh ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

17 α-hidroksiprogesterona kaproāts (17-OHPC) ir dabā sastopamā hidroksiprogesterona sintētiska forma (esteris). Tas ir atvasinājums, ko iegūst, esterificējot ar heksanoīnskābi C17α pozīcijā.

PRAC pārskatīja visus datus, kas pieejami par 17-OHPC saturošām zālēm, attiecībā uz vēža risku pēcnācējiem, kas *in utero* pakļauti 17-OHPC, kā arī pieejamos datus par efektivitāti saistībā ar ES reģistrētajām indikācijām. PRAC izvērtēja to ietekmi uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību. Tas ietvēra reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, autoru Murphy et al., 2022. gada pārskatīšanas laikā iesniegtos datus, kā arī ad-hoc ekspertu grupas (AHEG) paustos viedokļus.

Attiecībā uz drošumu vienīgais literatūrā atrodamais attiecīgais pētījums, kurā izvērtēts vēža risks pēcnācējiem, kas ir pakļauti 17-OHPC ekspozīcijai *in utero*, ir Murphy et al., 2022. gads. Šis pētījums ir ļoti liels ar vēža reģistru saistīts datu bāzes kohortas pētījums, kura ilgais un dažādu paaudžu apsekojums liecina par statistiski nozīmīgu divas reizes lielāku vēža risku pēcnācējiem, kas pakļauti 17-OHPC *in utero* ekspozīcijai. Neraugoties uz nelielo gadījumu skaitu un iespējamo atlikušo nekontrolēto maldinošo faktoru skaitu, PRAC uzskatīja, ka vēža risks pēcnācējiem, kas ir pakļauti 17-OHPC ekspozīcijai *in utero*, pastāv potenciāls risks.

Neraugoties uz to, ka nav konstatēti zināmi ticami mehānismi, kas būtu pamatā šim potenciālajam riskam, PRAC uzskatīja, ka risks ir iespējams. Turklāt lielākā daļa pētāmās populācijas tika eksponēti grūtniecības pirmajā trimestrī. Tomēr vēža risku pēcnācējiem, kas ir pakļauti 17-OHPC ekspozīcijai *in utero*, nevar izslēgt, ja ekspozīcija notiek otrajā un trešajā trimestrī. Tādēļ šis potenciālais risks ir svarīgs visām terapeitiskajām indikācijām, kurām iespējama 17-OHPC ekspozīcija *in utero*.

Tā kā 17-OHPC farmakoloģiskās īpašības atšķiras no progesterona un citiem progestogēniem, un ņemot vērā pētījuma rezultātus, risku nevar ekstrapolēt uz progesteronu.

Attiecībā uz efektivitāti PRAC ņēma vērā Meis et al, 2003³ un Blackwell et al, 2020 (PROPLECT pētījums) pētījumu rezultātus un metaanalīzes saistībā ar pieejamajiem datiem par 17-OHPC saturošu zāļu efektivitāti, kas attiecas uz indikāciju priekšlaicīgu dzemdību novēršanā. PROLONE pētījuma

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. *In utero* ekspozīcija 17α-hidroksiprogesterona kaproātam un vēža risks pēcnācējiem. 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, lai novērstu atkārtotas viena augļa grūtniecības priekšlaicīgas dzemdības (PROLONG pētījums): Daudzcentrīgs, starptautisks, nejaušināts dubultmaskēts pētījums. AM J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et.al. 17 alfa-hidroksiprogesterona kaproāta lietošana, lai novērstu atkārtotas priekšlaicīgas dzemdības. N Engl J Med, 2003, 348: 2379-2385

rezultāti uzrādīja 17-OHPC efektivitātes trūkumu sievietēm ar viena augļa priekšlaicīgu dzemdību vēsturi (PTB) salīdzinājumā ar placebo PTB un komplikāciju jaundzimušajiem samazināšanā sievietēm ar iepriekšēju PTB. Citās PTB riska apakšpopulācijās nesenās metaanalīzes (Stewart et al, 2021⁴; Care et al, 2022⁵) parādīja, ka 17-OHPC efektivitāte nav atkarīga no riska faktoriem, kas saistīti ar PTB. Turklāt PRAC atzīmēja, ka ir pieejami ierobežoti dati par efektivitāti attiecībā uz citām dzemdniecības un ginekoloģiskām indikācijām, kurām ir reģistrētas 17-OHPC.

PRAC apsvēra iespējamās pasākumus, lai mazinātu potenciālo vēža risku pēcnācējiem, kas ir pakļauti 17-OHPC in utero ekspozīcijai, novēršot 17-OHPC in utero ekspozīciju. Šīs diskusijas pamatā bija šādi apsvērumi: 1) grūtniecības laikā ir pierādīta 17-OHPC pārvešana caur placentu un iedarbība uz augli, 2) 17-OHPC šķērso cilvēka placentu, un zāles ir nosakāmas gan mātes, gan augļa asinīs vismaz 44 dienas pēc pēdējās injekcijas, 3) tiek ziņots, ka 17-OHPC terminālais puseliminācijas laiks ir aptuveni 8 dienas sievietēm, kas nav grūtnieces, un grūtniecēm tas palielinās līdz 16 dienām (± 6 dienas). Tāpēc no 17-OHPC ekspozīcijas in utero var izvairīties tikai tad, ja ārstēšanu var pārtraukt pietiekami laicīgi pirms grūtniecības iestāšanās. Tā kā 17-OHPC tiek lietots grūtniecības laikā dzemdību indikācijās, tika uzskatīts, ka šādās indikācijās nav iespējams mazināt iespējamo vēža risku pēcnācējiem.

Attiecībā uz indikāciju "priekšlaicīgu dzemdību risks, kas saistīts ar dzemdes hipermotilitāti" PRAC uzskatīja, ka 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska samērs ir negatīvs, ņemot vērā iespējamo risku saslimt ar vēzi pēcnācējiem, kas pakļauti ekspozīcijai in utero, kā arī ņemot vērā pierādījumus, kas iegūti no iepriekš izklāstītajiem jaunākajiem datiem par efektivitāti.

Attiecībā uz citām dzemdību indikācijām, ņemot vērā potenciālo risku saslimt ar vēzi pēcnācējiem, kas pakļauti ekspozīcijai in utero, ko var mazināt, tikai izvairoties no ekspozīcijas grūtniecības laikā, kā arī ierobežoto efektivitātes pētījumu skaitu, visi šie pētījumi ir metodoloģiski problemātiski attiecībā uz indikāciju "ierasts un nenovēršams aborts dzeltenā ķermeņa trūkuma dēļ", "spontānā aborta draudi, atkārtots spontāns aborts" un datu par efektivitāti trūkums indikācijā "grūtniecības aizsardzība ķirurģiskas operācijas gadījumā", Komiteja uzskatīja, ka 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība šajās indikācijās ir negatīva.

Saskaņā ar indikācijām "luteālā nepietiekamība" un "neauglība luteālās fāzes defekta dēļ" 17-OHPC lieto in vitro apaugļošanas (IVF) ārstēšanas kontekstā, lai veicinātu luteālo fāzi, tādējādi veicinot embrija(-u) implantāciju un grūtniecības turpināšanos pirmajā trimestrī. Pirmo 17-OHPC injekciju veic menstruālā cikla 16. dienā, un injekcijas var veikt vienu vai divas reizes nedēļā parasti līdz 12. grūtniecības nedēļai. Tāpēc šajās indikācijās ir būtisks iespējamais risks saslimt ar vēzi pēcnācējiem, kas pakļauti ekspozīcijai in utero, jo 17-OHPC lietošana var būt sagaidāma grūtniecības pirmajos mēnešos. AHEG uzskatīja, ka šajā populācijā zāļu lietošanu varētu ierobežot uz laiku līdz pozitīva grūtniecības testa iegūšanai. Tomēr, ņemot vērā 17-OHPC garo puseliminācijas laiku un to, ka 17-OHPC nonāk augļa aprītē līdz pat 44 dienām pēc pēdējās injekcijas, pat ja ārstēšana ar 17-OHPC tiek pārtraukta pozitīva grūtniecības testa laikā, tas nenovērš embrija un augļa ekspozīciju. ņemot vērā iepriekš minēto un ierobežotos datus par efektivitāti, Komiteja uzskatīja, ka 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība attiecībā uz indikācijām "luteālā mazspēja" un "neauglība luteālās fāzes defekta dēļ" ir negatīva.

Ginekoloģiskajās indikācijās "juvenilā un klimakteriskā disfunkcionālā metrorāģija", "traucējumi, kas saistīti ar progesterona deficītu (piemēram, dismenoreja, neregulāras menstruācijas, premenstruālais sindroms, mastodīnija)", "primārā un sekundārā amenoreja" un "mākslīgais cikls kombinācijā ar estrogēnu" 17-OHPC lietošanas mērķis ir imitēt luteālo fāzi sievietēm ar cikla darbības traucējumiem.

⁴Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., et al. Progestogēnu novērtēšana priekšlaicīgu dzemdību profilaksei (EPPPIC): atsevišķu dalībnieku datu metaanalīze no nejaušinātiem kontrolētiem pētījumiem. Lancet 2021;397:1183–94

⁵Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. Pasākumi spontānu priekšlaicīgu dzemdību profilaksei sievietēm ar viena augļa grūtniecību, kurām ir augsts risks: sistematisks pārskats un tīkla metaanalīze. BMJ 2022; 376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

17-OHPC injekciju veic menstruālā cikla 16. dienā vai laikā no 18. dienas līdz 20. dienai. PRAC ņēma vērā AHEG viedokli, ka jebkura 17-OHPC ekspozīcijai grūtniecības laikā, ja to lieto šādās indikācijās, ir sagaidāma ļoti neliela, jo ir maz ticams, ka pacientēm, kuras tiek ārstētas ar 17-OHPC, iestāsies neplānota grūtniecība. Tomēr metrorāģijas un dismenorejas indikācijās sievietes ir reproduktīvā vecumā. Attiecībā uz amenorejas un mākslīgo ciklu indikācijām grūtniecību šīm sievietēm nevar izslēgt, jo vai nu grūtniecība ir ārstēšanas mērķis, vai arī amenoreja tiek efektīvi koriģēta un tādējādi ļauj iestāties grūtniecībai. Tāpēc Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka šajās indikācijās var rasties 17-OHPC lietošana grūtniecības laikā vai tuvu tai. Patiešām, grūtniecība ir iespējama nākamajās dienās pēc 17-OHPC lietošanas cikla otrajā posmā. Ņemot vērā 17-OHPC ilgo puseliminācijas laiku un to, ka 17-OHPC tiek atgūts augļa asinsritē līdz 44 dienām pēc pēdējās injekcijas, embrija un augļa ekspozīcija var ilgt vismaz 1 mēnesi pēc 17-OHPC ievadīšanas, līdz zāles pilnībā tiek izvadītas no organisma. PRAC apsprieda arī iespēju izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā. Tā kā 17-OHPC ir hormonāla terapija, nav iespējams lietot hormonālo kontracepciju, jo divu hormonālo terapiju kombinācija nav ieteicama vai nu metabolisma uzkrāšanās riska dēļ/asinsvadu riska dēļ, vai zāļu mijiedarbības riska dēļ. Alternatīvas iespējas ir izmantot mehāniskās kontracepcijas metodes, piemēram, vara intrauterīnās ierīces (Cu IUD). Tomēr Cu IUD nav piemērotas arī sievietēm ar metrorāģiju vai dismenoreju, jo tās pastiprina šos simptomus. Papildu barjermetode, piemēram, prezervatīvi, ir mazāk efektīva kontracepcijas metode (85 % salīdzinājumā ar 99 % Cu IUD), un pat tad, ja to papildinātu regulāras grūtniecības pārbaudes, šie pasākumi nenovērstu ekspozīciju, jo 17-OHPC puseliminācijas laiks ir ilgs. Tāpēc šie pasākumi netika uzskatīti par pietiekamiem, lai novērstu 17-OHPC in utero ekspozīciju. Ņemot vērā iepriekš minēto un to, ka trūkst datu par iedarbīgumu, Komiteja uzskatīja, ka 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība indikācijās "juvenilā un klimakteriskā disfunkcionālā metrorāģija" un "traucējumi, kas saistīti ar progesterona deficītu (piemēram, dismenoreja, neregulāras menstruācijas, premenstruālais sindroms, mastodīnija)", "primārā un sekundārā amenoreja" un "mākslīgais cikls kopā ar estrogēnu" ir negatīva.

Kopumā PRAC nevarēja noteikt pasākumus, kas varētu efektīvi novērst 17-OHPC in utero ekspozīciju nevienā no atļautajām indikācijām.

PRAC secināja, ka 17-OHPC saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga nevienai indikācijai. Līdz ar to PRAC ieteica apturēt 17-OHPC saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāiesniedz dati, kas apliecina pozitīvu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kas izriet no farmakovigilances datiem par hidroksiprogesterona kaproātu saturošām zālēm.
- PRAC pārskatīja visus pieejamos datus par hidroksiprogesterona kaproātu saturošām zālēm saistībā ar vēža risku pēcnācējiem, kas ir pakļauti hidroksiprogesterona kaproāta in utero ekspozīcijai, kā arī pieejamos efektivitātes datus un novērtēja to ietekmi uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, Murphy et al. 2022. gada farmakoepidemioloģiskā pētījuma rezultātus, to autoru pārskatīšanas laikā iesniegtos datus, kā arī ad-hoc ekspertu grupas paustos viedokļus.
- PRAC uzskatīja, ka šī farmakoepidemioloģiskā pētījuma rezultāti liecina par paaugstinātu vēža risku pēcnācējiem, kas ir pakļauti hidroksiprogesterona kaproāta in utero ekspozīcijai. Šis potenciālais risks ir nozīmīgs visās terapeitiskajās indikācijās, kad ir iespējama hidroksiprogesterona kaproāta in utero ekspozīcija. Komiteja secināja, ka šis risks ir iespējams, bet to nevar apstiprināt pētījuma ierobežojumu dēļ.

- PRAC apsvēra iespēju ieviest riska mazināšanas pasākumus, bet nevarēja noteikt pasākumus, kas varētu efektīvi novērst hidroksiprogesterona kaproāta in utero ekspozīciju.
- Turklāt PRAC izskatīja PROLONG pētījuma un metaanalīzes rezultātus kontekstā ar pieejamajiem datiem par hidroksiprogesterona kaproātu saturošu zāļu efektivitāti priekšlaicīgu dzemdību profilaksē un secināja, ka tām nav efektivitātes. Turklāt PRAC norādīja, ka ir ierobežoti dati par efektivitāti attiecībā uz citām dzemdniecības un ginekoloģiskām indikācijām, kurām ir atļauts hidroksiprogesterona kaproāts.

Līdz ar to Komiteja uzskatīja, ka hidroksiprogesterona kaproātu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība visām reģistrētajām indikācijām vairs nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja ieteica apturēt hidroksiprogesterona kaproātu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību darbību.

Reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanas atcelšanai nepieciešamais nosacījums ir izklāstīts III pielikumā šādā veidā: reģistrācijas apliecības(-u) īpašniekam(-iem) ir jāiesniedz dati, kas pierāda pozitīvu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

CMDh nostāja

CMDh ir izskatījusi PRAC ieteikumu un piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārīgs secinājums

Līdz ar to CMDh uzskata, ka hidroksiprogesterona kaproātu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CMDh iesaka apturēt hidroksiprogesterona kaproātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību.

Lai atceltu hidroksiprogesteronu kaproātu saturošu zāļu suspensiju, reģistrācijas apliecības īpašnieks(-i) sniedz datus, kas apliecina pozitīvu ieguvumu un riska samēru noteiktā pacientu populācijā.