

Anness II
Konkluzjonijet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

F'Novembru 2021, gie ppubblikat studju farmakoepidemjoloġiku minn Murphy *et al*¹ fil-letteratura, li juri li l-esponiment *in utero* għal idrossiproġesteron kaproat (17-OHPC) tista' tkun assoċjata ma' riskju ogħla ta' kanċer fil-wild. Barra minn hekk, fl-2020 giet ippubblikata prova kkontrollata aleatorja (RCT) kbira f'hafna ċentri u double-blind², imwettqa minn Blackwell *et al*, li kkonkludiet li 17-OHPC ma għandha l-ebda benefiċċju fuq il-placebo fil-prevenzjoni ta' twelid qabel iż-żmien fi tqala waħda.

Fil-5 ta' Mejju 2023, Franza (ANSM) tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li jirriżulta minn *data* ta' farmakoviġilanza u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-thassib ta' hawn fuq dwar il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fis-16 ta' Mejju 2024 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

17 α -idrossiproġesteron kaproat (17-OHPC) hija forma sintetika (ester) tal-idrossiproġesteron li jseħh b'mod naturali. Huwa derivattiv miksub permezz ta' esterifikazzjoni b'acidu eżanojku (kaprojku) fil-pożizzjoni C17 α .

Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-*data* disponibbli għall-prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC fir-rigward tar-riskju ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC kif ukoll id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja pertinenti għall-indikazzjonijiet awtorizzati fl-UE. Il-PRAC iivaluta l-impatt tagħhom fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' dawk il-prodotti. Dan kien jinkludi r-rispons sottomess mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub, id-*data* sottomessa matul ir-rieżami mill-awturi Murphy *et al*, 2022 kif ukoll il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti *ad hoc* (AHEG).

Fir-rigward tas-sigurtà, l-uniku studju rilevanti li nstab fil-letteratura li jesplora r-riskju ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC huwa dak ta' Murphy *et al*, 2022. Dan l-istudju huwa studju kbir ħafna ta' koorti ta' bażi tad-*data* marbut ma' registru tal-kanċer, b'segwitu twil u intergenerazzjonali li juri riskju statistikament sinifikanti ta' darbtejn akbar ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC. Minkejja l-għadd baxx ta' każijiet u fatturi ta' konfużjoni mhux ikkontrollati potenzjali li jifdal, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC huwa riskju potenzjali.

Minkejja n-nuqqas ta' mekkaniżmi plawżibbli identifikati sottostanti għal dan ir-riskju potenzjali, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju kien possibbli. Barra minn hekk, il-biċċa l-kbira tal-popolazzjoni tal-istudju kienet esposta matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, ir-riskju ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC ma jistax jiġi eskluż għal kwalunkwe esponiment li jseħh matul it-tieni u t-tielet trimestru. Għalhekk, dan ir-riskju potenzjali huwa ta' rilevanza fl-indikazzjonijiet terapewtiċi kollha fejn esponiment *in utero* għal 17-OHPC huwa possibbli.

Minħabba l-karatteristiċi farmakoloġiċi differenti ta' 17-OHPC meta mqabbla ma' proġesteron u proġestoġeni oħra, u fid-dawl tar-riżultati tal-istudju, ir-riskju ma jistax jiġi estrapolat għall-proġesteron.

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 (Esponiment *in utero* għal 17 α -idrossiproġesteron kaproat u riskju ta' kanċer fil-wild). *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 għall-prevenzjoni tat-twelid rikorrenti qabel iż-żmien fi tqala waħda (Studju PROLONG): Prova f'hafna ċentri, internazzjonali, aleatorja, double-blind). *Am J Perinatol*. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Fir-rigward tal-effikaċja, il-PRAC ikkunsidra r-riżultati tal-provi minn MEIS *et al*, 2003³ u Blackwell *et al*, 2020 (studju PROLONG) u metaanalizzijiet fil-kuntest tad-*data* disponibbli dwar l-effikaċja fuq prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC pertinenti għall-indikazzjoni dwar il-prevenzjoni ta' hlas prematur. Ir-riżultati tal-istudju PROLONG urew nuqqas ta' effikaċja ta' 17-OHPC f'nisa bi storja waħda ta' twelid qabel iż-żmien (PTB) imqabbla ma' placebo fit-tnaqqis tal-PTB u kumplikazzjonijiet fit-twelid f'nisa bi PTB preċedenti. F'sottopopolazzjonijiet oħra f'riskju ta' PTB, metaanalizzijiet reċenti (Stewart *et al*, 2021⁴; Care *et al*, 2022⁵) urew li 17-OHPC ma għandha l-ebda effikaċja irrispettivament mill-fatturi ta' riskju relatati ma' PTB. Barra minn hekk, il-PRAC innota li hemm *data* limitata dwar l-effikaċja f'indikazzjonijiet ostetriċi u ġinekoloġiċi oħrajn li għalihom huwa awtorizzat 17-OHPC.

Il-PRAC ikkunsidra miżuri possibbli biex jimminimizza r-riskju potenzjali ta' kanċer fil-wild espost *in utero* għal 17-OHPC, permezz ta' evitar ta' esponiment *in utero* għal 17-OHPC. Din id-diskussjoni kienet iggwidata mill-kunsiderazzjonijiet li ġejjin: 1) matul it-tqala, intwera t-trasport plaċentali ta' 17-OHPC u l-esponiment tal-fetu għaliha, 2) 17-OHPC taqsa il-plaċenta umana, u l-mediċina tista' tiġi identifikata kemm fid-demmi matern kif ukoll fid-demmi tal-fetu għal mill-inqas 44 jum wara l-aħħar injezzjoni, 3) in-nofs haġja terminali ta' 17-OHPC hija rrapportata li hija madwar 8 ijiem f'nisa mhux tqal u tiżdied sa 16-il jum (± 6 ijiem) f'nisa tqal. Għalhekk, l-esponiment *in utero* għal 17-OHPC jista' jiġi evitat biss jekk it-trattament ikun jista' jiġi suffiċjentement interrott qabel it-tqala. Peress li 17-OHPC tingħata matul it-tqala fl-indikazzjonijiet ostetriċi, ma kienx ikkunsidrat possibbli li jiġi minimizzat ir-riskju potenzjali ta' kanċer fil-wild f'tali indikazzjonijiet.

Fl-indikazzjoni dwar ir-*"riskju ta' hlas prematur assoċjat ma' ipermotilità tal-utru"*, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC huwa negattiv fid-dawl tar-riskju potenzjali ta' kanċer fil-wild espost *in utero* meħud flimkien mal-evidenza mid-*data* reċenti dwar l-effikaċja dettaljata hawn fuq.

Fir-rigward tal-indikazzjonijiet ostetriċi l-oħra, fid-dawl tar-riskju potenzjali ta' kanċer fil-wild espost *in utero* li jista' jiġi minimizzat biss billi jiġi evitat l-esponiment waqt it-tqala, meħuda flimkien mal-għadd limitat ta' studji dwar l-effikaċja, kollha jipprezentaw kwistjonijiet metodoloġiċi fl-indikazzjonijiet ta' *"abort abitwali u imminenti minhabba defiċjenza fil-korp luteu"*, *"theddida ta' korrimment, korrimment rikorrenti"* u n-nuqqas ta' *data* dwar l-effikaċja fl-indikazzjoni ta' *"protezzjoni tat-tqala f'każ ta' kirurġija"*, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC f'dawn l-indikazzjonijiet huwa negattiv.

Fl-indikazzjoni ta' *"insuffiċjenza luteali"* u *"sterilità minhabba difett tal-faży luteali"*, 17-OHPC tintuża fil-kuntest tat-trattament tal-fertilizzazzjoni *in vitro* (IVF) biex tappoġġa l-faży luteali sabiex tiġi ffaċilitata l-impjantazzjoni tal-embrijun(i) u l-kontinwazzjoni tat-tqala matul l-ewwel trimestru. L-ewwel injezzjoni ta' 17-OHPC issir f'jum 16 taċ-ċiklu mestruwali u l-injezzjonijiet jistgħu jsiru darba sa darbtejn fil-ġimgħa ġeneralment sat-12-il ġimgħa tat-tqala. Għalhekk, ir-riskju potenzjali ta' kanċer fil-wild espost *in utero* huwa rilevanti f'dawn l-indikazzjonijiet peress li l-amministrazzjoni ta' 17-OHPC tista' tkun mistennija matul l-ewwel xhur tat-tqala. L-AHEG ikkunsidra li f'din il-popolazzjoni, l-amministrazzjoni tista' tkun limitata għall-perjodu sakemm jinkiseb test tat-tqala pożittiv. Madankollu, meta tiġi kkunsidrata n-nofs haġja twila ta' 17-OHPC u li 17-OHPC tiġi rkuprata f'ċirkolazzjoni tal-fetu sa 44 jum wara l-aħħar injezzjoni, anki jekk it-trattament bi 17-OHPC jitwaqqaf fil-hin ta' test pożittiv

Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., *et al*. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (Prevenzjoni ta' twelid rikorrenti qabel iż-żmien minn 17 alpha-idrossiprogesteron kaproat). 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 (EPPIIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials (Evalwazzjoni tal-proġestogeni għall-prevenzjoni tat-twelid kollaborattiv internazzjonali ta' qabel iż-żmien (EPPIIC): metaanalizi tad-*data* dwar il-partecipanti individwali minn provi kkontrollati aleatorji). 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 għall-prevenzjoni ta' twelid spontanju qabel iż-żmien f'nisa bi tqala waħda li huma f'riskju għoli: rieżami sistematiku u metaanalizi tan-network) BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

tat-tqala, dan ma jevitax esponiment embrijo-fetali. Filwaqt li qies dawn kif ukoll id-*data* limitata dwar l-effikaċja, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC fl-indikazzjonijiet ta' "insuffiċjenza luteali" u "sterilità minħabba difett fil-fażi luteali" huwa negattiv.

Fl-indikazzjonijiet ġinekoloġiċi ta' "metrorrhagia disfunzjonali ġuvenili u klimaterika", "disturbi assoċjati ma' defiċjenza ta' progesteron (eż. dysmenorrhoea, mestruwazzjoni irregolari, sindrome premenstruwal, mastodynia)", "amenorrhea primarja u sekondarja" u "ċikli artifiċjali kkombinati ma' estroġenu", l-amministrazzjoni ta' 17-OHPC għandha l-għan li timita l-fażi luteali fin-nisa bid-disturbi taċ-ċiklu. L-injezzjoni ta' 17-OHPC issir jew f'jum 16 jew bejn jum 18 u jum 20 taċ-ċiklu mestruwali. Il-PRAC innota l-fehma mill-AHEG li kwalunkwe esponiment għal 17-OHPC waqt it-tqala meta tintuża f'tali indikazzjonijiet huwa mistenni li jkun baxx ħafna peress li tqala mhux intenzjonata mhijiex probabbli li sseħħ f'pazjenti ttrattati bi 17-OHPC. Madankollu, fl-indikazzjonijiet ta' metrorrhagia u dysmenorrhoea, in-nisa huma ta' età li jista' jkollhom it-tfal. Rigward l-indikazzjonijiet ta' amenorrhea u ċikli artifiċjali, tqala f'dawn in-nisa ma tistax tiġi eskluża minħabba li jew it-tqala hija l-mira tat-trattament jew amenorrhea hija korretta b'mod effettiv u għalhekk tippermetti li sseħħ tqala. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-amministrazzjoni ta' 17-OHPC matul jew f'relazzjoni temporali mill-qrib mat-tqala tista' sseħħ f'dawn l-indikazzjonijiet. Tabilhaqq, tqala hija possibbli fil-jiem ta' wara l-amministrazzjoni ta' 17-OHPC matul it-tieni parti taċ-ċiklu. Meta tiġi kkunsidrata n-nofs ħajja twila ta' 17-OHPC u li 17-OHPC tiġi rkuprata fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu sa 44 jum wara l-aħħar injezzjoni, l-esponiment embrijo-fetali jista' jdum għal mill-inqas xahar wara l-amministrazzjoni ta' 17-OHPC sakemm il-mediċina tiġi eliminata kompletament. Il-PRAC iddiskuta wkoll il-possibbiltà li tiġi evitata t-tqala waqt it-trattament. Peress li 17-OHPC hija trattament ormonali, mhuwiex possibbli li tintuża kontraċezzjoni ormonali peress li l-kombinament ta' żewġ trattamenti ormonali mhuwiex rakkomandat jew minħabba l-akkumulazzjoni ta' riskji metaboliċi/vaskulari u jew minħabba r-riskju ta' interazzjonijiet mediċinali. Għazliet alternattivi jinkludu l-użu ta' metodi mekkanici kontraċettivi bħal apparati intrauterinarji bbażati fuq ir-ram (Cu IUDs). Madankollu, Cu IUDs mhumix lanqas adegwati għal nisa b'metrorrhagia jew dysmenorrhea peress li dawn isahħu dawn is-sintomi. Metodu ta' barriera addizzjonali bħall-kondoms huwa metodu kontraċettiv inqas effettiv (85 % meta mqabbel ma' 99 % għal Cu IUDs) u, anki jekk ikkomplementati minn testijiet regolari tat-tqala, dawn il-miżuri ma jipprevjenux l-esponiment minħabba n-nofs ħajja twila ta' 17-OHPC. Għalhekk, dawn il-miżuri ma ġewx ikkunsidrati bħala suffiċjenti biex jipprevjenu l-esponiment *in utero* għal 17-OHPC. Filwaqt li qies dawn kif ukoll in-nuqqas ta' *data* dwar l-effikaċja, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC fl-indikazzjonijiet ta' "metrorrhagia disfunzjonali żagħżuġha u klimakterika disfunzjonali" u "disturbi assoċjati mad-defiċjenza tal-progesteron (eż. dysmenorrhoea, perjodi mestruwali irregolari, sindromu premenstruali, mastodynia)", "amenorrhea primarja u sekondarja" u "ċikli artifiċjali kkombinati ma' estroġenu" huwa negattiv.

B'mod ġenerali, il-PRAC ma seta' jidentifika l-ebda miżura li tista' tipprevjeni b'mod effettiv l-esponiment *in utero* għal 17-OHPC fi kwalunkwe waħda mill-indikazzjonijiet awtorizzati.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC ma għadux favorevoli fl-ebda indikazzjoni. Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom 17-OHPC.

Sabiex is-sospensjoni titneħħa, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jipprovdu *data* li turi bilanċ pożittiv benefiċċju-riskju f'popolazzjoni definita ta' pazjenti.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn *data* ta' farmakoviġilanza dwar prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat.

- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-*data* disponibbli għall-prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat fir-rigward tar-riskju ta' kanċer fil-wild espost għal idrossiprogesteron kaproat *in utero*, kif ukoll id-*data* disponibbli dwar l-effikaċja, u vvaluta l-impatt tagħhom fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' dawk il-prodotti. Dan kien jinkludi r-rispons sottomess mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub, ir-riżultati ta' studju farmakoepidemjoloġiku minn Murphy *et al*, 2022, id-*data* sottomessa matul ir-rieżami mill-awturi tiegħu kif ukoll l-opinjoni espressi minn grupp ta' esperti *ad hoc*.
- Il-PRAC ikkunsidra li r-riżultati ta' dan l-istudju farmakoepidemjoloġiku jissuġġerixxu riskju akbar ta' kanċer fil-wild espost għal idrossiprogesteron kaproat *in utero*. Dan ir-riskju potenzjali huwa ta' rilevanza fl-indikazzjonijiet terapewtiċi kollha fejn ikun possibbli li jkun hemm esponiment *in utero* għal idrossiprogesteron kaproat. Il-Kumitat ikkonkluda li dan ir-riskju huwa possibbli iżda ma jistax jiġi kkonfermat minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju.
- Il-PRAC ikkunsidra l-possibbiltà li jimplimenta miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju iżda ma seta' jidentifika l-ebda miżura li tista' tipprevjeni b'mod effettiv l-esponiment *in utero* għal idrossiprogesteron kaproat.
- Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra r-riżultati tal-istudju PROLONG u tal-metaanalizijiet fil-kuntest tad-*data* disponibbli dwar l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat fil-prevenzjoni ta' ħlas prematur, u kkonkluda li ma wrew l-ebda effikaċja. Barra minn hekk, il-PRAC innota li hemm *data* limitata ta' effikaċja f'indikazzjonijiet ostetriċi u ġinekoloġiċi oħra li għalihom huwa awtorizzat idrossiprogesteron kaproat.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat ma għadux favorevoli fl-indikazzjonijiet awtorizzati kollha.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat.

Il-kundizzjoni imposta biex titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq hija stabbilita fl-Anness III kif ġej: id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/għandhom jipprovdi/jipprovdu *data* li turi bilanċ pożittiv benefiċċju-riskju f'popolazzjoni definita ta' pazjenti.

Il-pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konkluzjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni ta' prodotti mediċinali li fihom idrossiprogesteron kaproat, id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/għandhom jipprovdi/jipprovdu *data* li turi bilanċ pożittiv benefiċċju-riskju f'popolazzjoni definita ta' pazjenti.