

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In november 2021 werd in de literatuur een farmaco-epidemiologisch onderzoek van Murphy et al.¹ gepubliceerd waaruit bleek dat blootstelling aan hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) in utero mogelijk gepaard gaat met een hoger risico op kanker bij nakomelingen. Daarnaast werd in 2020 een door Blackwell et al.² uitgevoerd groot multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT-onderzoek) gepubliceerd, waarin werd geconcludeerd dat 17-OHPC geen voordeel liet zien ten opzichte van placebo bij het voorkomen van terugkerende bedreigde premature weeën bij enkelvoudige zwangerschappen.

Naar aanleiding van geneesmiddelenbewakingsgegevens heeft Frankrijk (ANSM) op 5 mei 2023 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (hierna "PRAC" genoemd) verzocht te beoordelen wat de voornoemde bedenkingen betekenen voor de baten-risicoverhouding van 17-OHPC-bevattende geneesmiddelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de desbetreffende handelsvergunningen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 16 mei 2019 een aanbeveling vastgesteld die vervolgens door de CMD(h) is beoordeeld in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

17 α -hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) is een synthetische vorm (ester) van het natuurlijk voorkomende hydroxyprogesteron. Het is een derivaat dat wordt verkregen door verestering met hexaanzuur (caproïnezuur) op de positie C17 α .

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens over 17-OHPC bevattende geneesmiddelen beoordeeld op het risico op kanker bij in utero aan 17-OHPC blootgestelde nakomelingen en heeft daarnaast de beschikbare werkzaamheidsgegevens bestudeerd voor de in de EU goedgekeurde indicaties. Het PRAC heeft onderzocht wat er uit die gegevens volgt voor de baten-risicoverhouding van die geneesmiddelen. Hierbij werd ook rekening gehouden met de door de vergunninghouders verstrekte schriftelijke antwoorden, de gegevens die tijdens de beoordeling door de auteurs Murphy et al. (2022) waren ingediend, alsook de standpunten die door een ad-hocgroep van deskundigen waren geuit.

Wat de veiligheid betreft, is de studie van Murphy et al. (2022) de enige relevante studie in de literatuur waarin het risico op kanker bij nakomelingen die in utero worden blootgesteld aan 17-OHPC wordt onderzocht. Bij deze studie gaat het om een zeer groot databankcohortonderzoek, gekoppeld aan een kankerregister, met een lange en intergenerationele follow-up, waaruit blijkt dat er sprake is van een statistisch significant, twee keer hoger risico op kanker bij nakomelingen die in utero worden blootgesteld aan 17-OHPC. Ondanks het geringe aantal gevallen en potentiële resterende niet-gecontroleerde verstoringen was het PRAC van mening dat het risico op kanker bij in utero aan 17-OHPC blootgestelde nakomelingen een potentieel risico is.

Hoewel geen plausibel mechanisme is vastgesteld dat dit potentiële risico verklaart, was het PRAC van oordeel dat er sprake is van een mogelijk risico. Voorts werd het grootste deel van de onderzoekspopulatie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap blootgesteld aan 17-OHPC. Toch kan een risico op kanker bij nakomelingen die in utero tijdens het tweede en derde trimester worden blootgesteld aan 17-OHPC geenszins worden uitgesloten. Dit potentiële risico is derhalve van belang voor alle therapeutische indicaties waarbij in utero-blootstelling aan 17-OHPC mogelijk is.

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, *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, *AM J Perinatol*, 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.

Gezien het feit dat de farmacologische eigenschappen van 17-OHPC verschillen van die van progesteron en andere progestogenen en in het licht van de studieresultaten kan het risico niet worden geëxtrapoleerd naar progesteron.

Wat de werkzaamheid betreft, heeft het PRAC rekening gehouden met de resultaten van de proeven van Meis et al. (2003)³ en Blackwell et al. (2020) (PROLONG-studie) en met meta-analyses met betrekking tot de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van 17-OHPC bevattende geneesmiddelen voor de indicatie preventie van premature bevalling. Uit de PROLONG-studie bleek dat 17-OHPC bij vrouwen met een voorgeschiedenis van premature bevalling bij een enkelvoudige zwangerschap geen werkzaamheid ten opzichte van placebo liet zien voor het verminderen van de kans op premature bevalling en neonatale complicaties bij vrouwen die eerder een premature bevalling hebben gehad. Bij andere subpopulaties met een risico op premature bevalling is uit recente meta-analyses (Stewart et al., 2021⁴; Care et al., 2022⁵) gebleken dat 17-OHPC geen werkzaamheid heeft, ongeacht de specifieke risicofactor voor premature bevalling. Verder merkte het PRAC op dat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid bij andere verloskundige en gynaecologische indicaties waarvoor 17-OHPC is goedgekeurd.

Het PRAC heeft mogelijke maatregelen overwogen om het potentiële risico op kanker bij nakomelingen die in utero aan 17-OHPC zijn blootgesteld, te minimaliseren door in utero-blootstelling aan 17-OHPC te vermijden. Aan deze discussie lagen de volgende overwegingen ten grondslag: 1) er is aangetoond dat er tijdens de zwangerschap sprake is van doorgifte van 17-OHPC via de placenta en foetale blootstelling aan 17-OHPC; 2) 17-OHPC passeert de menselijke placenta en het geneesmiddel kon nog ten minste 44 dagen na de laatste injectie worden aangetoond in het bloed van de moeder en de foetus; 3) de terminale halfwaardetijd van 17-OHPC bedraagt naar verluidt ongeveer 8 dagen bij niet-zwangere vrouwen en neemt toe tot 16 dagen (± 6 dagen) bij zwangere vrouwen. In-utero-blootstelling aan 17-OHPC kan daarom alleen worden vermeden als de behandeling ruimschoots vóór een zwangerschap kan worden onderbroken. Aangezien 17-OHPC voor de verloskundige indicaties tijdens de zwangerschap wordt toegediend, werd het niet mogelijk geacht het potentiële risico op kanker bij nakomelingen bij die indicaties te minimaliseren.

Wat betreft de indicatie voor het 'risico op premature bevalling in verband met uteriene hypermotiliteit' was het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van 17-OHPC-bevattende geneesmiddelen negatief is gezien het potentiële risico op kanker bij nakomelingen die in utero aan 17-OHPC worden blootgesteld, in samenhang met de bevindingen uit de hierboven vermelde werkzaamheidsgegevens.

Wat de andere obstetrische indicaties betreft, was het Comité, gezien het potentiële risico op kanker bij in utero aan 17-OHPC blootgestelde nakomelingen dat alleen kan worden geminimaliseerd door de blootstelling aan 17-OHPC tijdens de zwangerschap te vermijden, in combinatie met het beperkte aantal werkzaamheidsonderzoeken, die alle gekenmerkt zijn door methodologische problemen betreffende de indicaties 'habituele abortus en abortus imminens als gevolg van insufficiëntie van het corpus luteum' en 'dreigende miskraam, herhaalde miskraam', en het ontbreken van werkzaamheidsgegevens voor de indicatie 'bescherming van de zwangerschap in geval van een operatie', van mening dat de baten-risicoverhouding van 17-OHPC bevattende geneesmiddelen voor deze indicaties negatief is.

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al., 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., et al., Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials, *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 *BMJ* 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

Bij de indicatie 'luteale insufficiëntie' en 'steriliteit als gevolg van luteale fase-defect' wordt 17-OHPC bij in-vitrofertilisatie (IVF-behandeling) gebruikt ter ondersteuning van de luteale fase om de implantatie van een of meer embryo's te vergemakkelijken en ter bevordering van de voortzetting van de zwangerschap tijdens het eerste trimester. De eerste injectie van 17-OHPC wordt toegediend op dag 16 van de menstruatiecyclus en de injecties kunnen één à twee keer per week worden toegediend, in het algemeen tot de twaalfde week van de zwangerschap. Daarom is het potentiële risico op kanker bij in utero-blootstelling van nakomelingen bij deze indicaties relevant, aangezien toediening van 17-OHPC kan worden verwacht tijdens de eerste maanden van de zwangerschap. De ad-hocgroep van deskundigen was van mening dat de toediening in deze populatie kan worden beperkt tot de periode tot een positieve zwangerschapstest. Gezien de lange halfwaardetijd van 17-OHPC en het feit dat 17-OHPC tot 44 dagen na de laatste injectie in de foetale circulatie wordt aangetroffen, zou embryofoetale blootstelling ook niet worden vermeden als de behandeling met 17-OHPC wordt stopgezet op het moment van een positieve zwangerschapstest. Dit overwegende en gezien de beperkte werkzaamheidsgegevens was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van 17-OHPC-bevattende geneesmiddelen voor de indicaties 'luteale insufficiëntie' en 'steriliteit als gevolg van luteale fase-defect' negatief is.

Bij de gynaecologische indicaties 'juvenile en climacterische dysfunctionele metrorragie', 'stoornissen in verband met progesterondeficiëntie (bv. dysmenorroe, onregelmatige menstruatieperioden, premenstrueel syndroom, mastodynie)', 'primaire en secundaire amenorroe' en 'kunstmatige cycli in combinatie met een oestrogeen', is de toediening van 17-OHPC erop gericht de luteale fase te nabootsen bij vrouwen met cyclusstoornissen. De 17-OHPC-injectie wordt toegediend op dag 16 of tussen dag 18 en dag 20 van de menstruatiecyclus. Het PRAC heeft nota genomen van het standpunt van de ad-hocgroep van deskundigen dat blootstelling aan 17-OHPC tijdens de zwangerschap bij gebruik voor dergelijke indicaties naar verwachting zeer laag is, aangezien onbedoelde zwangerschappen waarschijnlijk niet voorkomen bij patiënten die met 17-OHPC worden behandeld. Bij de indicaties metrorragie en dysmenorroe zijn vrouwen evenwel in de vruchtbare leeftijd. Wat de indicaties amenorroe en kunstmatige cycli betreft, kan een zwangerschap bij behandelde vrouwen niet worden uitgesloten omdat het doel van de behandeling ofwel zwangerschap is of effectieve correctie van amenorroe, waardoor een zwangerschap kan optreden. Daarom was het PRAC van oordeel dat het bij deze indicaties kan gebeuren dat 17-OHPC tijdens of kort voor zwangerschap wordt toegediend. Een zwangerschap is namelijk mogelijk na toediening van 17-OHPC gedurende het tweede deel van de cyclus. Gezien de lange halfwaardetijd van 17-OHPC en het feit dat 17-OHPC tot 44 dagen na de laatste injectie in de foetale bloedsomloop wordt aangetroffen, kan er sprake zijn van een embryofoetale blootstelling gedurende ten minste één maand na 17-OHPC-toediening totdat het geneesmiddel volledig is geëlimineerd. Het PRAC heeft tevens de mogelijkheid besproken om zwangerschap tijdens de behandeling te vermijden. Aangezien 17-OHPC een hormonale behandeling is, is het niet mogelijk om hormonale anticonceptie te gebruiken, aangezien de combinatie van twee hormonale behandelingen niet wordt aanbevolen, hetzij op grond van accumulatie van metabole/vasculaire risico's, hetzij op grond van het risico op geneesmiddelinteracties. Alternatieve opties zijn onder meer het gebruik van mechanische anticonceptiemethoden zoals koperhoudende intra-uteriene hulpmiddelen (koperspiraaltjes). Koperspiraaltjes zijn echter ook niet geschikt voor vrouwen met metrorragie of dysmenorroe, aangezien koperspiraaltjes deze symptomen versterken. Een aanvullende barrièremethode zoals het condoom is een minder effectieve anticonceptiemethode (85 % tegenover 99% voor koperspiraaltjes), en zelfs als deze methode wordt aangevuld met regelmatige zwangerschapstests, zouden deze maatregelen niet toereikend zijn om blootstelling aan 17-OHPC te voorkomen, gezien de lange halfwaardetijd ervan. Daarom werden deze maatregelen niet voldoende geacht om in utero-blootstelling aan 17-OHPC te voorkomen. Rekening houdend met deze gegevens en gezien het ontbreken van werkzaamheidsgegevens was het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van 17-OHPC bevattende geneesmiddelen voor de indicaties 'juvenile en

climacterische dysfunctionele metrorragie', 'stoornissen in verband met progesterondeficiëntie (bv. dysmenorroe, onregelmatige menstruatieperioden, premenstrueel syndroom, mastodynie)', 'primaire en secundaire amenorroe' en 'kunstmatige cycli in combinatie met een oestrogeen' negatief is.

In het algemeen kon het PRAC voor geen van de goedgekeurde indicaties maatregelen vaststellen waarmee in utero-blootstelling aan 17-OHPC doeltreffend zou kunnen worden voorkomen.

Het PRAC kwam tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van 17-OHPC-bevattende geneesmiddelen voor geen enkele indicatie meer als gunstig kan worden beschouwd. Bijgevolg heeft het PRAC aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen van 17-OHPC-bevattende geneesmiddelen te schorsen.

Om de schorsing ongedaan te maken, moeten de vergunninghouders gegevens overleggen waaruit een positieve baten-risicoverhouding voor een welomschreven patiëntenpopulatie blijkt.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de in artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde procedure gevolgd naar aanleiding van geneesmiddelenbewakingsgegevens over geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten.
- Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens over hydroxyprogesteroncaproaat bevattende geneesmiddelen beoordeeld op het risico op kanker bij in utero aan hydroxyprogesteroncaproaat blootgestelde nakomelingen en heeft daarnaast de beschikbare werkzaamheidsgegevens bestudeerd en onderzocht wat er uit die gegevens volgt voor de baten-risicoverhouding van die geneesmiddelen. Hierbij werd ook rekening gehouden met de door de vergunninghouders verstrekte schriftelijke antwoorden, de gegevens van een farmaco-epidemiologisch onderzoek door Murphy et al. (2022) en de standpunten die door een ad-hocgroep van deskundigen waren geuit
- Het PRAC was van oordeel dat de resultaten van dit farmaco-epidemiologisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op kanker bij nakomelingen die in utero worden blootgesteld aan hydroxyprogesteroncaproaat. Dit potentiële risico is relevant voor alle therapeutische indicaties waarbij in utero-blootstelling aan hydroxyprogesteroncaproaat mogelijk is. Het Comité concludeerde dat het hierbij om een mogelijk risico gaat, dat vanwege onderzoeksbeperkingen niet kan worden bevestigd.
- Het PRAC heeft de mogelijkheid overwogen om risicobeperkende maatregelen te nemen, maar kon geen maatregelen vaststellen die in utero-blootstelling aan hydroxyprogesteroncaproaat doeltreffend zouden kunnen voorkomen.
- Daarnaast heeft het PRAC de resultaten van het PROLONG-onderzoek en meta-analyses met betrekking tot de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van hydroxyprogesteroncaproaat bevattende geneesmiddelen voor de preventie van premature bevalling onderzocht en geconcludeerd dat deze geen werkzaamheid vertoonden. Verder merkte het PRAC op dat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid bij andere verloskundige en gynaecologische indicaties waarvoor hydroxyprogesteroncaproaat is goedgekeurd,

was het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten voor geen enkele indicatie meer als gunstig kan worden beschouwd.

Bijgevolg heeft het Comité overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten te schorsen.

De voorwaarde voor opheffing van de schorsing van de handelsvergunning(en) is vastgesteld in bijlage III en luidt als volgt: de vergunninghouder(s) verstrekt (verstrekken) gegevens waaruit een positieve baten-risicoverhouding voor een welomschreven patiëntenpopulatie blijkt.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMD(h) is bijgevolg van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten niet gunstig is.

Derhalve beveelt de CMD (h) overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten te schorsen.

Om de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van hydroxyprogesteroncaproaat bevattende geneesmiddelen te kunnen opheffen, moeten de vergunninghouder(s) gegevens overleggen waaruit een positieve baten-risicoverhouding voor een welomschreven patiëntenpopulatie blijkt.