

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W listopadzie 2021 r. w piśmiennictwie opublikowano wyniki badania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego przez Murphyego i in.¹, z których wynika, że narażenie w macicy na kapronian hydroksyprogesteronu (17-OHPC) może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka u potomstwa. Ponadto w 2020 r. opublikowano wyniki dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, prowadzonego przez Blackwella i in.², w którym stwierdzono, że 17-OHPC nie przynosi korzyści w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania nawracającemu zagrożeniu przedwczesnego porodu w pojedynczych ciążach.

W dniu 5 maja 2023 r. Francja (ANSM) wszczęła procedurę przekazania na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających 17-OHPC oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy cofnięte.

W dniu 16 maja 2019 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Kapronian 17 alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHPC) to postać syntetyczna (ester) naturalnie występującego hydroksyprogesteronu. Jest to pochodna otrzymywana na drodze estryfikacji kwasem heksanowym (kapronowym) w pozycji C17-alfa.

PRAC dokonał przeglądu całości dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających 17-OHPC pod kątem ryzyka nowotworu u potomstwa narażonego na działanie 17-OHPC w macicy, jak również dostępnych danych dotyczących skuteczności w odniesieniu do wskazań zatwierdzonych w UE. PRAC ocenił ich wpływ na stosunek korzyści do ryzyka tych produktów. Obejmowały one odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych przesłane w formie pisemnej, dane przedstawione w trakcie przeglądu przez autorów Murphy i in., 2022, jak również opinie wyrażone przez grupę ekspertów ad-hoc.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania jedynym istotnym badaniem znalezionym w piśmiennictwie badającym ryzyko wystąpienia raka u potomstwa narażonego w macicy na działanie 17-OHPC jest badanie przeprowadzone przez Murphy i in., 2022. Jest to bardzo duże, oparte na bazie danych badanie kohortowe powiązane z rejestrem nowotworów, w którym długa i międzypokoleniowa obserwacja wykazała statystycznie istotny 2-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka u potomstwa narażonego na 17-OHPC w macicy. Niezależnie od niewielkiej liczby przypadków i potencjalnych pozostałych niekontrolowanych czynników zakłócających PRAC uznał, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia raka u potomstwa narażonego na działanie 17-OHPC w macicy.

Pomimo braku zidentyfikowanych wiarygodnych mechanizmów leżących u podstaw tego potencjalnego ryzyka PRAC uznał, że ryzyko jest możliwe. Ponadto większość badanej populacji została narażona w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia raka u potomstwa narażonego na działanie 17-OHPC w macicy w przypadku narażenia występującego w drugim i trzecim trymestrze ciąży. W związku z tym potencjalne ryzyko jest istotne we wszystkich wskazaniach terapeutycznych, w których możliwe jest narażenie na 17-OHPC w macicy.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., i in. In utero exposure to 17α-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., i in. 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

Ze względu na różne właściwości farmakologiczne 17-OHPC w porównaniu z progesteronem i innymi progestagenami i w świetle wyników badania niemożliwa jest ekstrapolacja ryzyka na progesteron.

W odniesieniu do skuteczności PRAC wziął pod uwagę wyniki badań przeprowadzonych przez Meisa i in., 2003³ oraz Blackwella i in., 2020 (badanie PROLONG) i metaanalizy w kontekście dostępnych danych dotyczących skuteczności produktów leczniczych zawierających 17-OHPC, mających znaczenie dla wskazania dotyczącego zapobiegania przedwczesnemu porodowi. Wyniki badania PROLONG wykazały brak skuteczności 17-OHPC u kobiet z pojedynczą ciążą i porodem przedwczesnym w wywiadzie w porównaniu z placebo w redukcji przypadków porodu przedwczesnego i powikłań wcześniactwa u kobiet, które doświadczyły już porodu przedwczesnego. W innych subpopulacjach narażonych na ryzyko porodu przedwczesnego najnowsze metaanalizy (Stewart i in., 2021⁴; Care i in., 2022⁵) wykazały, że 17-OHPC nie wykazuje skuteczności niezależnie od czynników ryzyka związanych z porodem przedwczesnym. Ponadto PRAC zauważył, że dane dotyczące skuteczności w innych wskazaniach położniczych i ginekologicznych, dla których zatwierdzono 17-OHPC, są ograniczone.

PRAC rozważył możliwe środki mające na celu zminimalizowanie potencjalnego ryzyka raka u potomstwa narażonego na 17-OHPC w macicy poprzez unikanie narażenia na 17-OHPC w macicy. Dyskusja ta była podyktowana następującymi względami: 1) w trakcie ciąży wykazano przenikanie 17-OHPC do łożyska i narażenie płodu na 17-OHPC, 2) 17-OHPC przechodzi przez łożysko ludzkie, a lek jest wykrywalny zarówno we krwi matki, jak i płodu przez co najmniej 44 dni po ostatnim wstrzyknięciu, 3) końcowy okres półtrwania 17-OHPC wynosi około 8 dni u kobiet niebędących w ciąży i wzrasta do 16 dni (± 6 dni) u kobiet w ciąży. W związku z tym narażenia na 17-OHP w macicy można uniknąć tylko wówczas, gdy leczenie może zostać przerwane wystarczająco wcześnie przed ciążą. Ponieważ 17-OHPC podaje się podczas ciąży we wskazaniach położniczych, uznano, że nie jest możliwe zminimalizowanie potencjalnego ryzyka raka u potomstwa w takich wskazaniach.

We wskazaniu dotyczącym „ryzyka porodu przedwczesnego związanego z nadmierną ruchomością macicy” PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 17-OHPC jest negatywny w świetle potencjalnego ryzyka raka u potomstwa narażonego w macicy, w połączeniu z dowodami na podstawie ostatnich danych dotyczących skuteczności, wyszczególnionych powyżej.

W odniesieniu do innych wskazań położniczych, w związku z potencjalnym ryzykiem wystąpienia raka u potomstwa narażonego w macicy, które można zminimalizować jedynie poprzez unikanie narażenia podczas ciąży, w połączeniu z ograniczoną liczbą badań skuteczności, z których wszystkie wykazały wątpliwości metodologiczne we wskazaniach dotyczących „poronienie nawykowe i zagrażające w wyniku niewydolności ciała żółtego”, „zagrożenie poronieniem, nawracającym poronieniem” i brakiem danych dotyczących skuteczności we wskazaniu dotyczącym „ochrony ciąży w przypadku zabiegu chirurgicznego”, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 17-OHPC w tych wskazaniach jest negatywny.

We wskazaniu „niewydolności ciała żółtego” i „bezpłodności z powodu defektu fazy lutealnej” 17-OHPC stosuje się w kontekście zapłodnienia in vitro w celu wsparcia fazy lutealnej, aby ułatwić zagnieżdżenie zarodka(-ów) i kontynuację ciąży w pierwszym trymestrze. Pierwsze wstrzyknięcie 17-OHPC wykonuje się w 16. dniu cyklu menstruacyjnego, a wstrzyknięcia można wykonywać zwykle raz lub dwa razy w tygodniu zazwyczaj aż do 12. tygodnia ciąży. W związku z tym w tych wskazaniach istotne jest

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., i in. 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., i in. 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., i in. 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

potencjalne ryzyko wystąpienia raka u potomstwa narażonego w macicy, ponieważ można spodziewać się podania 17-OHPC w pierwszych miesiącach ciąży. Grupa ekspertów ad-hoc uznała, że w tej populacji podawanie leku mogłoby być ograniczone do okresu do uzyskania pozytywnego wyniku testu ciążowego. Biorąc jednak pod uwagę długi okres półtrwania 17-OHPC i wykrywanie obecności 17-OHPC w krążeniu płodowym do 44 dni po ostatnim wstrzyknięciu, nawet jeśli leczenie 17-OHPC zostanie przerwane w momencie pozytywnego wyniku testu ciążowego, nie pozwoli to uniknąć narażenia zarodka lub płodu. Biorąc pod uwagę powyższe informacje i ograniczone dane dotyczące skuteczności, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających 17-OHPC we wskazaniach „niewydolności ciała żółtego” i „bezpłodności z powodu defektu fazy lutealnej” jest negatywny.

W przypadku wskazań ginekologicznych: „krwawienie międzymiesiączkowe młodociane i dysfunkcyjne w trakcie klimakterium”, „zaburzenia związane z niedoborem progesteronu (np. bolesne miesiączkowanie, nieregularne krwawienia miesiączkowe, zespół napięcia przedmiesiączkowego, mastodynia)”, „pierwotny brak miesiączki i wtórny brak miesiączki” oraz „sztuczne cykle w skojarzeniu z estrogenami” podanie 17-OHPC ma na celu naśladowanie fazy lutealnej u kobiet z zaburzeniami cyklu miesiączkowego. Wstrzyknięcie 17-OHPC wykonuje się albo w 16. dniu, albo między 18. a 20. dniem cyklu miesiączkowego. PRAC odnotował pogląd grupy ekspertów ad-hoc, zgodnie z którym oczekuje się, że narażenie na 17-OHPC w czasie ciąży, gdy jest stosowane w takich wskazaniach, będzie bardzo niskie, ponieważ u pacjentów leczonych 17-OHPC mało prawdopodobne jest zajście w niezamierzoną ciążę. Jednak we wskazaniach dotyczących krwawienia międzymiesiączkowego i bolesnej miesiączki kobiety są w wieku rozrodczym. Jeśli chodzi o wskazania dotyczące braku miesiączki i sztucznych cykli, nie można wykluczyć ciąży u tych kobiet ze względu na to, że celem leczenia jest ciąża lub brak miesiączki jest skutecznie skorygowany i w związku z tym umożliwia zajście w ciążę. W związku z tym PRAC uznał, że podawanie 17-OHPC w trakcie ciąży lub w ścisłym związku czasowym z ciążą może wystąpić w tych wskazaniach. W rzeczywistości istnieje możliwość zajścia w ciążę w dniach następujących po podaniu 17-OHPC w drugiej części cyklu. Biorąc pod uwagę długi okres półtrwania 17-OHPC i możliwość wykrycia obecności 17-OHPC w krążeniu płodowym do 44 dni po ostatnim wstrzyknięciu, narażenie zarodka lub płodu może trwać co najmniej 1 miesiąc po podaniu 17-OHPC do czasu całkowitego usunięcia leku z organizmu. PRAC omówił również możliwość uniknięcia ciąży w trakcie leczenia. Ponieważ 17-OHPC jest leczeniem hormonalnym, nie jest możliwe stosowanie antykoncepcji hormonalnej, ponieważ połączenie dwóch metod leczenia hormonalnego nie jest zalecane ani ze względu na akumulację ryzyka metabolicznego/naczyniowego, ani ze względu na ryzyko interakcji między lekami. Alternatywnie można zastosować metody antykoncepcji mechanicznej, takie jak wkładki miedziane wewnątrzmaciczne. Jednak w przypadku kobiet z krwawieniami międzymiesiączkowymi i bolesną miesiączką wkładki miedziane wewnątrzmaciczne również nie są odpowiednie, ponieważ wzmacniają one te objawy. Dodatkowa metoda barierowa, taka jak prezerwatywy, jest mniej skuteczną metodą antykoncepcyjną (85% w porównaniu z 99% w przypadku wkładek miedzianych wewnątrzmacicznych), a nawet jeśli jest uzupełniona regularnymi badaniami ciążowymi, środki te nie zapobiegałyby narażeniu z powodu długiego okresu półtrwania 17-OHPC. W związku z tym uznano, że te środki nie są wystarczające, aby zapobiec narażeniu na 17-OHPC w macicy. Biorąc powyższe pod uwagę oraz uwzględniając brak danych dotyczących skuteczności, Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 17-OHPC we wskazaniach do stosowania jako „krwawienie międzymiesiączkowe młodociane i dysfunkcyjne w trakcie klimakterium” oraz „zaburzenia związane z niedoborem progesteronu (np. bolesne miesiączkowanie, nieregularne krwawienia miesiączkowe, zespół napięcia przedmiesiączkowego, mastodynia)”, „pierwotny brak miesiączki i wtórny brak miesiączki” oraz „sztuczne cykle w skojarzeniu z estrogenami” jest negatywny.

Podsumowując, PRAC nie był w stanie określić żadnych środków, które skutecznie zapobiegałyby narażeniu na 17-OHPC w macicy w żadnym z zatwierdzonych wskazań.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 17-OHPC w żadnym ze wskazań nie jest już korzystny. W związku z tym PRAC zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających 17-OHPC.

W celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne przedstawiają dane wykazujące pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w określonej populacji pacjentów.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozpatrzył procedurę, o której mowa w art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, wynikającą z danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu.
- PRAC zweryfikował całość dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu pod kątem ryzyka wystąpienia raka u potomstwa narażonego na kapronian hydroksyprogesteronu w macicy, jak również dostępne dane dotyczące skuteczności i ocenił ich wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych produktów. Obejmowało to odpowiedzi przekazane na piśmie przez podmioty odpowiedzialne, wyniki badania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego przez Murphy'ego i in., 2022 r., dane przedłożone podczas przeglądu przez jego autorów, a także opinie wyrażone przez grupę ekspertów ad hoc.
- PRAC uznał, że wyniki tego badania farmakoepidemiologicznego wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka u potomstwa poddanego działaniu kapronianu hydroksyprogesteronu w macicy. To potencjalne ryzyko jest istotne we wszystkich wskazaniach terapeutycznych, w których możliwe jest narażenie na kapronian hydroksyprogesteronu w macicy. Komitet stwierdził, że ryzyko to jest możliwe, ale nie może zostać potwierdzone ze względu na ograniczenia związane z badaniami.
- PRAC rozważył możliwość wdrożenia środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, ale nie był w stanie zidentyfikować żadnych środków, które mogłyby skutecznie zapobiec narażeniu na kapronian hydroksyprogesteronu w macicy.
- Ponadto PRAC uwzględnił wyniki badania PROLONG i metaanaliz w kontekście dostępnych danych na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi i stwierdził, że nie potwierdzono skuteczności w tych badaniach. Ponadto PRAC zauważył, że istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności w innych wskazaniach położniczych i ginekologicznych, w odniesieniu do których kapronian hydroksyprogesteronu jest dopuszczony.

W rezultacie Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu nie jest już korzystny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu.

Warunki wymagane do zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III w następujący sposób: podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić dane wykazujące pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w określonej populacji pacjentów.

Opinia CMDh

CMDh, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu jest niekorzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu.

W celu zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kapronian hydroksyprogesteronu podmioty odpowiedzialne przedstawiają dane wykazujące pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w określonej populacji pacjentów.