

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În noiembrie 2021, în literatura de specialitate s-a publicat un studiu farmacoepidemiologic realizat de Murphy et al¹, care a demonstrat că expunerea intrauterină la hidroxiprogesteron caproat (17-OHPC) poate fi asociată cu un risc mai mare de cancer la descendenți. În plus, în 2020 s-a publicat un studiu multicentric mare, randomizat, dublu-orb, controlat, realizat de Blackwell et al², care a concluzionat că 17-OHPC nu are niciun beneficiu față de placebo în prevenirea riscului recurent de travaliu prematur în sarcinile unice.

La 5 mai 2023, Franța (ANSM) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

La 16 mai 2024 PRAC a adoptat o recomandare, care ulterior a fost analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

17α-hidroxiprogesteronul caproat (17-OHPC) este o formă sintetică (un ester) a(1) hidroxiprogesteronului natural. Este un derivat obținut prin esterificare cu un acid hexanoic (caproic) la poziția C17α.

PRAC a analizat toate datele disponibile pentru medicamentele care conțin 17-OHPC în legătură cu riscul de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC, precum și datele disponibile privind eficacitatea relevante pentru indicațiile autorizate în UE. PRAC a evaluat impactul lor asupra raportului beneficiu-risc al acestor medicamente. Au fost incluse răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), datele prezentate în timpul revizuirii de către autorii Murphy et al., 2022, precum și opiniile exprimate de un grup de experți ad-hoc (AHEG).

În ceea ce privește siguranța, singurul studiu relevant găsit în literatura de specialitate care analizează riscul de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC este cel realizat de Murphy et al, 2022. Acesta este un studiu de cohortă cu o bază de date foarte mare, asociat unui registru al cancerului, cu o urmărire de lungă durată și intergenerațională care indică un risc semnificativ statistic de 2 ori mai mare de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC. În pofida numărului mic de cazuri și a posibilor factori de confuzie necontrolați rămași, PRAC a considerat că riscul de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC este un risc potențial.

În pofida lipsei unor mecanisme plauzibile identificate aflate la baza acestui risc potențial, PRAC a considerat că poate exista un risc. În plus, cea mai mare parte a populației studiului a fost expusă în primul trimestru de sarcină. Riscul de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC nu poate fi însă exclus pentru expunerile din trimestrul al doilea și al treilea de sarcină. Prin urmare, acest risc potențial este relevant în toate indicațiile terapeutice în care expunerea intrauterină la 17-OHPC este posibilă.

Din cauza proprietăților farmacologice diferite ale 17-OHPC în comparație cu progesteronul și cu alți progestogeni și având în vedere rezultatele studiului, riscul nu poate fi extrapolat la progesteron.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring (Expunerea intrauterină la 17α-hidroxiprogesteron caproat și riscul de cancer la descendenți). 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 în prevenirea nașterii premature recurente în sarcinile unice (studiul PROLONG): un studiu multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb]. Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

În ceea ce privește eficacitatea, PRAC a luat în considerare rezultatele studiilor efectuate de Meis et al, 2003³ și Blackwell et al, 2020 (studiul PROLONG) și meta-analizele în contextul datelor disponibile privind eficacitatea medicamentelor care conțin 17-OHPC relevante în indicația de prevenire a nașterii premature. Rezultatele studiului PROLONG au arătat lipsa de eficacitate a 17-OHPC la femeile cu antecedente de naștere unică prematură (NPM) față de placebo în reducerea NPM și a complicațiilor neonatale la femeile cu NPM anterioară. La alte subpopulații cu risc de NPM, meta-analizele recente (Stewart et al, 2021⁴; Care et al, 2022⁵) au arătat că 17-OHPC nu are nicio eficacitate, indiferent de factorii de risc asociați cu NPM. În plus, PRAC a remarcat că există date limitate privind eficacitatea în alte indicații obstetrice și ginecologice în care este autorizată administrarea de 17-OHPC.

PRAC a analizat posibile măsuri de reducere la minimum a riscului potențial de cancer la descendenții expuși in utero la 17-OHPC, prin evitarea expunerii intrauterine la 17-OHPC. Această discuție a fost ghidată de următoarele considerații: 1) în timpul sarcinii, s-a demonstrat transportul placentar și expunerea fetală la 17-OHPC, 2) 17-OHPC traversează placenta umană, iar medicamentul este detectabil atât în sângele matern, cât și în cel fetal cel puțin 44 de zile după ultima injecție, 3) se raportează că timpul de înjumătățire terminal al 17-OHPC este de aproximativ 8 zile la femei negravidă și crește până la 16 zile ($\pm$ 6 zile) la femei gravide. Prin urmare, expunerea intrauterină la 17-OHPC poate fi evitată numai dacă tratamentul poate fi întrerupt cu suficient timp înainte de sarcină. Întrucât în indicațiile obstetrice, 17-OHPC se administrează în timpul sarcinii, nu s-a considerat posibilă reducerea la minimum a riscului potențial de cancer la descendenți în aceste indicații.

În indicația privind „risc de naștere prematură asociată cu hipermotilitate uterină”, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC este negativ, având în vedere riscul potențial de cancer la descendenții expuși in utero împreună cu dovezile din datele recente privind eficacitatea, detaliate mai sus.

În ceea ce privește celelalte indicații obstetrice, având în vedere riscul potențial de cancer la descendenții expuși in utero, care poate fi redus la minimum numai prin evitarea expunerii în timpul sarcinii, împreună cu numărul limitat de studii privind eficacitatea, toate prezentând probleme metodologice în indicațiile de „avort obișnuit și iminent cauzat de deficitul de corp galben”, „amenințare de avort, avort recurent” și lipsa datelor privind eficacitatea în indicația „protecția sarcinii în caz de intervenție chirurgicală”, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC în aceste indicații este negativ.

În indicația „insuficiență luteală” și „sterilitate datorată unui defect de fază luteală”, 17-OHPC se utilizează în contextul tratamentului de fertilizare in vitro (FIV) pentru a susține faza luteală cu scopul de a facilita implantarea embrionului (embrionilor) și continuarea sarcinii în primul trimestru. Prima injecție cu 17-OHPC se efectuează în ziua 16 a ciclului menstrual, iar injecțiile se pot face o dată până la două ori pe săptămână, în general până în a douăsprezecea săptămână de sarcină. Prin urmare, riscul potențial de cancer la descendenții expuși in utero este relevant în aceste indicații, întrucât administrarea de 17-OHPC poate fi preconizată în primele luni de sarcină. AHEG a considerat că la această populație, administrarea ar putea fi limitată la perioada până la obținerea unui rezultat pozitiv la testul de sarcină. Având însă în vedere timpul lung de înjumătățire al 17-OHPC și faptul că 17-OHPC rămâne în circulația fetală până la 44 de zile de la ultima injecție, nu s-ar evita expunerea embrio-

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et.al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (Prevenirea nașterii premature recurente cu 17 alfa-hidroxiprogesteron caproat). 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 (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials (Evaluarea internațională bazată pe colaborare a progestogenilor pentru prevenirea nașterii premature: meta-analiza datelor provenite de la participanți din studii controlate randomizate). 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 (Intervenții pentru prevenirea nașterii spontane premature la femeile cu sarcină unică cu risc mare: analiză sistematică și meta-analiză în rețea) BMJ 2022; 376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

fetală chiar dacă tratamentul cu 17-OHPC ar fi oprit în momentul obținerii rezultatului pozitiv la testul de sarcină. Ținând cont de aceste aspecte și având în vedere datele limitate privind eficacitatea, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC în indicațiile de „insuficiență luteală” și „sterilitate datorată unui defect de fază luteală” este negativ.

În indicațiile ginecologice de „metroragie disfuncțională juvenilă și climacterică”, „tulburări asociate cu deficitul de progesteron (de exemplu, dismenoree, cicluri menstruale neregulate, sindrom premenstrual, mastodinie)”, „amenoree primară și secundară” și „cicluri artificiale în combinație cu un estrogen”, administrarea de 17-OHPC vizează simularea fazei luteale la femeile cu tulburări ale ciclului. Injecția cu 17-OHPC se efectuează fie în ziua 16, fie între ziua 18 și ziua 20 a ciclului menstrual. PRAC a luat act de opinia AHEG potrivit căreia se preconizează că expunerea la 17-OHPC în timpul sarcinii când se utilizează în aceste indicații va fi foarte scăzută, deoarece este puțin probabil să apară sarcini neintenționate la paciente tratate cu 17-OHPC. În indicațiile de metroragie și dismenoree, femeile se află însă la vârsta fertilă. În ceea ce privește indicațiile de amenoree și cicluri artificiale, nu se poate exclude o sarcină la aceste femei, deoarece fie sarcina este obiectivul tratamentului, fie amenoreea este corectată în mod eficient și permite astfel apariția unei sarcini. Prin urmare, PRAC a considerat că în aceste indicații administrarea de 17-OHPC poate avea loc în timpul sarcinii sau în strânsă legătură temporală cu sarcina. Într-adevăr, în a doua parte a ciclului, sarcina este posibilă în zilele următoare administrării de 17-OHPC. Având în vedere timpul lung de înjumătățire al 17-OHPC și că 17-OHPC rămâne în circulația fetală timp de până la 44 de zile de la ultima injecție, expunerea embrio-fetală poate dura cel puțin o lună după administrarea de 17-OHPC până la eliminarea completă a medicamentului. De asemenea, PRAC a discutat posibilitatea evitării sarcinii în timpul tratamentului. Întrucât 17-OHPC este un tratament hormonal, nu se poate folosi contracepție hormonală, deoarece combinarea a două tratamente hormonale nu este recomandată din cauza acumulării de riscuri metabolice/vasculare sau a riscului de interacțiuni între medicamente. Opțiuni alternative sunt folosirea de metode contraceptive mecanice, de exemplu dispozitive intrauterine din cupru (DIU-Cu). Nici DIU-Cu nu sunt însă adecvate pentru femeile cu metroragie sau dismenoree deoarece amplifică aceste simptome. O metodă suplimentară de tip barieră, cum ar fi prezervativele, este o metodă contraceptivă mai puțin eficientă (85 % față de 99 % cu DIU-Cu) și, chiar dacă este completată de teste regulate de sarcină, aceste măsuri nu ar preveni expunerea din cauza timpului lung de înjumătățire al 17-OHPC. Prin urmare, aceste măsuri nu au fost considerate suficiente pentru prevenirea expunerii intrauterine la 17-OHPC. Luând în considerare aceste aspecte și având în vedere lipsa datelor privind eficacitatea, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC este negativ în indicațiile de „metroragie disfuncțională juvenilă și climacterică” și „tulburări asociate cu deficitul de progesteron (de exemplu, dismenoree, cicluri menstruale neregulate, sindrom premenstrual, mastodinie)”, „amenoree primară și secundară” și „cicluri artificiale în combinație cu un estrogen”.

În general, PRAC nu a putut identifica în niciuna din indicațiile autorizate o măsură care să poată preveni în mod eficient expunerea intrauterină la 17-OHPC.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 17-OHPC nu mai este favorabil în nicio indicație. În consecință, PRAC a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin 17-OHPC.

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte date care să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv la o populație definită de pacienți.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE care rezultă din datele de farmacovigilență privind medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat.
- PRAC a evaluat toate datele disponibile pentru medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat în legătură cu riscul de cancer la descendenții expuși in utero la hidroxiprogesteron caproat, precum și datele disponibile privind eficacitatea și a evaluat impactul lor asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor respective. Au fost incluse răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, rezultatele unui studiu farmaco-epidemiologic realizat de Murphy et al., 2022, datele prezentate în cursul revizuirii de către autorii săi, precum și opiniile exprimate de un grup de experți ad-hoc.
- PRAC a considerat că rezultatele acestui studiu farmaco-epidemiologic sugerează un risc crescut de cancer la descendenții expuși in utero la hidroxiprogesteron caproat. Acest risc potențial este relevant în toate indicațiile terapeutice în care expunerea intrauterină la hidroxiprogesteron caproat este posibilă. Comitetul a concluzionat că acest risc este posibil, dar nu poate fi confirmat din cauza limitărilor studiului.
- PRAC a luat în considerare posibilitatea de a aplica măsuri de reducere la minimum a riscurilor, dar nu a putut identifica nicio măsură care să poată preveni în mod eficace expunerea intrauterină la hidroxiprogesteron caproat.
- În plus, PRAC a analizat rezultatele studiului PROLONG și meta-analizele în contextul datelor disponibile privind eficacitatea medicamentelor care conțin hidroxiprogesteron caproat în prevenirea nașterii premature și a concluzionat că acestea nu au demonstrat nicio eficacitate. În plus, PRAC a remarcat că există date limitate privind eficacitatea în alte indicații obstetrice și ginecologice în care este autorizat hidroxiprogesteronul caproat.

În consecință, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat nu mai este favorabil în niciuna din indicațiile autorizate.

Prin urmare, în temeiul articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat.

Condiția impusă pentru ridicarea suspendării autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață este prevăzută la anexa III, după cum urmează: deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să prezinte date care să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv la o populație definită de pacienți.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMDh recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin hidroxiprogesteron caproat.

Pentru ridicarea suspendării medicamentelor care conțin hidroxiprogesteron caproat, deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să prezinte date care să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv la o populație definită de pacienți.