

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V novembri 2021 bola v literatúre uverejnená farmakoepidemiologická štúdia Murphy a kol.¹, z ktorej vyplýva, že vystavenie hydroxyprogesterónu kaproátu (17-OHPC) in utero môže byť spojené s vyšším rizikom rakoviny u potomstva. Okrem toho bola v roku 2020 uverejnená rozsiahla multicentrická dvojito zaslepená randomizovaná kontrolovaná štúdia (RCT), ktorú uskutočnili Blackwell a kol.², na základe ktorej sa dospelo k záveru, že 17-OHPC nemá žiadny prínos v porovnaní s placebom pri prevencii opakovaného ohrozenia predčasného pôrodu pri jednoplovdových tehotenstvách.

Dňa 5. mája 2023 Francúzsko (ANSM) iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 16. mája 2024 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

17 α -hydroxyprogesterón kaproát (17-OHPC) je syntetická forma (ester) prirodzene sa vyskytujúceho hydroxyprogesterónu. Je to derivát získaný esterifikáciou s kyselinou hexánovou (kaproovou) v polohe C17 α .

Výbor PRAC preskúmal celkové dostupné údaje o liekoch obsahujúcich 17-OHPC v súvislosti s rizikom rakoviny u potomstva vystaveného 17-OHPC in utero, ako aj dostupné údaje o účinnosti týkajúce sa indikácií povolených v EÚ. Výbor PRAC posúdil ich vplyv na pomer prínosu a rizika týchto liekov. Zahŕňalo to písomné odpovede, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, údaje, ktoré predložili počas preskúmania autori Murphy a kol., 2022, ako aj názory vyjadrené odbornou skupinou ad hoc (AHEG).

Pokiaľ ide o bezpečnosť, jedinou relevantnou štúdiou zistenou v literatúre, v ktorej sa skúmalo riziko rakoviny u potomkov vystavených 17-OHPC in utero, je štúdia Murphy a kol., 2022. Táto štúdia je veľmi veľká databázová kohortová štúdia spojená s onkologickým registrom, s dlhodobým a medzigeneračným sledovaním, ktoré vykazuje štatisticky významné 2-násobné zvýšené riziko rakoviny u potomstva vystaveného 17-OHPC in utero. Napriek nízkemu počtu prípadov a potenciálnym zostávajúcim nekontrolovaným skrytým faktorom výbor PRAC usúdil, že riziko rakoviny u potomstva vystaveného 17-OHPC in utero je potenciálne riziko.

Napriek nedostatku identifikovaných vierohodných mechanizmov, ktoré sú základom tohto potenciálneho rizika, výbor PRAC usúdil, že riziko je možné. Okrem toho bola väčšina skúmanej populácie vystavená počas prvého trimestra tehotenstva. Riziko rakoviny u potomstva vystaveného 17-OHPC in utero však nemožno vylúčiť v prípade akéhokoľvek vystavenia, ku ktorému dôjde počas druhého a tretieho trimestra. Toto potenciálne riziko je preto relevantné vo všetkých terapeutických indikáciách, pri ktorých je možná expozícia 17-OHPC in utero.

Vzhľadom na rôzne farmakologické vlastnosti 17-OHPC v porovnaní s progesterónom a inými progestogénmi a vzhľadom na výsledky štúdie toto riziko nemožno extrapolovať na progesterón.

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): Multicentrické, medzinárodné, randomizované dvojito zaslepené skúšanie. Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Pokiaľ ide o účinnosť, výbor PRAC vzal na vedomie výsledky skúšaní, ktoré uskutočnili Meis a kol., 2003³ a Blackwell a kol., 2020 (štúdia PROLONG) a meta-analýzy v kontexte dostupných údajov o účinnosti liekov obsahujúcich 17-OHPC, ktoré súvisia s indikáciou prevencie predčasného pôrodu. Výsledky štúdie PROLONG preukázali nedostatočnú účinnosť 17-OHPC u žien s anamnézou predčasného pôrodu pri jednoplovdovom tehotenstve (PTB) v porovnaní s placebom pri znižovaní PTB a neonatálnych komplikácií u žien s predchádzajúcim PTB. V iných subpopuláciách ohrozených PTB sa v nedávnych metaanalýzách (Stewart a kol., 2021⁴; Care et al, 2022⁵) preukázalo, že 17-OHPC nemá účinnosť bez ohľadu na rizikové faktory súvisiace s PTB. Výbor PRAC ďalej poznamenal, že údaje o účinnosti v iných pôrodných a gynekologických indikáciách, na ktoré je 17-OHPC povolený, sú obmedzené.

Výbor PRAC zvážil možné opatrenia na minimalizovanie potenciálneho rizika rakoviny u potomkov vystavených 17-OHPC in utero prostredníctvom zabránenia expozícii 17-OHPC in utero. Táto diskusia sa riadila týmito úvahami: 1) počas tehotenstva sa preukázal placentárny prenos 17-OHPC a expozícia plodu k 17-OHPC, 2) 17-OHPC prechádza ľudskou placentou a liek je zistiteľný v materskej aj fetálnej krvi najmenej 44 dní po poslednej injekcii, 3) terminálny polčas rozpadu 17-OHPC je hlásený asi 8 dní u netehotných žien a zvyšuje sa až na 16 dní (± 6 dní) u tehotných žien. Preto sa po expozícii 17-OHPC in utero možno vyhnúť len vtedy, ak je možné liečbu prerušiť v dostatočnom časovom predstihu pred tehotenstvom. Keďže 17-OHPC sa podáva počas tehotenstva v pôrodných indikáciách, nepovažovalo sa za možné minimalizovať potenciálne riziko rakoviny u potomstva v týchto indikáciách.

V indikácii „riziko predčasného pôrodu súvisiace s hypermotilitou maternice“ výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC je negatívny vzhľadom na potenciálne riziko rakoviny u potomstva vystaveného in utero spolu s dôkazmi z uvedených nedávnych údajov o účinnosti.

Pokiaľ ide o iné pôrodné indikácie, vzhľadom na možné riziko rakoviny u potomstva vystaveného in utero, ktoré sa môže minimalizovať len zabránením expozícii počas tehotenstva, spolu s obmedzeným počtom štúdií účinnosti, pričom všetky predstavujú metodické otázky v indikáciách „obvyklého a bezprostredného potratu zapríčineného nedostatkom žltého telieska“, „hrozby potratu, opakovaného potratu“ a neprítomnosť údajov o účinnosti v indikácii „ochrana tehotenstva v prípade operácie“, výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC v týchto indikáciách je negatívny.

V indikácii „luteálna insuficiencia“ a „sterilita v dôsledku poruchy luteálnej fázy“ sa 17-OHPC používa v kontexte liečby oplodnením in vitro (IVF) na podporu luteálnej fázy s cieľom uľahčiť implantáciu embrya (embryí) a pokračovanie tehotenstva počas prvého trimestra. Prvá injekcia 17-OHPC sa podáva v 16. deň menštruačného cyklu a injekcie sa môžu podávať raz až dvakrát týždenne, zvyčajne do dvanásteho týždňa tehotenstva. Potenciálne riziko rakoviny u potomkov vystavených in utero je preto relevantné v týchto indikáciách, keďže podávanie 17-OHPC sa môže očakávať počas prvých mesiacov tehotenstva. Skupina AHEG usúdila, že v tejto populácii sa podávanie má obmedziť na obdobie, kým sa nezíska pozitívny test na tehotenstvo. Vzhľadom na dlhý polčas rozpadu 17-OHPC a na to, že 17-OHPC sa dostáva do fetálneho obehu až 44 dní po poslednej injekcii, aj keby sa liečba 17-OHPC v čase pozitívneho tehotenského testu ukončila, nezabránilo by sa expozícii embrya/plodu. Vzhľadom na tieto skutočnosti a vzhľadom na obmedzené údaje o účinnosti výbor usúdil, že pomer

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

prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC v indikáciách „luteálna insuficiencia“ a „sterilita v dôsledku poruchy luteálnej fázy“ je negatívny.

V gynekologických indikáciách „juvenilná a klimakterická dysfunkčná metroragia“, „poruchy spojené s nedostatkom progesterónu (napr. dysmenorea, nepravidelné menštruačné cykly, predmenštruačný syndróm, mastodýnia)“, „primárna a sekundárna amenorea“ a „umelé cykly v kombinácii s estrogénom“ sa podávanie 17-OHPC zameriava na napodobňovanie luteálnej fázy u žien s poruchami cyklu. Injekcia 17-OHPC sa podáva buď na 16. deň alebo medzi 18. a 20. dňom menštruačného cyklu. Výbor PRAC vzal na vedomie názor skupiny AHEG, že sa očakáva, že každé vystavenie 17-OHPC počas tehotenstva, ak sa použije v takýchto indikáciách, bude veľmi nízke, keďže u pacientov liečených 17-OHPC sa pravdepodobne nevyskytnú nechcené tehotenstvá. V indikáciách metrorágie a dysmenorea sú však ženy v reprodukčnom veku. Pokiaľ ide o indikácie amenorey a umelých cyklov, tehotenstvo u týchto žien nemožno vylúčiť, pretože cieľom liečby je buď tehotenstvo, alebo amenorea je účinne korigovaná, čo umožňuje otehotnenie. Výbor PRAC preto usúdil, že pri týchto indikáciách sa môže podávať 17-OHPC počas tehotenstva alebo v úzkej časovej súvislosti s tehotenstvom. Tehotenstvo je totiž možné v dňoch nasledujúcich po podaní 17-OHPC počas druhej časti cyklu. Vzhľadom na dlhý polčas rozpadu 17-OHPC a vzhľadom na to, že 17-OHPC sa dostáva do fetálneho obehu až 44 dní po poslednej injekcii, embryofetálna expozícia môže trvať najmenej 1 mesiac po podaní 17-OHPC, až kým sa liek úplne nevylúči. Výbor PRAC diskutoval tiež o možnosti vyhnúť sa tehotenstvu počas liečby. Keďže 17-OHPC je hormonálna liečba, nie je možné používať hormonálnu antikoncepciu, pretože kombinácia dvoch hormonálnych terapií sa neodporúča buď z dôvodu akumulácie metabolických/vaskulárnych rizík, alebo z dôvodu rizika liekových interakcií. Alternatívne možnosti zahŕňajú použitie mechanických antikoncepčných metód, ako sú medené vnútromaternicové telieska (Cu-IUD). Cu IUD však nie sú dostatočné ani pre ženy s metrorágiou alebo dysmenoreou, pretože tieto príznaky zosilňujú. Dodatočná bariérová metóda, ako sú kondómy, je menej účinná antikoncepčná metóda (85 % v porovnaní s 99 % v prípade Cu IUD) a aj v prípade, že by boli doplnené pravidelnými tehotenskými testami, tieto opatrenia by nezabránili vystaveniu v dôsledku dlhého polčasu rozpadu 17-OHPC. Tieto opatrenia sa preto nepovažovali za dostatočné na zabránenie expozícii 17-OHPC in utero. Vzhľadom na tieto skutočnosti a vzhľadom na absenciu údajov o účinnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC v indikáciách „juvenilná a klimakterická dysfunkčná metroragia“ a „poruchy spojené s nedostatkom progesterónu (napr. dysmenorea, nepravidelné menštruačné obdobia, predmenštruačný syndróm, mastodýnia)“, „primárna a sekundárna amenorea“ a „umelé cykly v kombinácii s estrogénom“ sú negatívne.

Výbor PRAC celkovo nemohol identifikovať žiadne opatrenia, ktoré by mohli účinne zabrániť vystaveniu 17-OHPC in utero v ktorejkoľvek zo schválených indikácií.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 17-OHPC už nie je priaznivý v žiadnej indikácii. Výbor PRAC preto odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce 17-OHPC.

Na zrušenie pozastavenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh predložila údaje preukazujúce pozitívny pomer prínosu a rizika v určenej populácii pacientov.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát.
- Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o liekoch obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát v súvislosti s rizikom rakoviny u potomkov vystavených hydroxyprogesterónu kaproátu in utero, ako aj dostupné údaje o účinnosti a posúdil ich vplyv na pomer prínosu a rizika týchto liekov.

Zahrňalo to odpovede, ktoré písomne predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výsledky farmakoepidemiologickej štúdie, ktorú uskutočnili Murphy a kol., 2022, údaje, ktoré počas počas preskúmania predložili autori, ako aj názory vyjadrené odbornou skupinou ad hoc.

- Výbor PRAC usúdil, že výsledky tejto farmakoepidemiologickej štúdie naznačujú zvýšené riziko rakoviny u potomkov vystavených hydroxyprogesterónu kaproátu in utero. Toto potenciálne riziko je relevantné vo všetkých terapeutických indikáciách, pri ktorých je možné vystavenie hydroxyprogesterónu kaproátu in utero. Výbor dospel k záveru, že toto riziko je možné, ale nemožno ho potvrdiť vzhľadom na obmedzenia štúdie.
- Výbor PRAC vzal na vedomie možnosť zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík, ale nemohol identifikovať žiadne opatrenia, ktoré by mohli účinne zabrániť vystaveniu hydroxyprogesterónu kaproátu in utero.
- Výbor PRAC vzal tiež na vedomie výsledky štúdie PROLONG a metaanalýz v kontexte dostupných údajov o účinnosti liekov obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát pri prevencii predčasného pôrodu a dospel k záveru, že tieto údaje nepreukázali žiadnu účinnosť. Výbor PRAC ďalej poznamenal, že údaje o účinnosti v iných pôrodných a gynekologických indikáciách, na ktoré je hydroxyprogesterón kaproát povolený, sú obmedzené.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát už nie je priaznivý vo všetkých povolených indikáciách.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce hydroxyprogesterón kaproát.

Podmienka nariadená na zrušenie pozastavenia povolenia (povolení) na uvedenie na trh je uvedená v prílohe III takto: držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) údaje preukazujúce pozitívny pomer prínosu a rizika pre určenú populáciu pacientov.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát nie je priaznivý.

Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce hydroxyprogesterón kaproát.

Na zrušenie pozastavenia liekov obsahujúcich hydroxyprogesterón kaproát držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) údaje preukazujúce pozitívny pomer prínosu a rizika v určenej populácii pacientov.