

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Novembra 2021 je bila v literaturi objavljena farmakoepidemiološka študija avtorjev Murphy idr.<sup>1</sup>, ki je pokazala, da je lahko izpostavljenost hidroksiprogesteron kaproatu (17-OHPC) v maternici povezana z večjim tveganjem za nastanek raka pri potomcih. Poleg tega je bilo leta 2020 objavljeno obsežno multicentrično, dvojno slepo, randomizirano nadzorovano preskušanje, ki so ga izvedli Blackwell idr.<sup>2</sup>, v katerem so ugotovili, da 17-OHPC nima nobenih koristi v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponavljajočega se grozečega prezgodnjega poroda pri enoplodnih nosečnostih.

5. maja 2023 je Francija (agencija ANSM) na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 16. maja 2024 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

17  $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) je sintetična oblika (ester) naravno prisotnega hidroksiprogesterona. Je derivat, pridobljen z esterifikacijo s heksanojsko (kaprojsko) kislino na položaju C17 $\alpha$ .

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke za zdravila, ki vsebujejo 17-OHPC, glede tveganja za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC, in razpoložljive podatke o učinkovitosti, ki se nanašajo na indikacije, odobrene v EU. Odbor PRAC je ocenil njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi navedenih zdravil. To je vključevalo odgovore, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili v pisni obliki, podatke, ki so jih med pregledom predložili avtorji Murphy idr. iz leta 2022, ter stališča ad hoc strokovne skupine (AHEG).

Kar zadeva varnost, je edina pomembna študija v literaturi, s katero so proučevali tveganje za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC, študija, ki so jo izvedli Murphy idr. leta 2022. Ta študija je zelo velika kohortna študija na podlagi zbirke podatkov, povezana z registrom raka, pri kateri je dolgotrajno in medgeneracijsko spremljanje pokazalo statistično pomembno dvakratno povečanje tveganja za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC. Kljub majhnemu številu primerov in morebitnim preostalim nenadzorovanim motečim dejavnikom je odbor PRAC menil, da obstaja potencialno tveganje za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC.

Kljub pomanjkanju ugotovljenih verjetnih mehanizmov, na katerih temelji to potencialno tveganje, je odbor PRAC menil, da je tveganje možno. Poleg tega je bila večina študijske populacije izpostavljena v prvem trimesečju nosečnosti. Kljub temu tveganja za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC, ni mogoče izključiti niti pri izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju. Zato je to potencialno tveganje pomembno za vse terapevtske indikacije, pri katerih je možna izpostavljenost 17-OHPC v maternici.

Zaradi različnih farmakoloških lastnosti 17-OHPC v primerjavi s progesteronom in drugimi progestogeni ter glede na rezultate študije tveganja ni mogoče ekstrapolirati na progesteron.

<sup>1</sup> Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17 $\alpha$ -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

<sup>2</sup> 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

Kar zadeva učinkovitost, je odbor PRAC upošteval rezultate preskušanj avtorjev Meis idr. iz leta 2003<sup>3</sup> in Blackwell idr. iz leta 2020 (študija PROLONG) ter metaanaliz v okviru razpoložljivih podatkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, ki se nanašajo na indikacijo preprečevanja prezgodnjega poroda. Rezultati študije PROLONG so pokazali odsotnost učinkovitosti 17-OHPC pri ženskah z anamnezo prezgodnjega poroda enega ploda v primerjavi s placebom pri zmanjševanju prezgodnjega poroda in neonatalnih zapletov pri ženskah s predhodnim prezgodnjim porodom. Pri drugih podpopulacijah, pri katerih obstaja tveganje za prezgodnji porod, so nedavne metaanalize (Stewart idr., 2021<sup>4</sup>; Care idr., 2022<sup>5</sup>) pokazale, da ne glede na dejavnike tveganja, povezane s prezgodnjim porodom, 17-OHPC ni učinkovit. Poleg tega je odbor PRAC ugotovil, da so podatki o učinkovitosti pri drugih porodniških in ginekoloških indikacijah, za katere je 17-OHPC odobren, omejeni.

Odbor PRAC je proučil možne ukrepe za zmanjšanje potencialnega tveganja za nastanek raka pri potomcih, ki so bili v maternici izpostavljeni 17-OHPC, z izogibanjem izpostavljenosti 17-OHPC v maternici. Ta razprava je temeljila na naslednjih premislekih: 1) med nosečnostjo sta bila dokazana prenos 17-OHPC prek placente in izpostavljenost ploda 17-OHPC, 2) 17-OHPC prečka človeško placento, zdravilo pa je mogoče zaznati v krvi matere in ploda vsaj 44 dni po zadnjem injiciranju, 3) končna razpolovna doba 17-OHPC je pri nenosečih ženskah približno 8 dni, pri nosečnicah pa se podaljša na do 16 dni ( $\pm 6$  dni). Zato se je izpostavljenosti 17-OHPC v maternici mogoče izogniti le, če se lahko zdravljenje prekine dovolj zgodaj pred nosečnostjo. Ker se 17-OHPC daje med nosečnostjo pri porodniških indikacijah, so ocenili, da pri takih indikacijah ni mogoče zmanjšati potencialnega tveganja za nastanek raka pri potomcih.

Pri indikaciji „tveganje za prezgodnji porod, povezano s hipermotilnostjo maternice“ je odbor PRAC menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, negativno glede na potencialno tveganje za nastanek raka pri potomcih, izpostavljenih v maternici, ob upoštevanju dokazov iz nedavnih, zgoraj navedenih podatkov o učinkovitosti.

Kar zadeva druge porodniške indikacije, je odbor glede na potencialno tveganje za nastanek raka pri potomcih, izpostavljenih v maternici, ki ga je mogoče zmanjšati le z izogibanjem izpostavljenosti med nosečnostjo, skupaj z omejenim številom študij učinkovitosti, ki imajo vse metodološke težave pri indikacijah „ponavljajočih se in grozečih splavov zaradi pomanjkanja rumenega telesca“, „grožnja splava, ponavljajoči se splavi“, in glede na pomanjkanje podatkov o učinkovitosti pri indikaciji „zaščita nosečnosti v primeru kirurškega posega“ menil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri teh indikacijah negativno.

Pri indikacijah „lutealna insuficienca“ in „sterilnost zaradi okvare lutealne faze“ se 17-OHPC uporablja v okviru zdravljenja z oploditvijo in vitro v podporo lutealni fazi za lažjo implantacijo zarodkov in nadaljevanju nosečnosti v prvem trimesečju. Prva injekcija 17-OHPC se da na 16. dan menstrualnega cikla, injekcije pa se lahko dajejo enkrat do dvakrat na teden, običajno do dvanajstega tedna nosečnosti. Zato je potencialno tveganje za nastanek raka pri potomcih, izpostavljenih v maternici, pri teh indikacijah pomembno, saj se dajanje 17-OHPC lahko pričakuje v prvih mesecih nosečnosti. Skupina AHEG je menila, da se lahko uporaba pri tej populaciji omeji na čas do pozitivnega testa nosečnosti. Glede na dolgo razpolovno dobo 17-OHPC in dejstvo, da je 17-OHPC prisoten v krvnem obtoku ploda do 44 dni po zadnjem injiciranju, tudi prekinitev zdravljenja s 17-OHPC ob pozitivnem testu nosečnosti ne bi preprečila embriofetalne izpostavljenosti. Ob upoštevanju navedenega in omejenih podatkov o učinkovitosti je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

vsebujejo 17-OHPC, za indikacije „lutealna insuficienca“ in „sterilnosti zaradi okvare lutealne faze“ negativno.

Pri ginekoloških indikacijah „juvenilna in klimakterična disfunkcionalna metroragija“, „bolezni, povezane s pomanjkanjem progesterona (npr. dismenoreja, neredne menstruacije, predmenstrualni sindrom, mastodinija)“, „primarna in sekundarna amenoreja“ in „umetni cikli v kombinaciji z estrogenom“ je namen dajanja 17-OHPC posnemati lutealno fazo pri ženskah z motnjami cikla. Injiciranje 17-OHPC se izvede na 16. dan ali med 18. in 20. dnevom menstrualnega cikla. Odbor PRAC je upošteval stališče skupine AHEG, da je pričakovana izpostavljenost 17-OHPC med nosečnostjo pri takih indikacijah zelo nizka, saj pri bolnicah, ki se zdravijo s 17-OHPC, ni verjetno, da bi prišlo do nenačrtovane nosečnosti. Vendar so ženske pri indikacijah metroragije in dismenoreje v rodni dobi. Pri indikacijah amenoreje in umetnih ciklov nosečnosti pri teh ženskah ni mogoče izključiti, saj je nosečnost cilj zdravljenja ali pa se amenoreja učinkovito popravi, kar omogoča zanositev. Zato je odbor PRAC menil, da pri teh indikacijah lahko pride do uporabe 17-OHPC med nosečnostjo ali v tesni časovni povezavi z njo. Dejansko je možna nosečnost v dneh po uporabi 17-OHPC v drugem delu cikla. Glede na dolgo razpolovno dobo 17-OHPC in dejstvo, da je 17-OHPC prisoten v krvnem obtoku ploda do 44 dni po zadnjem injiciranju, lahko embriofetalna izpostavljenost traja vsaj en mesec po dajanju 17-OHPC, dokler se zdravilo popolnoma ne izloči. Odbor PRAC je razpravljal tudi o možnosti preprečevanja nosečnosti med zdravljenjem. Ker je 17-OHPC hormonsko zdravljenje, hormonske kontracepcije ni mogoče uporabljati, saj kombinacija dveh hormonskih zdravil zaradi kopičenja presnovnih/žilnih tveganj ali zaradi tveganja za medsebojno delovanje zdravil ni priporočljiva. Alternativne možnosti vključujejo uporabo mehanskih kontracepcijskih metod, kot so maternični vložki z bakrom. Vendar pa maternični vložki z bakrom niso primerni za ženske z metroragijo ali dismenorejo, saj te simptome okrepijo. Dodatna pregradna metoda, kot so kondomi, je manj učinkovita kontracepcijska metoda (85 % v primerjavi z 99 % z uporabo materničnega vložka z bakrom), in tudi če bi jo dopolnjevali z rednimi testi nosečnosti, ti ukrepi zaradi dolge razpolovne dobe 17-OHPC ne bi preprečili izpostavljenosti. Zato ti ukrepi niso bili ocenjeni kot zadostni za preprečevanje izpostavljenosti 17-OHPC v maternici. Odbor je ob upoštevanju navedenega in ob pomanjkanju podatkov o učinkovitosti menil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri indikacijah „juvenilna in klimakterična disfunkcionalna metroragija“ ter „bolezni, povezane s pomanjkanjem progesterona (npr. dismenoreja, neredne menstruacije, predmenstrualni sindrom, mastodinija)“, „primarna in sekundarna amenoreja“ ter „umetni cikli v kombinaciji z estrogenom“ negativna.

Odbor PRAC na splošno pri nobeni od odobrenih indikacij ni mogel določiti nobenih ukrepov, s katerimi bi lahko učinkovito preprečili izpostavljenost 17-OHPC v maternici.

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri nobeni indikaciji ni več ugodno. Posledično je priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo 17-OHPC.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložiti podatke, ki dokazujejo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri določeni populaciji bolnic.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz farmakovigilancijskih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, ki so na voljo za zdravila, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, v zvezi s tveganjem za nastanek raka pri potomcih, izpostavljenih hidroksiprogesteron kaproat;

kaproatu v maternici, in razpoložljive podatke o učinkovitosti, ter ocenil njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, rezultate farmakoepidemiološke študije, ki so jo leta 2022 izvedli Murphy idr., podatke, ki so jih med pregledom predložili njegovi avtorji, in stališča, ki jih je izrazila ad hoc strokovna skupina;

- odbor PRAC je menil, da rezultati te farmakoepidemiološke študije kažejo na povečano tveganje za nastanek raka pri potomcih, izpostavljenih hidroksiprogesteron kaproatu v maternici. To potencialno tveganje je pomembno za vse terapevtske indikacije, pri katerih je možna izpostavljenost hidroksiprogesteron kaproatu v maternici. Odbor je zaključil, da je to tveganje možno, vendar ga zaradi omejitev študije ni mogoče potrditi;
- odbor PRAC je proučil možnost uvedbe ukrepov za zmanjšanje tveganja, vendar ni mogel določiti nobenih ukrepov, s katerimi bi lahko učinkovito preprečili izpostavljenost hidroksiprogesteron kaproatu v maternici;
- poleg tega je odbor PRAC proučil rezultate študije PROLONG in metaanaliz v okviru razpoložljivih podatkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, pri preprečevanju prezgodnjega poroda ter zaključil, da niso dokazali učinkovitosti. Ugotovil je tudi, da so podatki o učinkovitosti pri drugih porodniških in ginekoloških indikacijah, za katere je hidroksiprogesteron kaproat odobren, omejeni.

Posledično je odbor menil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, pri nobeni od odobrenih indikacijah ni več ugodno.

Zato je v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat.

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravili je določen v Prilogi III, kot sledi: imetnik(i) dovoljenja za promet z zdravilom mora(jo) predložiti podatke, ki dokazujejo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri določeni populaciji bolnic.

### **Stališče skupine CMDh**

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

### **Splošni zaključek**

Skupina CMDh zato meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, ni ugodno.

Zato skupina CMDh v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat.

Za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, mora(jo) imetnik(i) dovoljenja za promet z zdravilom predložiti podatke, ki dokazujejo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri določeni populaciji bolnic.