

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

I november 2021 publicerades en farmakoepidemiologisk studie av Murphy m.fl.¹, som visade att exponering för hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) i livmodern kan vara förknippat med en högre risk för cancer hos foster/barn till behandlade kvinnor. Dessutom publicerades en stor dubbelblind, randomiserad kontrollerad multicenterstudie som genomfördes av Blackwell m.fl.² år 2020, där man drog slutsatsen att 17-OHPC inte har några fördelar jämfört med placebo när det gäller att förhindra återkommande födselvärkar i förtid vid graviditeter med ett foster.

Den 5 maj 2023 inledde Frankrike (ANSM) ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG med anledning av säkerhetsdata och uppmanade PRAC att bedöma hur ovanstående farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 16 maj 2024, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

17 α -hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) är en syntetisk form (en ester) av naturligt förekommande hydroxiprogesteron. Det är ett derivat som erhålls genom esterbildning med en hexansyra (kapronsyra) vid C17 α -positionen.

PRAC granskade samtliga tillgängliga data för 17-OHPC-innehållande läkemedel vad gäller risken för cancer hos avkomma som exponerats för 17-OHPC i livmodern samt de tillgängliga effektdata som är relevanta för de indikationer som är godkända i EU. PRAC bedömde deras inverkan på nytta/riskförhållandet för dessa läkemedel. I detta ingick skriftliga svar från innehavarna av godkännande för försäljning, data som lämnats in under granskningen av Murphy m.fl. år 2022 samt synpunkter från en ad hoc-expertgrupp.

Vad gäller säkerheten finns det endast en relevant studie i litteraturen som undersöker risken för cancer hos avkomma som exponerats för 17-OHPC i livmodern, nämligen den studie som genomfördes 2022 av Murphy m.fl. Det rör sig om en mycket stor databaskohortstudie som är kopplad till ett cancerregister, med en lång och generationsöverskridande uppföljning som visar en statistiskt signifikant tvåfaldig ökning av risken för cancer hos avkomma som exponerats för 17-OHPC i livmodern. Trots det låga antalet fall och eventuella återstående störfaktorer som inte kontrollerats, fann PRAC att cancer hos avkomma på grund av exponering för 17-OHPC i livmodern utgör en potentiell risk.

Ingen mekanism har visserligen identifierats som trolig förklaring till denna potentiella risk, men PRAC ansåg ändå att risk kan föreligga. Vidare exponerades merparten av studiepopulationen under graviditetens första trimester. Risken för cancer hos avkomma som exponerats för 17-OHPC i livmodern kan dock inte uteslutas även när exponeringen sker under den andra eller tredje trimestern. Därför är denna potentiella risk relevant för alla terapeutiska indikationer där exponering för 17-OHPC i livmodern är möjlig.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., m.fl. 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., m.fl. 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.

Med tanke på att de farmakologiska egenskaperna skiljer sig åt mellan 17-OHPC, progesteron och andra progestogener, och mot bakgrund av studieresultaten, kan risken inte extrapoleras till progesteron.

Vad gäller effekten beaktade PRAC resultaten av de prövningar som Meis m.fl. utförde 2003³ och som Blackwell m.fl. utförde 2020 (PROLONG-studien) och metaanalyser avseende tillgängliga effektdata om 17-OHPC-innehållande läkemedel som är relevanta för indikationen förebyggande av för tidig förlossning. Resultaten av förlängningsstudien visade att 17-OHPC saknade effekt hos kvinnor med en historia av förtidsbörd vid enbarnsgraviditeter jämfört med placebo när det gäller att minska förtidsbörd och neonatala komplikationer. I andra underpopulationer med risk för förtidsbörd visade nyligen genomförda metaanalyser (Stewart m.fl., 2021⁴; Care m.fl., 2022⁵) att 17-OHPC saknar effekt oavsett riskfaktorer för förtidsbörd. PRAC noterade vidare att det finns begränsade uppgifter om effekt vid andra obstetriska och gynekologiska indikationer för vilka 17-OHPC är godkänt.

PRAC övervägde möjliga åtgärder för att minimera den potentiella cancerrisken hos avkomma som exponerats för 17-OHPC i livmodern, genom att undvika exponering för 17-OHPC i livmodern. Denna diskussion kretsade kring följande aspekter: 1) Under graviditet har placentatransport av och fosterexponering för 17-OHPC påvisats, 2) 17-OHPC passerar den mänskliga placentan, och ämnet är detekterbart både i moderns och fostrets blod i minst 44 dagar efter den sista injektionen, 3) den terminala halveringstiden för 17-OHPC rapporteras vara cirka 8 dagar för icke-gravida kvinnor och upp till 16 dagar ($\pm$ 6 dagar) hos gravida kvinnor. Därför kan exponering för 17-OHPC i livmodern endast undvikas genom att avbryta behandlingen i tillräckligt god tid före graviditet. Eftersom 17-OHPC administreras under graviditet vid obstetriska indikationer ansågs det inte vara möjligt att minimera den potentiella risken för cancer hos avkomma vid sådana indikationer.

Vid indikationen "risk för för tidig förlossning i samband med uterin hypermotilitet" ansåg PRAC att nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel är negativt med tanke på den potentiella risken för cancer hos avkomma som exponerats för ämnet i livmodern, med hänsyn till de nyligen framlagda beläggna rörande effektdata som angetts ovan.

När det gäller de övriga obstetriska indikationerna ansåg kommittén att nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel är negativt vid dessa indikationer, med tanke på den potentiella risken för cancer hos avkomma som exponeras i livmodern och på att denna risk endast kan minimeras genom att exponering undviks under graviditeten. Vid bedömningen konstaterades också att antalet effektstudier är begränsat och att alla dessa studier har metodologiska problem vid indikationerna "stadigvarande och nära förestående abort på grund av gulkroppsbrist", "risk för missfall, återkommande missfall" och avsaknaden av effektdata för indikationen "skydd av graviditet vid kirurgi".

Vid indikationen "lutealinsufficiens" och "sterilitet på grund av en lutealfasdefekt" används 17-OHPC i samband med in vitro-fertilisering som lutealfasstöd för att underlätta implantation av embryon (ett eller flera) och bibehållen graviditet under den första trimestern. Den första injektionen av 17-OHPC görs dag 16 i menstruationscykeln och läkemedlet kan injiceras en till två gånger i veckan, vanligtvis fram till den tolfte graviditetsveckan. Därför är potentiell risk för cancer hos avkomma som exponeras i livmodern relevant vid dessa indikationer, med tanke på att administrering av 17-OHPC kan förväntas under graviditetens första månader. Ad hoc-expertgruppen ansåg att användningen hos denna

³Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., m.fl. 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., m.fl. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:1183–1194

⁵ Care A., Nevitt S.J., Medley N., m.fl. 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

population kan begränsas till perioden fram till dess att ett positivt graviditetstest erhålls. Med tanke på den långa halveringstiden för 17-OHPC och på att 17-OHPC finns kvar i fostrets blod i upp till 44 dagar efter den sista injektionen undviks dock inte embryofetal exponering även om behandlingen med 17-OHPC avbryts när ett positivt graviditetstest konstateras. Med hänsyn till detta och med tanke på de begränsade effektuppgifterna fann kommittén att nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel är negativt vid indikationerna "lutealinsufficiens" och "sterilitet till följd av en lutealfasdefekt".

Vid de gynekologiska indikationerna "juvenil och klimakterierelaterad dysfunktionell metrorragi", "störningar förknippade med progesteronbrist (t.ex. dysmenorré, oregelbundna menstruationsperioder, premenstruellt syndrom, mastodyni)", "primär och sekundär amenorré" och "artificiella cykler i kombination med ett östrogen", syftar 17-OHPC till att imitera den luteala fasen hos kvinnor med cykelstörningar. 17-OHPC injiceras antingen dag 16 eller mellan dag 18 och dag 20 i menstruationscykeln. PRAC noterade ad hoc-expertgruppens uppfattning att exponeringen för 17-OHPC under graviditet när det används vid sådana indikationer förväntas vara mycket låg eftersom oavsiktliga graviditeter sannolikt inte inträffar hos patienter som behandlas med 17-OHPC. Indikationerna metrorragi och dysmenorré innebär dock att dessa kvinnor är i barnafödande ålder. När det gäller indikationerna för amenorré och artificiella cykler kan graviditet inte uteslutas hos dessa kvinnor, eftersom graviditet antingen kan vara målet med behandlingen eller göras möjlig genom att behandlingen effektivt korrigerar amenorré. Därför fann PRAC att administrering av 17-OHPC kan förekomma under eller i nära tidsmässigt samband med graviditet vid dessa indikationer. En graviditet är således möjlig under dagarna efter administrering av 17-OHPC under den andra delen av cykeln. Med tanke på den långa halveringstiden för 17-OHPC och att ämnet förekommer i fostrets blodcirkulation i upp till 44 dagar efter den sista injektionen, kan embryofetal exponering pågå i minst en månad efter 17-OHPC-administreringen. PRAC diskuterade också möjligheten att undvika graviditet under behandlingen. Eftersom 17-OHPC är en hormonbehandling är det inte möjligt att använda hormonella preventivmedel eftersom hormonbehandlingar inte bör kombineras på grund av ackumuleringen av metaboliska/vaskulära risker och risken för läkemedelsinteraktioner. Andra alternativ kan vara mekaniska preventivmedel, såsom kopparspiral. Kopparspiral är dock inte heller en lämplig metod för kvinnor med metrorragi eller dysmenorré, eftersom den förvärrar symtomen. Användning av kondom är en annan barriärmetod, men denna är inte lika säker (85 procent jämfört med 99 procent för kopparspiral) och även om detta kompletteras med regelbundna graviditetstester skulle dessa åtgärder inte förhindra exponering till följd av den långa halveringstiden för 17-OHPC. Dessa åtgärder ansågs därför inte tillräckliga för att förhindra 17-OHPC-exponering i livmodern. Med beaktande av detta och med tanke på avsaknaden av effektdata ansåg kommittén att nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel är negativt vid indikationerna "juvenil och klimakterierelaterad dysfunktionell metrorragi" och "störningar förknippade med progesteronbrist (t.ex. dysmenorré, oregelbundna menstruationsperioder, premenstruellt syndrom, mastodyni)", "primär och sekundär amenorré" och "artificiella cykler i kombination med ett östrogen".

Totalt sett kunde inte PRAC identifiera några åtgärder som effektivt skulle förhindra exponering för 17-OHPC i livmodern vid någon av de godkända indikationerna.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för 17-OHPC-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt vid några indikationer. Följaktligen rekommenderade PRAC ett tillfälligt återkallande av godkännandena för försäljning för 17-OHPC-innehållande läkemedel.

För att det tillfälliga återkallandet ska upphöra måste innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla uppgifter som visar på ett positivt nytta-riskförhållande inom en definierad patientpopulation.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG med anledning av säkerhetsdata om läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat.
- PRAC granskade samtliga tillgängliga data för läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat med avseende på cancerrisken hos avkomma som exponerats för hydroxiprogesteronkaproat i livmodern, liksom tillgängliga effektdata, och bedömde hur de påverkar nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel. I detta ingick skriftliga svar från innehavarna av godkännande för försäljning, resultaten av en farmakoepidemiologisk studie från 2022 av Murphy m.fl., data som lämnats in under granskning av dess författare samt synpunkter från en ad hoc-expertgrupp.
- PRAC ansåg att resultaten av denna farmakoepidemiologiska studie tyder på en ökad risk för cancer hos avkomma som exponeras för hydroxiprogesteronkaproat i livmodern. Denna potentiella risk gäller för alla terapeutiska indikationer där exponering för hydroxiprogesteronkaproat i livmodern kan ske. Kommittén drog slutsatsen att denna risk kan finnas men inte kan bekräftas på grund av begränsningar i studierna.
- PRAC övervägde möjligheten att genomföra riskminimeringsåtgärder, men kunde inte identifiera några åtgärder som effektivt skulle förhindra exponering för hydroxiprogesteronkaproat i livmodern.
- Dessutom beaktade PRAC resultaten av PROLONG-studien och metaanalyser avseende tillgängliga data om effektiviteten hos läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat när det gäller att förebygga för tidig förlossning, och drog slutsatsen att dessa data inte visade på någon effekt. Vidare noterade PRAC att data om effekt är begränsade vid andra obstetriska och gynekologiska indikationer för vilka hydroxiprogesteronkaproat är godkänt.

Kommittén ansåg därför att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat inte längre är gynnsamt för någon av de godkända indikationerna.

Kommittén rekommenderade följaktligen, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, ett tillfälligt återkallande av godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat.

Villkoret för att upphäva det tillfälliga återkallandet av godkännandena för försäljning anges i bilaga III och formuleras på följande sätt: innehavarna av godkännande för försäljning ska tillhandahålla uppgifter som visar på ett positivt nytta-riskförhållande inom en definierad patientpopulation.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat inte är gynnsamt.

CMD(h) rekommenderar därför, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, ett tillfälligt återkallande av godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat.

För att återkallandet av godkännandena för läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat ska upphävas måste innehavaren eller innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla uppgifter som visar på ett positivt nytta-riskförhållande inom en definierad patientpopulation.