



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. června 2024
EMA/298147/2024

Prodej léčivých přípravků s hydroxyprogesteron kaproátem v EU má být pozastaven

Z přehledu studií vyplývají možné obavy ohledně bezpečnosti, přičemž nebyl zjištěn žádný účinek na prevenci předčasných porodů

Dne 26. června 2024 schválila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)¹ doporučení Farmakovigilančního výboru Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) pro posuzování rizik (výboru PRAC) k pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících 17-hydroxyprogesteron kaproát (17-OHPC) v Evropské unii (EU). Výbor PRAC dospěl k závěru, že existuje možné, i když nepotvrzené riziko vzniku nádorového onemocnění u osob vystavených působení 17-OHPC v děloze. Kromě toho byly při přezkumu zohledněny nové studie, které ukázaly, že 17-OHPC není účinný v prevenci předčasných porodů, přičemž zároveň je k dispozici jen omezené množství údajů o jeho účinnosti v rámci jiných povolených použití.

V některých zemích EU jsou léčivé přípravky obsahující 17-OHPC povoleny ve formě injekce k prevenci potratu nebo předčasného porodu u těhotných žen. Jsou rovněž povoleny k léčbě různých gynekologických poruch a poruch plodnosti, včetně poruch způsobených nedostatkem hormonu zvaného progesteron.

Výbor PRAC provedl přezkum výsledků rozsáhlé populační studie², která se zabývala rizikem vzniku nádorového onemocnění u osob, jež byly vystaveny působení 17-OHPC v děloze, a to po dobu přibližně 50 let od jejich narození. Z údajů studie vyplývá, že u těchto osob může být zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění ve srovnání s osobami, které nebyly vystaveny působení těchto léčivých přípravků. Výbor PRAC však poukázal na to, že počet případů nádorového onemocnění ve studii byl nízký a že studie vykazuje některá omezení, například omezené informace o rizikových faktorech vzniku nádorového onemocnění. Výbor proto dospěl k závěru, že riziko vzniku nádorového onemocnění u osob vystavených působení 17-OHPC v děloze je možné, ale vzhledem k nejistotám jej nelze potvrdit.

Výbor PRAC ve svém přezkumu rovněž posuzoval údaje o účinnosti léčivých přípravků s obsahem 17-OHPC v rámci jejich povolených použití, včetně výsledků studie³, která zjišťovala, jak dobře zabraňují předčasným porodům. Ze studie, které se zúčastnilo více než 1 700 těhotných žen s anamnézou

¹ Skupina CMDh je subjekt zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

² Murphy CC, et al. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):132.e1-132.e14 doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035.

³ Blackwell, SC, 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 Jan;37(2):127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.



předčasného porodu, vyplynulo, že 17-OHPC není v prevenci opakovaných předčasných porodů nebo zdravotních komplikací způsobených předčasným porodem u novorozenců účinnější než placebo (fiktivní léčba). Výbor rovněž přezkoumal dvě publikované metaanalýzy^{4,5} (kombinované analýzy více studií), které potvrdily, že v prevenci předčasného porodu 17-OHPC není účinný. U ostatních povolených použití 17-OHPC dospěl výbor PRAC k závěru, že existují omezené důkazy o účinnosti. V průběhu přezkumu byly rovněž získány podněty od odborníků v oblasti porodnictví, gynekologie a léčby neplodnosti a od zástupců pacientů.

Vzhledem k obavám z možného rizika vzniku nádorového onemocnění u osob vystavených působení 17-OHPC v děloze a vzhledem k údajům o účinnosti 17-OHPC v rámci povolených použití dospěl výbor PRAC k závěru, že přínosy 17-OHPC v kterémkoli povoleném použití nepřevažují nad jeho riziky. Výbor proto doporučil pozastavit registrace těchto léčivých přípravků. K dispozici jsou alternativní možnosti léčby.

V návaznosti na přijetí doporučení výboru PRAC koordinační skupinou CMDh budou registrace léčivých přípravků s obsahem 17-OHPC pozastaveny ve všech členských státech, kde jsou tyto přípravky registrovány.

Informace pro pacienty

- Agentura EMA doporučuje stažení léčivých přípravků obsahujících 17-hydroxyprogesteron kaproát (17-OHPC) z trhu EU. V některých zemích EU byly tyto léčivé přípravky registrovány k prevenci potratů nebo předčasných porodů u těhotných žen a k léčbě některých gynekologických poruch a poruch plodnosti.
- Výbor pro posuzování rizik agentury EMA (PRAC) zjistil, že u osob, které byly vystaveny působení 17-OHPC v děloze, existuje možné zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění, ačkoli počet případů je stále nízký. Výbor dospěl k závěru, že toto zvýšené riziko je možné, ale nelze jej potvrdit.
- Z přezkumu rovněž vyplynulo, že léčivé přípravky obsahující 17-OHPC nejsou účinné v prevenci předčasného porodu u těhotných žen. Kromě toho byly k dispozici jen omezené údaje o účinnosti léčivých přípravků obsahujících 17-OHPC v rámci jiných povolených použití.
- Vzhledem k údajům o účinnosti 17-OHPC v rámci povolených použití a k obavám z možného rizika vzniku nádorového onemocnění u osob, které byly tomuto léčivému přípravku vystaveny v děloze, doporučuje agentura stažení těchto léčivých přípravků z trhu v EU.
- K dispozici jsou jiné možnosti léčby. Pokud užíváte léčivý přípravek obsahující 17-OHPC, váš lékař s vámi probere přechod na vhodnou alternativu.
- Výsledek tohoto přezkumu nemá vliv na používání progesteronu, jehož působení se liší od 17-OHPC.

⁴ Stewart LA, 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. *Lancet* 2021;397:1183-94 doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.

⁵ Care A, Nevitt S J, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, 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.

- Pokud máte dotazy týkající se vaší léčby v minulosti nebo současné léčby, obraťte se na svého lékaře.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Výbor pro posuzování rizik agentury EMA (PRAC) doporučuje pozastavit v EU prodej léčivých přípravků obsahujících 17-hydroxyprogesteron-kaproát (17-OHPC), protože celkový poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků už není považován za příznivý.
- Výsledky rozsáhlé epidemiologické studie naznačují možné zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění u osob vystavených působení 17-OHPC v děloze ve srovnání s osobami, které tomuto léčivému přípravku vystaveny nebyly (upravený poměr rizik 1,99 [95% interval spolehlivosti 1,31, 3,02]). Z údajů vyplývá, že v absolutním vyjádření je odhadovaný výskyt nádorového onemocnění u osob exponovaných v děloze nízký (méně než 25/100 000 osob/rok). Studie má svá omezení a možné riziko nelze potvrdit.
- Pokud jde o účinnost, údaje z multicentrické dvojité zaslepené randomizované kontrolované studie prokázaly nedostatečnou účinnost 17-OHPC v prevenci předčasného porodu. Údaje o účinnosti v jiných indikacích v porodnictví, gynekologii a léčbě neplodnosti, které jsou v EU povoleny, jsou omezené.
- Zdravotníci by už neměli předepisovat ani vydávat léčivé přípravky obsahující 17-OHPC a měli by pro veškeré indikace zvažovat vhodné alternativy.
- Výsledek tohoto přezkumu nemá vliv na používání progesteronu, jehož působení se liší od 17-OHPC.
- Příslušným zdravotnickým pracovníkům bude včas rozeslán informační dopis, který bude zveřejněn na [vyhrazené stránce](#) na internetových stránkách agentury EMA.

Další informace o léčivém přípravku

17-hydroxyprogesteron kaproát (17-OHPC) je syntetická forma hydroxyprogesteronu, který se přirozeně vyskytuje v těle a vytváří se z progesteronu. Progesteron se podílí na přípravě endometria (děložní sliznice) na těhotenství a na jeho udržování během těhotenství. Předpokládá se, že 17-OHPC se váže na receptory (cíle) na buňkách, na které obvykle cílí progesteron. To mělo snižovat riziko potratu nebo předčasného porodu u těhotných žen a pomáhat při léčbě některých případů neplodnosti a gynekologických poruch souvisejících s nedostatkem progesteronu. 17-OHPC má jiné farmakologické vlastnosti než progesteron.

17-OHPC je dodáván ve formě injekčního roztoku. V EU je v současné době tento léčivý přípravek registrován v Rakousku, ve Francii a v Itálii pod obchodními názvy Proluton Depot, Progesterone Retard Pharon a Lentogest.

Další informace o přezkumu

Přezkum 17-OHPC byl zahájen na žádost Francie podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Vzhledem k tomu, že všechny léčivé přípravky obsahující 17-OHPC jsou registrovány na vnitrostátní úrovni, byla doporučení výboru PRAC předána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala své stanovisko.

Jelikož stanovisko skupiny CMDh bylo přijato na základě konsenzu, bude přímo provedeno členskými státy, v nichž jsou tyto léčivé přípravky registrovány, a to podle dohodnutého harmonogramu.