



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. juni 2024
EMA/298147/2024

Lægemidler med hydroxyprogesteroncaproat, der skal suspenderes fra EU-markedet

Gennemgang af studier giver anledning til mulige sikkerhedsmæssige betænkeligheder og viser ingen effekt med hensyn til at forebygge for tidlig fødsel

Den 26. juni 2024 tilsluttede CMDh¹ sig anbefalingen fra EMA's sikkerhedsudvalg, PRAC, om at suspendere markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder 17-hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC), i Den Europæiske Union (EU). En gennemgang foretaget af PRAC konkluderede, at der er en mulig, men ikke bekræftet risiko for kræft hos personer, der eksponeres for 17-OHPC i livmoderen. Gennemgangen omfattede desuden nye studier, der viste, at 17-OHPC ikke er effektivt til at forebygge for tidlig fødsel. Der foreligger også begrænsede data om dets virkning ved andre godkendte anvendelser.

I nogle EU-lande er 17-OHPC-lægemidler godkendt som indsprøjtninger til forebyggelse af abort eller for tidlig fødsel hos gravide kvinder. De er også godkendt til behandling af forskellige gynækologiske sygdomme og fertilitetsproblemer, herunder sygdomme forårsaget af mangel på et hormon kaldet progesteron.

PRAC gennemgik resultaterne af et stort befolkningsbaseret studie,² som så på risikoen for kræft hos personer, der havde været eksponeret for 17-OHPC i livmoderen, i en periode på ca. 50 år fra fødslen. Data fra dette studie tyder på, at disse personer kan have en øget risiko for kræft sammenlignet med dem, der ikke blev eksponeret for lægemidlerne. PRAC bemærkede imidlertid, at der var et lavt antal kræfttilfælde i studiet, og at studiet havde visse begrænsninger, såsom begrænsede oplysninger om risikofaktorer for kræft. Udvalget konkluderede derfor, at risikoen for kræft hos personer, der eksponeres for 17-OHPC i livmoderen, er mulig, men ikke kan bekræftes på grund af usikkerhed.

I sin gennemgang analyserede PRAC også data om virkningen af 17-OHPC-lægemidler ved de godkendte anvendelser, herunder resultaterne af et studie³, der undersøgte, hvor godt de forebyggede for tidlig fødsel. Studiet, der omfattede over 1 700 gravide kvinder, der havde oplevet en for tidlig fødsel, viste, at 17-OHPC ikke er mere effektivt end placebo (en uvirksom behandling) til at forebygge

¹ CMDh er et lægemiddelreguleringsorgan, der repræsenterer EU's medlemsstater samt Island, Liechtenstein og Norge. Det har ansvar for harmonisering af sikkerhedsstandarderne for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer i 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.



tilbagevendende for tidlig fødsel eller medicinske komplikationer som følge af for tidlig fødsel hos nyfødte. Udvalget gennemgik også to offentliggjorte metaanalyser^{4,5} (kombinerede analyser af flere studier), som bekræftede, at 17-OHPC ikke er effektivt til at forebygge for tidlig fødsel. For de øvrige godkendte anvendelser af 17-OHPC konkluderede PRAC, at der kun er begrænset evidens for virkningen. Under gennemgangen blev der også søgt input fra eksperter inden for obstetrik, gynækologi og fertilitetsbehandling og fra patientrepræsentanter.

I lyset af den mulige risiko for kræft hos personer, der eksponeres for 17-OHPC i livmoderen, samt data om effektiviteten af 17-OHPC i de godkendte anvendelser, fandt PRAC, at fordelene ved 17-OHPC ikke opvejer risiciene ved nogen godkendt anvendelse. Udvalget anbefalede derfor, at markedsføringstilladelserne for disse lægemidler suspenderes. Der findes alternative behandlingsmuligheder.

Efter CMDh's vedtagelse af PRAC's anbefaling vil markedsføringstilladelserne for 17-OHPC-lægemidler blive suspenderet i alle de medlemsstater, hvor lægemidlerne er godkendt.

Information til patienter

- EMA anbefaler, at lægemidler, der indeholder 17-hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC), fjernes fra EU-markedet. I nogle EU-lande blev disse lægemidler godkendt til at forebygge abort eller for tidlig fødsel hos gravide kvinder og til behandling af visse gynækologiske sygdomme og fertilitetsproblemer.
- En gennemgang foretaget af EMA's sikkerhedsudvalg, PRAC, fandt, at der er en mulig øget risiko for kræft hos personer, der har været eksponeret for 17-OHPC i livmoderen, selv om antallet af tilfælde fortsat er lavt. Udvalget konkluderede, at denne øgede risiko er mulig, men ikke kan bekræftes.
- Gennemgangen viste også, at lægemidler indeholdende 17-OHPC ikke er effektive til at forhindre for tidlig fødsel hos gravide kvinder. Desuden var der kun begrænsede data om virkningen af 17-OHPC-lægemidler ved andre godkendte anvendelser.
- På baggrund af dataene om virkningen af 17-OHPC ved de godkendte anvendelser samt bekymringen for en mulig risiko for kræft hos personer, der har været eksponeret for lægemidlet i livmoderen, anbefaler agenturet, at disse lægemidler fjernes fra markedet i EU.
- Der findes andre behandlingsmuligheder. Hvis du bruger et lægemiddel, der indeholder 17-OHPC, vil din læge tale med dig om at skifte til et egnet alternativ.
- Resultatet af denne gennemgang påvirker ikke anvendelsen af progesteron, som fungerer på en anden måde end 17-OHPC.
- Hvis du har spørgsmål om din tidligere eller nuværende behandling, kan du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

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.

Information til sundhedspersoner

- EMA's sikkerhedsudvalg, PRAC, har anbefalet suspendering af lægemidler, der indeholder 17-hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) i EU, fordi det overordnede benefit/risk-forhold for disse lægemidler ikke længere anses for positivt.
- Resultaterne af et stort epidemiologisk studie tyder på en mulig øget risiko for kræft hos personer, der eksponeres for 17-OHPC i livmoderen, sammenlignet med dem, der ikke var eksponeret for lægemidlet (justeret HR 1.99 [95 % CI 1.31, 3.02]). I absolutte tal tyder dataene på, at den skønnede forekomst af kræft er lav blandt personer, der eksponeres i livmoderen (under 25/100.000 personår). Studiet har begrænsninger, og den mulige risiko kan ikke bekræftes.
- Med hensyn til virkning har data fra et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret multicenterforsøg vist en manglende virkning af 17-OHPC til forebyggelse af for tidlig fødsel. Der foreligger kun begrænsede data om virkning ved andre obstetriske og gynækologiske indikationer og fertilitetsindikationer, som er godkendt i EU.
- Læger bør ikke længere ordinere eller udlevere 17-OHPC-lægemidler og bør overveje passende alternativer til alle indikationer.
- Resultatet af denne gennemgang påvirker ikke anvendelsen af progesteron, som fungerer på en anden måde end 17-OHPC.
- En direkte meddelelse vil blive adresseret til relevante sundhedspersoner i god tid og offentliggjort på en [særlig side](#) på EMA's websted.

Øvrig information om lægemidlet

17-hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) er en syntetisk form af hydroxyprogesteron, som naturligt forekommer i kroppen og dannes af progesteron. Progesteron medvirker ved forberedelsen af endometriet (livmoderslimhinden) til graviditet og opretholder det under graviditeten. 17-OHPC menes at binde sig til receptorer (mål) på celler, der normalt er mål for progesteron. Dette forventedes at reducere risikoen for abort eller for tidlig fødsel hos gravide kvinder og bidrage til behandling af visse tilfælde af infertilitet og gynækologiske sygdomme som følge af mangel på progesteron. 17-OHPC har farmakologiske egenskaber, der adskiller sig fra progesteron.

17-OHPC fås som injektionsvæske, opløsning. Inden for EU er lægemidlet i øjeblikket godkendt i Østrig, Frankrig og Italien under handelsnavnene Proluton Depot, Progesteron Retard Pharon og Lentogest.

Yderligere oplysninger om proceduren

Gennemgangen af 17-OHPC blev indledt på anmodning af Frankrig i [henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), der har ansvaret for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt anbefalinger. Da lægemidler indeholdende 17-OHPC alle er godkendt på nationalt plan, blev PRAC's anbefalinger overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh), som har vedtaget sin holdning.

Da CMDh's standpunkt er vedtaget enstemmigt, vil foranstaltningerne blive gennemført direkte af de medlemsstater, hvor disse lægemidler er godkendt, i henhold til en aftalt tidsplan.