



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 Ιουνίου 2024
EMA/298147/2024

Αναστολή της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη στην αγορά της ΕΕ

Από την επανεξέταση μελετών προκύπτουν πιθανές ανησυχίες για την ασφάλεια και δεν διαπιστώνεται καμία επίδραση στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού

Στις 26 Ιουνίου 2024, η CMDh¹ ενέκρινε τη σύσταση της επιτροπής ασφάλειας του EMA (PRAC) για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Από την επανεξέταση που διενήργησε η PRAC προέκυψε πιθανός αλλά μη επιβεβαιωμένος κίνδυνος καρκίνου σε άτομα που εκτίθενται στην 17-OHPC εντός της μήτρας. Επιπλέον, κατά την επανεξέταση ελήφθησαν υπόψη οι νέες μελέτες που κατέδειξαν ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματική για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Επίσης, τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά της σε άλλες εγκεκριμένες χρήσεις είναι περιορισμένα.

Σε ορισμένες χώρες της ΕΕ, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 17-OHPC είναι εγκεκριμένα για χορήγηση σε έγκυες γυναίκες σε μορφή ένεσης για την πρόληψη της απώλειας κύησης ή του πρόωρου τοκετού. Έχουν επίσης λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία διαφόρων γυναικολογικών διαταραχών και διαταραχών γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών που προκαλούνται από την έλλειψη μιας ορμόνης που ονομάζεται προγεστερόνη.

Η PRAC επανεξέτασε τα αποτελέσματα μιας μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης,² στο πλαίσιο της οποίας διερευνήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που είχαν εκτεθεί στην 17-OHPC εντός της μήτρας, για περίοδο διάρκειας περίπου 50 ετών από τη γέννησή τους. Τα δεδομένα από τη μελέτη υποδεικνύουν ότι τα εν λόγω άτομα ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν εκτέθηκαν στα φάρμακα. Ωστόσο, η PRAC επισήμανε ότι από τη μελέτη προέκυψε μικρός αριθμός περιστατικών καρκίνου και ότι η μελέτη είχε ορισμένες ελλείψεις, όπως περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που εκτίθενται σε 17-OHPC εντός της μήτρας είναι πιθανός, αλλά δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα λόγω αβεβαιότητας.

¹ Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

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.



Κατά την επανεξέταση, η PRAC έλαβε επίσης υπόψη τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 17-OHPC στις εγκεκριμένες χρήσεις τους, όπως, μεταξύ άλλων, τα αποτελέσματα μιας μελέτης³ σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Στη μελέτη, στην οποία μετείχαν περισσότερες από 1.700 έγκυες γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού, διαπιστώθηκε ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματικότερη από το εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων πρόωρων γεννήσεων ή ιατρικών επιπλοκών οφειλόμενων στην προωρότητα των νεογνών. Η επιτροπή εξέτασε επίσης δύο δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις^{4,5} (συνδυασμένες αναλύσεις πολλαπλών μελετών), οι οποίες επιβεβαίωσαν ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Για τις άλλες εγκεκριμένες χρήσεις της 17-OHPC, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία αποτελεσματικότητας. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, ζητήθηκε επίσης η συμβολή εμπειρογνομόνων από τον τομέα της μαιευτικής, της γυναικολογίας, της θεραπείας υπογονιμότητας, καθώς και εκπροσώπων των ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη την ανησυχία που προκαλεί ο πιθανός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που εκτίθενται στην 17-OHPC εντός της μήτρας, σε συνδυασμό και με τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της 17-OHPC στις εγκεκριμένες χρήσεις της, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη της 17-OHPC δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν για οποιαδήποτε εγκεκριμένη χρήση. Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Διατίθενται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Μετά την έγκριση της σύστασης της PRAC από την CMDh, οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 17-OHPC θα ανασταλούν σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία έχουν εγκριθεί.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Ο EMA εισηγείται την απόσυρση από την αγορά της ΕΕ των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC). Σε ορισμένες χώρες της ΕΕ, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα εγκρίθηκαν για την πρόληψη της απώλειας κύησης ή του πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες και για τη θεραπεία ορισμένων γυναικολογικών διαταραχών και διαταραχών της γονιμότητας.
- Κατά την επανεξέταση από την επιτροπή ασφάλειας του EMA, την PRAC, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε 17-OHPC εντός της μήτρας, αν και ο αριθμός των περιστατικών παραμένει χαμηλός. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος είναι πιθανός αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.
- Από την επανεξέταση προέκυψε επίσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 17-OHPC σε άλλες εγκεκριμένες χρήσεις ήταν περιορισμένα.

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.

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.

- Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της 17-ΟΗΡC στις εγκεκριμένες χρήσεις της, σε συνδυασμό με την ανησυχία σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που εκτέθηκαν στο φάρμακο εντός της μήτρας, ο Οργανισμός εισηγείται την απόσυρση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων από την αγορά της ΕΕ.
- Υπάρχουν άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακο που περιέχει 17-ΟΗΡC, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τη μετάβαση σε μια κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Το αποτέλεσμα αυτής της επανεξέτασης δεν επηρεάζει τη χρήση της προγεστερόνης, η οποία λειτουργεί με διαφορετικό τρόπο από την 17-ΟΗΡC.
- Εάν έχετε απορίες σχετικά με την προηγούμενη ή τρέχουσα θεραπεία σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η επιτροπή ασφάλειας του EMA, PRAC, εισηγήθηκε την αναστολή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-ΟΗΡC) στην ΕΕ, διότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμάκων δεν θεωρείται πλέον θετική.
- Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης δείχνουν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που εκτίθενται σε 17-ΟΗΡC στη μήτρα σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν εκτεθεί στο φάρμακο (προσαρμοσμένη σχέση κινδύνου (HR) 1,99 [ΔΕ 95 % με εύρος τιμών 1,31 - 3,02]). Σε απόλυτους όρους, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μεταξύ των ατόμων που εκτέθηκαν εντός της μήτρας είναι χαμηλή (μικρότερη από 25/100.000 άτομα-έτη). Η μελέτη έχει περιορισμούς και ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.
- Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή κατέδειξαν έλλειψη αποτελεσματικότητας της 17-ΟΗΡC στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Επίσης, τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά της σε άλλες εγκεκριμένες χρήσεις στην ΕΕ, όπως στους τομείς μαιευτικής, γυναικολογίας και γονιμότητας, είναι περιορισμένα.
- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας δεν θα πρέπει πλέον να συνταγογραφούν ή να διαθέτουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 17-ΟΗΡC και θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης κατάλληλων εναλλακτικών θεραπειών.
- Το αποτέλεσμα αυτής της επανεξέτασης δεν επηρεάζει τη χρήση της προγεστερόνης, η οποία λειτουργεί με διαφορετικό τρόπο από την 17-ΟΗΡC.
- Άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας θα αποσταλεί σε εύθετο χρόνο και θα δημοσιευθεί σε [ειδική σελίδα](#) στον δικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-ΟΗΡC) είναι μια συνθετική μορφή της υδροξυπρογεστερόνης, η οποία παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό και σχηματίζεται από την προγεστερόνη. Η προγεστερόνη συμμετέχει στην προετοιμασία του ενδομητρίου (εσωτερικό τοίχωμα της μήτρας) για την κύηση και στη διατήρησή του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η 17-ΟΗΡC θεωρείται ότι προσκολλάται σε υποδοχείς (στόχους) κυττάρων που φυσιολογικά αποτελούν στόχο της προγεστερόνης. Αυτό αναμενόταν να μειώσει τον κίνδυνο απώλειας της κύησης ή πρόωρου τοκετού στις έγκυες γυναίκες και να βοηθήσει στη θεραπεία ορισμένων διαταραχών γονιμότητας και γυναικολογικών διαταραχών που

σχετίζονται με την έλλειψη προγεστερόνης. Η 17-ΟΗΡC έχει διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες από την προγεστερόνη.

Η 17-ΟΗΡC διατίθεται υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος. Εντός της ΕΕ, το φάρμακο είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο στην Αυστρία, τη Γαλλία και την Ιταλία με τις εμπορικές ονομασίες Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlion και Lentogest.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση της 17-ΟΗΡC κινήθηκε κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας, δυνάμει του [άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων. Λόγω του ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 17-ΟΗΡC έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και ενέκρινε τη γνώμη της.

Δεδομένου ότι η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, τα μέτρα θα εφαρμοστούν άμεσα από τα κράτη μέλη στα οποία τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα είναι εγκεκριμένα, βάσει συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.