



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. juuni 2024
EMA/298147/2024

Hüdroksüprogesteroonkaproaatravimid, mille müügiluba ELi turul peatatakse

Uuringute läbivaatamisel tõstatati võimalik ohutusprobleem ja ei leitud toimet enneaegse sünnituse ennetamisel

26. juunil 2024 kiitis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm¹ heaks EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus peatada 17-hüdroksüprogesteroonkaproaatravimite (17-OHPC) müügiload ELis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaatamisel jõeldati, et 17-OHPC-ga emakas kokkupuutunud inimestel esineb võimalik, kuid kinnitamata vähirisk. Lisaks arutati läbivaatamisel uusi uuringuid, mis tõendasid, et 17-OHPC ei ole enneaegse sünnituse ennetamisel efektiivne; samuti on piiratud andmed selle efektiivsuse kohta muudel heakskiidetud näidustustel.

Mõnes ELi riigis on 17-OHPC-ravimid lubatud süstidena, et vältida raseduse katkemist või enneaegset sünnitust rasedatel. Need ravimid on heaks kiidetud ka mitmesuguste günekoloogiliste ja viljakushäirete, sealhulgas progesterooni (teatud hormooni) puudumisest tingitud häirete raviks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi suure populatsioonipõhise uuringu tulemused,² milles vaadeldi vähiriski patsientidel, kes olid kokku puutunud 17-OHPC-ga emakas ligikaudu 50 aasta jooksul alates sünnist. Selle uuringu andmed näitavad, et nendel inimestel võib olla suurem vähirisk võrreldes nendega, kes neid ravimeid ei saanud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis siiski, et uuringus oli vähe vähijuhtumeid ja et uuringul oli mõningaid piiranguid, näiteks piiratud teave vähi riskitegurite kohta. Seetõttu jõeldas komitee, et vähi risk 17-OHPC-ga emakas kokku puutunud inimestel on võimalik, kuid seda ei saa määramatuste tõttu kinnitada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas läbivaatamisel ka andmeid 17-OHPC-ravimite efektiivsuse kohta nende heakskiidetud näidustustel, sealhulgas enneaegse sünnituse ennetamise uuringu³ tulemusi. Uuringus, milles osales üle 1700 raseda ja enneaegse sünnituse anamneesiga naise, leiti, et 17-OHPC ei ole korduva enneaegse sünnituse ega enneaegsusest tingitud meditsiiniliste tüsistuste ennetamisel vastasündinutel efektiivsem kui platseebo (näiv ravim). Komitee vaatas läbi ka

¹ Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on ELi liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ, mis vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud ELis müügiloo riiklike menetluste kaudu.

² Murphy CC, et al. In utero exposure to 17 α -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.



kaks avaldatud metaanalüüsi^{4,5} (mitme uuringu kombineeritud analüüsid), mis kinnitasid, et 17-OHPC ei ole enneaegse sünnituse ennetamisel efektiivne. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas 17-OHPC muude heakskiidetud kasutusviiside kohta, et efektiivsuse kohta on vähe tõendeid. Läbivaatamise käigus küsiti teavet ka sünnitusabi, günekoloogia ja viljakusravi ekspertidelt ning patsientide esindajatelt.

Arvestades muret seoses võimaliku vähiriskiga, mis võib tekkida emakasiseselt 17-OHPC-ga kokkupuutuvatel inimestel, ja andmeid 17-OHPC efektiivsuse kohta heakskiidetud näidustustel, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 17-OHPC kasulikkus mis tahes heakskiidetud näidustusel ei ole suurem kui sellega kaasnevad riskid. Seetõttu soovitas inimravimite komitee nende ravimite müügiload peatada. Saadaval on alternatiivsed ravivõimalused.

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma poolt peatatakse 17-OHPC-ravimite müügiload kõigis liikmesriikides, kus ravimitele on antud müügiluba.

Patsientide teave

- Euroopa Raviamet soovib 17-hüdroksüprogesteroonkaproaati (17-OHPC) sisaldavad ravimid ELi turult kõrvaldada. Mõnes ELi riigis on need ravimid heaks kiidetud raseduse katkemise või enneaegse sünnituse ennetamiseks rasedatel ning teatud günekoloogiliste ja viljakushäirete raviks.
- EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee korraldatud läbivaatamisel leiti, et 17-OHPC-ga emakas kokku puutunud inimestel võib olla suurenenud vähirisk, kuigi juhtude arv on endiselt väike. Komitee järeldas, et see suurenenud risk on võimalik, kuid seda ei saa kinnitada.
- Läbivaatamisel leiti ka, et 17-OHPC-d sisaldavad ravimid ei ole efektiivsed enneaegse sünnituse ennetamisel rasedatel. Samuti olid andmed 17-OHPC-ravimite efektiivsuse kohta muudel heakskiidetud näidustustel piiratud.
- Võttes arvesse andmeid 17-OHPC efektiivsuse kohta selle heakskiidetud näidustustel ja muret võimaliku vähiriski kohta inimestel, kes puutuvad ravimiga kokku emakas, soovib amet need ravimid ELi turult kõrvaldada.
- Kättesaadavad on ka muud ravivõimalused. Kui kasutate 17-OHPC-d sisaldavat ravimit, arutab teie arst teiega üleminekut sobivale alternatiivile.
- Selle läbivaatamise tulemused ei mõjuta progesterooni kasutamist, mis toimib erinevalt 17-OHPC-st.
- Kui teil on küsimusi oma varasema või praeguse ravi kohta, võtke ühendust oma tervishoiuteenuse osutajaga.

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.

Tervishoiutöötajate teave

- EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas peatada 17-hüdroksüprogesteroonkaproaati (17-OHPC) sisaldavate ravimite müügiload ELis, sest nende ravimite üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu ei peeta enam positiivseks.
- Suure epidemioloogilise uuringu tulemused viitavad võimalikule suurenenud vähiriskile patsientidel, kes puutusid 17-OHPC-ga kokku emakas, võrreldes patsientidega, kes ei olnud selle ravimiga kokku puutunud (kohandatud HR 1,99 [95% usaldusvahemik 1,31, 3,02]). Absoluutarvudes viitavad andmed sellele, et hinnanguline vähi esinemissagedus on emakas kokkupuutunud inimestel väike (alla 25 / 100 000 inimaasta kohta). Uuringul on piirangud ja võimalikku riski ei saa kinnitada.
- Mitme keskusega topeltpimedas randomiseeritud võrdlusuuringu andmed tõendasid 17-OHPC efektiivsuse puudumist enneaegse sünnituse ennetamisel; andmed efektiivsuse kohta muude sünnitusabi, günekoloogiliste ja viljakuse ELis heaks kiidetud näidustuste korral on piiratud.
- Tervishoiutöötajad ei tohi enam välja kirjutada ega väljastada 17-OHPC-ravimeid ning peavad kaaluma mis tahes näidustusel asjakohaseid alternatiive.
- Selle läbivaatamise tulemused ei mõjuta progesterooni kasutamist, mis toimib erinevalt 17-OHPC-st.
- Tervishoiutöötajate teatis saadetakse õigeaegselt asjaomastele tervishoiutöötajatele ja avaldatakse EMA veebilehe [erilehel](#).

Ravimi lisateave

17-hüdroksüprogesteroonkaproaat (17-OHPC) on hüdroksüprogesterooni sünteetiline vorm, mis esineb organismis looduslikult ja tekib progesteroonist. Progesteroon osaleb endomeetriumi (emaka limaskestast) ettevalmistamises raseduseks ja selle säilitamises raseduse ajal. Arvatakse, et 17-OHPC seondub retseptoritega (sihtmärkidega) rakkudel, millele tavaliselt progesteroon on suunatud. Eeldati, et see vähendab raseduse katkemise või enneaegse sünnituse riski rasedatel ning aitab ravida progesterooni vaegusega seotud teatud viljatust ja günekoloogilisi häireid. 17-OHPC-l on progesteroonist erinevad farmakoloogilised omadused.

17-OHPC-d turustatakse süstelahusena. ELis on ravim praegu heaks kiidetud Austrias, Prantsusmaal ja Itaalias kaubanduslike nimetuste Proluton Depot, Progesteroon Retard Pharlon ja Lentogest all.

Menetluse lisateave

17-OHPC ravimiteabe läbivaatamine algatati Prantsusmaa taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Teabe vaatas läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes tegi soovitused. Et kõik 17-OHPC-ravimid on heaks kiidetud riiklike menetlustega, edastati riskihindamiskomitee soovitused inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht võeti vastu konsensuse alusel, rakendavad meetmeid liikmesriigid, kus need ravimid on lubatud, vastavalt kokkulepitud ajakavale.