



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. kesäkuuta 2024
EMA/298147/2024

Hydroksiprogesteronikaproaattia sisältävät lääkevalmisteet, jotka vedetään pois EU:n markkinoilta

Tutkimusten tarkastelussa tulee esiin mahdollisia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, eikä niissä havaita vaikutusta ennenaikaisen synnytyksen ehkäisyyn

CMDh¹ hyväksyi 26. kesäkuuta 2024 Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suosituksen keskeyttää 17-hydroksiprogesteronikaproaattia (17-OHPC) sisältävien lääkkeiden myyntiluvat Euroopan unionissa (EU). PRAC:n tekemässä arvioinnissa todettiin, että 17-OHPC:lle kohdussa altistuneilla henkilöillä on mahdollinen mutta ei vahvistettu syöpäriski. Arvioinnissa tarkasteltiin myös uusia tutkimuksia, jotka osoittivat, että 17-OHPC ei estä tehokkaasti ennenaikaista synnytystä. Lisäksi sen tehosta muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa on vain vähän tietoa.

Joissakin EU-maissa 17-OHPC-lääkevalmisteita on hyväksytty injektioina raskauden keskeytymisen tai ennenaikaisen synnytyksen ehkäisemiseksi raskaana olevilla naisilla. Valmisteet on hyväksytty käytettäväksi myös erilaisten gynekologisten häiriöiden ja hedelmällisyyshäiriöiden hoitoon, mukaan lukien progesteroni-nimisen hormonin puutoksesta johtuvat häiriöt.

PRAC arvioi tulokset laajasta populaatiopohjaisesta tutkimuksesta², jossa tarkasteltiin sellaisten henkilöiden syöpäriskiä noin 50 vuoden ajalta syntymän jälkeen, jotka olivat altistuneet 17-OHPC:lle kohdussa. Tutkimustiedot viittaavat siihen, että näillä henkilöillä on mahdollisesti suurempi syöpäriski kuin niillä, jotka eivät ole altistuneet kyseisille lääkevalmisteille. PRAC kuitenkin totesi, että tutkimuksessa oli vain vähän syöpätapauksia ja että tutkimukseen liittyi joitakin rajoituksia, kuten vähäiset tiedot syövän riskitekijöistä. Näin ollen komitea katsoi, että syöpäriski on mahdollinen henkilöillä, jotka altistuvat 17-OHPC:lle kohdussa, mutta sitä ei voida vahvistaa epävarmuustekijöiden takia.

Arvioinnissaan PRAC otti huomioon myös tiedot 17-OHPC:tä sisältävien lääkkeiden tehosta niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa sekä tulokset tutkimuksesta³, jossa tarkasteltiin, miten hyvin lääkevalmisteet ehkäisivät ennenaikaista synnytystä. Tutkimuksessa, johon osallistui yli 1 700

¹CMDh on viraston elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa yhdenmukaiset turvallisuusstandardit lääkevalmisteille, jotka on hyväksytty kansallisissa menettelyissä EU:ssa.

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.



raskaana olevaa naista, joilla oli ollut ennenaikainen synnytys, todettiin, että 17-OHPC ei estä lumelääkettä tehokkaammin toistuvia ennenaikaisia synnytyksiä tai ennenaikaisuudesta johtuvia komplikaatioita vastasyntyneillä. Komitea tarkasteli myös kahta julkaistua meta-analyysia^{4, 5} (yhdistetyt analyysit useista tutkimuksista), jotka vahvistivat, että 17-OHPC ei ehkäise tehokkaasti ennenaikaista synnytystä. PRAC katsoi, että muiden 17-OHPC:n hyväksytyjen käyttöaiheiden tehosta on vain vähän näyttöä. Arvioinnin aikana kannanottoja pyydettiin myös synnytysopin, gynekologian ja hedelmällisyshoidon asiantuntijoilta sekä potilaiden edustajilta.

Ottaen huomioon huolen, joka liittyy mahdolliseen syöpäriskiin 17-OHPC:lle kohdussa altistuneilla henkilöillä, sekä tiedot 17-OHPC:n tehosta hyväksytyissä käyttöaiheissa, PRAC katsoi, että 17-OHPC:n hyödyt eivät ole sen riskejä suuremmat missään hyväksytyssä käyttöaiheessa. Näin ollen komitea suositteli näiden lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista. Vaihtoehtoisia hoitoja on saatavilla.

Kun CMDh on hyväksynyt PRAC:n suosituksen, 17-OHPC-lääkkeiden myyntiluvat keskeytetään kaikissa jäsenvaltioissa, joissa lääkkeet on hyväksytty.

Tietoa potilaille

- Euroopan lääkevirasto suosittelee, että 17-hydroksiprogesteronikaproaattia (17-OHPC) sisältävät lääkkeet poistetaan EU:n markkinoilta. Joissakin EU-maissa näitä lääkkeitä on hyväksytty raskauden keskeytymisen tai ennenaikaisen synnytyksen ehkäisyyn raskaana olevilla naisilla sekä tiettyjen gynekologisten ja hedelmällisyyden häiriöiden hoitoon.
- Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) arvioinnin mukaan 17-OHPC:lle kohdussa altistuneilla henkilöillä on suurentuneen syöpäriskin mahdollisuus, vaikka tapausten määrä on alhainen. Komitea piti lisääntyntä riskiä mahdollisena, mutta sitä ei voida vahvistaa.
- Arvioinnissa todettiin myös, että 17-OHPC:tä sisältävät lääkkeet eivät ehkäise tehokkaasti ennenaikaista synnytystä raskaana olevilla naisilla. Lisäksi 17-OHPC:tä sisältävien lääkkeiden tehosta muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa on vain vähän tietoa.
- Ottaen huomioon tiedot 17-OHPC:n tehosta hyväksytyissä käyttöaiheissa ja huolen mahdollisesta syöpäriskistä henkilöillä, jotka ovat altistuneet lääkevalmisteelle kohdussa, virasto suosittelee poistamaan nämä lääkevalmisteet EU:n markkinoilta.
- Muita hoitovaihtoehtoja on saatavilla. Jos käytät lääkettä, joka sisältää 17-OHPC:tä, lääkäri keskustelee kanssasi siirtymisestä käyttämään asianmukaista vaihtoehtoa.
- Tämän tarkastelun tulos ei vaikuta progesteronin käyttöön, sillä se vaikuttaa eri tavalla kuin 17-OHPC.
- Jos sinulla on kysyttävää aiemmasta tai nykyisestä hoidosta, ota yhteyttä lääkäriin.

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.

Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille

- Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea, (PRAC) on suositellut 17-hydroksiprogesteronikaproaattia (17-OHPC) sisältävien lääkkeiden myyntiluvan peruuttamista EU:ssa, koska näiden lääkkeiden hyöty-riskisuhdetta ei enää pidetä suotuisana.
- Laajan epidemiologisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että 17-OHPC:lle kohdussa altistuneilla henkilöillä on mahdollisesti suurempi syöpäriski kuin henkilöillä, jotka eivät ole altistuneet lääkevalmisteelle (mukautettu HR 1,99 [95 % CI 1,31, 3,02]). Absoluuttisina lukuina tiedot viittaavat siihen, että syövän arvioitu esiintyvyys on alhainen kohdussa altistuneilla henkilöillä (alle 25/100 000 henkilövuotta). Tutkimukseen liittyvien rajoitusten vuoksi mahdollista riskiä ei voida vahvistaa.
- Tehon osalta voidaan todeta, että satunnaistetun kontrolloidun kaksoissokkoutetun monikeskustutkimuksen tiedot ovat osoittaneet, että 17-OHPC ei estä tehokkaasti ennenaikaista synnytystä. Tehosta muissa EU:ssa hyväksytyissä synnytysoppiin, gynekologiaan ja hedelmällisyyteen liittyvissä käyttöaiheissa on vain vähän tietoa.
- Terveydenhuollon ammattilaisten ei tule enää määrätä tai antaa 17-OHPC-lääkkeitä, ja heidän on harkittava asianmukaisia vaihtoehtoja eri käyttöaiheisiin.
- Tämän tarkastelun tulos ei vaikuta progesteronin käyttöön, sillä se vaikuttaa eri tavalla kuin 17-OHPC.
- Asianomaisille terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään myöhemmin tiedote, joka julkaistaan [asiaa koskevalla sivulla](#) EMAn verkkosivustolla.

Lisätietoa lääkevalmisteesta

17-hydroksiprogesteronikaproaatti (17-OHPC) on hydroksiprogesteronin synteettinen muoto, jota esiintyy elimistössä luonnollisesti ja joka muodostuu progesteronista. Progesteroni valmistee osaltaan kohdun limakalvoa raskautta varten ja huolehtii limakalvon kunnosta raskauden aikana. 17-OHPC:n uskotaan kiinnittyvän solujen reseptoreihin (kohteisiin), joihin progesteroni tavallisesti kohdistuu. Tämän on odotettu vähentävän raskauden keskeytymisen tai ennenaikaisen synnytyksen riskiä raskaana olevilla naisilla ja auttavan tiettyjen progesteronin puutteeseen liittyvien hedelmättömyyshäiriöiden ja gynekologisten häiriöiden hoitoa. 17-OHPC:lla on erilaiset farmakologiset ominaisuudet kuin progesteronilla.

17-OHPC:tä on saatavana injektioiluoksena. EU:ssa lääkevalmiste on tällä hetkellä hyväksytty Itävallassa, Ranskassa ja Italiassa kauppanimillä Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon ja Lentogest.

Lisätietoa menettelystä

17-OHPC:tä sisältävien lääkevalmisteiden arviointi aloitettiin Ranskan pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla](#).

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista ja joka antoi asiasta joukon suosituksia. Koska kaikki 17-OHPC-lääkevalmisteet on hyväksytty kansallisesti, PRAC:n suositukset toimitettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh), joka antoi asiasta lausunnon.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin yksimielisesti, toimenpiteet pannaan täytäntöön sovitun aikataulun mukaisesti suoraan jäsenvaltioissa, joissa lääkkeet on hyväksytty.