



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 juin 2024
EMA/298147/2024

Les médicaments à base de caproate d'hydroxyprogestérone font l'objet d'une suspension sur le marché de l'UE

L'examen des études soulève d'éventuelles préoccupations en matière de sécurité et n'a aucun effet sur la prévention des naissances prématurées.

Le 26 juin 2024, le CMDh¹ a approuvé la recommandation du comité de sécurité de l'EMA, le PRAC, de suspendre les autorisations de mise sur le marché de l'Union européenne (UE) des médicaments contenant du caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC). Un examen du PRAC a conclu qu'il existe un risque possible, mais non confirmé, de cancer chez les personnes exposées à 17-OHPC dans l'utérus. En outre, l'examen a pris en considération de nouvelles études qui ont montré que le 17-OHPC n'est pas efficace pour prévenir les naissances prématurées; il existe également peu de données sur son efficacité dans d'autres utilisations autorisées.

Dans certains pays de l'UE, les médicaments contenant du 17-OHPC sont autorisés sous forme d'injections pour prévenir la perte de grossesse ou l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes. Ils sont également autorisés pour le traitement de divers troubles gynécologiques et de la fertilité, y compris des troubles causés par l'absence d'une hormone appelée progestérone.

Le PRAC a examiné les résultats d'une vaste étude basée sur la population², qui examinait le risque de cancer chez les personnes ayant été exposées au 17-OHPC dans l'utérus, sur une période d'environ 50 ans à compter de leur naissance. Les données de cette étude suggèrent que ces personnes pourraient avoir un risque accru de cancer par rapport à celles qui n'ont pas été exposées à ces médicaments. Toutefois, le PRAC a noté qu'il y avait un faible nombre de cas de cancer dans l'étude et que celle-ci présentait certaines limites, telles que des informations limitées sur les facteurs de risque de cancer. Le comité a donc conclu que le risque de cancer chez les personnes exposées au 17-OHPC in utero est possible, mais ne peut être confirmé en raison d'incertitudes.

Dans son examen, le PRAC a également pris en considération les données sur l'efficacité des médicaments contenant du 17-OHPC dans leurs utilisations autorisées, y compris les résultats d'une étude³ visant à déterminer dans quelle mesure ils permettaient d'éviter les naissances prématurées.

¹ Le CMDh est un organe représentant les États membres de l'UE, ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

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.



L'étude, qui portait sur plus de 1 700 femmes enceintes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, a révélé que le 17-OHPC n'est pas plus efficace que le placebo (un traitement fictif) pour prévenir les naissances prématurées récurrentes ou les complications médicales dues à la prématurité chez les nouveau-nés. Le comité a également examiné deux méta-analyses (analyses combinées de plusieurs études) publiées^{4,5}, qui ont confirmé que le 17-OHPC n'est pas efficace pour prévenir la naissance prématurée. Pour les autres utilisations autorisées du 17-OHPC, le PRAC a conclu qu'il existe peu de preuves d'efficacité. Au cours de l'examen, des experts en obstétrique, gynécologie et traitement de la fertilité ont également été sollicités, ainsi que des représentants des patients.

Compte tenu des préoccupations soulevées par l'éventuel risque de cancer chez les personnes exposées au 17-OHPC dans l'utérus, ainsi que des données sur l'efficacité du 17-OHPC dans ses utilisations autorisées, le PRAC a estimé que les bénéfices du 17-OHPC ne sont supérieurs à ses risques dans aucune utilisation autorisée. Le comité a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments. Des options de traitement alternatives sont disponibles.

À la suite de l'adoption de la recommandation du PRAC par le CMDh, les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du 17-OHPC seront suspendues dans tous les États membres où ces médicaments sont autorisés.

Informations à l'intention des patients

- L'EMA recommande que les médicaments contenant du caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC) soient retirés du marché de l'Union. Dans certains pays de l'UE, ces médicaments ont été autorisés pour prévenir la perte de grossesse ou l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes et pour traiter certains troubles gynécologiques et de fertilité.
- Un examen réalisé par le comité de sécurité de l'EMA, le PRAC, a révélé qu'il existe un risque accru de cancer chez les personnes qui ont été exposées au 17-OHPC in utero, bien que le nombre de cas reste faible. Le comité a conclu que ce risque accru est possible, mais ne peut être confirmé.
- L'examen a également montré que les médicaments contenant du 17-OHPC ne sont pas efficaces pour prévenir l'accouchement prématuré chez les femmes enceintes. En outre, les données sur l'efficacité des médicaments contenant du 17-OHPC dans d'autres utilisations autorisées étaient limitées.
- Compte tenu des données sur l'efficacité du 17-OHPC dans ses utilisations autorisées, ainsi que de la préoccupation relative à un risque possible de cancer chez les personnes qui ont été exposées au médicament dans l'utérus, l'Agence recommande que ces médicaments soient retirés du marché de l'UE.
- D'autres options de traitement sont disponibles. Si vous utilisez un médicament contenant du 17-OHPC, votre médecin discutera avec vous du passage à une solution de remplacement appropriée.

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.

- Le résultat de cet examen n'a pas d'incidence sur l'utilisation de la progestérone, qui fonctionne d'une manière différente du 17-OHPC.
- Si vous avez des questions concernant votre traitement passé ou actuel, veuillez contacter votre prestataire de soins de santé.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- Le comité de sécurité de l'EMA, le PRAC, a recommandé la suspension des médicaments contenant du caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC) dans l'UE, car le rapport bénéfice/risque global de ces médicaments n'est plus considéré comme positif.
- Les résultats d'une vaste étude épidémiologique suggèrent une possible augmentation du risque de cancer chez les personnes exposées au 17-OHPC in utero par rapport à celles qui n'ont pas été exposées au médicament (RR ajusté 1.99 [IC à 95 % 1.31, 3.02]). En termes absolus, les données suggèrent que l'incidence estimée du cancer est faible chez les personnes exposées dans l'utérus (moins de 25/100 000 personnes-années). L'étude présente des limites et le risque éventuel ne peut être confirmé.
- En termes d'efficacité, les données issues d'un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle ont montré un manque d'efficacité du 17-OHPC dans la prévention des naissances prématurées; les données sur l'efficacité dans d'autres indications obstétriques, gynécologiques et de fertilité autorisées dans l'UE sont limitées.
- Les professionnels de santé ne doivent plus prescrire ou délivrer de médicaments contenant du 17-OHPC et doivent envisager des solutions de remplacement appropriées pour toute indication.
- Le résultat de cet examen n'a pas d'incidence sur l'utilisation de la progestérone, qui fonctionne d'une manière différente du 17-OHPC.
- Une communication directe sera envoyée en temps utile aux professionnels de santé concernés et publiée sur une [page dédiée](#) sur le site web de l'EMA.

Plus d'informations sur le médicament

Le caproate de 17-hydroxyprogestérone (17-OHPC) est une forme synthétique d'hydroxyprogestérone qui est produite naturellement dans l'organisme et se forme à partir de la progestérone. La progestérone participe à la préparation de l'endomètre (muqueuse de l'utérus) pour la grossesse et à son maintien pendant la grossesse. 17-OHPC est censé se lier aux récepteurs (cibles) sur des cellules qui sont normalement ciblées par la progestérone. Cela devait réduire le risque de perte de grossesse ou de travail prématuré chez les femmes enceintes et contribuer au traitement de certains troubles de l'infertilité et gynécologiques liés à l'absence ou au manque de progestérone. Le 17-OHPC a des propriétés pharmacologiques différentes de la progestérone.

Il est disponible sous la forme d'une solution injectable. Au sein de l'UE, ce médicament est actuellement autorisé en Autriche, en France et en Italie sous les noms commerciaux Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon et Lentogest.

Informations complémentaires relatives à la procédure

L'examen du 17-OHPC a été initié à la demande de la France, au titre de l'[article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

L'examen a été réalisé par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain et qui a émis un ensemble de recommandations. Étant donné que les médicaments contenant du 17-OHPC sont tous autorisés au niveau national, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté son avis.

La position du CMDh ayant été adoptée par consensus, les mesures seront directement mises en œuvre par les États membres où ces médicaments sont autorisés, selon un calendrier convenu.