



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2024. június 28.
EMA/298147/2024

A hidroxiprogesztéron-kaproátot tartalmazó gyógyszerek felfüggesztése az uniós piacon

A vizsgálatok felülvizsgálata lehetséges biztonságossági aggályt vet fel, és nem állapít meg hatást a koraszülés megelőzésében

2024. június 26-án a CMDh¹ jóváhagyta az EMA biztonsági bizottságának (PRAC) arra vonatkozó ajánlását, hogy függesszék fel a 17-hidroxiprogesztéron-kaproátot (17-OHPC) tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit az Európai Unióban (EU). A PRAC által végzett felülvizsgálat ahhoz a következtetéshez vezetett, hogy a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél fennáll a daganatos betegségek lehetséges, de nem megerősített kockázata. Emellett a bizottság felülvizsgálatában olyan új vizsgálatokat is figyelembe vett, amelyek azt mutatták, hogy a 17-OHPC nem hatékony a koraszülés megelőzésében; más engedélyezett javallatok esetében is kevés adat áll rendelkezésre a hatásosságáról.

Egyes uniós tagállamokban a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszereket injekció formájában engedélyezték terhes nőknél a vetélés vagy a koraszülés megelőzésére. Különböző nőgyógyászati és termékenységi rendellenességek kezelésére is engedélyezettek, beleértve a progesztéron nevű hormon hiánya okozta betegségeket.

A PRAC áttekintette egy nagy populáción alapuló vizsgálat² eredményeit, amelyben a daganatos betegségek kockázatát tanulmányozták a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél, a születésüktől számított körülbelül 50 évre kiterjedő időtartamon keresztül. A vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy ezen személyeknél nagyobb lehet a daganatos betegségek kockázata, mint azoknál, akik nem voltak kitéve ilyen gyógyszerek hatásának. A PRAC azonban megjegyezte, hogy a vizsgálatban alacsony volt a daganatos esetek száma, és hogy a vizsgálatnak voltak korlátai, például korlátozott információ állt rendelkezésre a daganatos betegségek kockázati tényezőiről. A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a daganatos betegségek kockázata a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél lehetséges kockázat, de bizonytalanságok miatt nem erősíthető meg.

Felülvizsgálata során a PRAC megvizsgálta a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek hatásosságára vonatkozó adatokat is az engedélyezett javallatokban, beleértve egy olyan vizsgálat³ eredményeit is, amelyben azt tanulmányozták, hogy ezek a gyógyszerek mennyire jól előzték meg a koraszülést. A

¹ A CMDh az uniós tagállamokat, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az EU-ban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának szavatolásáért felelős.

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.



több mint 1700 olyan terhes nővel végzett vizsgálatban, akiknek a kórelőzményében koraszülés szerepelt, azt állapították meg, hogy a 17-OHPC nem hatékonyabb a placebónál (hatóanyag nélküli kezelés) az ismétlődő koraszülések vagy a koraszülés miatt az újszülötteknél kialakuló szövődmények megelőzésében. A bizottság két közzétett metaelemzést^{4,5} (több vizsgálat kombinált elemzése) is áttekintett, amelyek megerősítették, hogy a 17-OHPC nem hatásos a koraszületés megelőzésében. A 17-OHPC egyéb engedélyezett felhasználásai tekintetében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hatásosságra vonatkozóan korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre. A felülvizsgálat során szülészek, nőgyógyászok, termékenységi kezeléssel foglalkozó szakértők és betegképviselők véleményét is kikérték.

Figyelembe véve a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél a daganatos betegségek lehetséges kockázata miatt felvetődött aggályokat, valamint a 17-OHPC hatásosságára vonatkozó adatokat az engedélyezett javallatokban, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a 17-OHPC előnyei nem haladják meg a kockázatokat az engedélyezett javallatok egyikében sem. A bizottság ezért a gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta. Alternatív kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak.

A PRAC ajánlásának a CMDh általi elfogadását követően a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit minden olyan tagállamban felfüggesztik, ahol a gyógyszerek engedélyezve vannak.

Tájékoztató betegek számára

- Az EMA azt javasolja, hogy a 17-hidroxiprogesztéron-kaproátot (17-OHPC) tartalmazó gyógyszereket távolítsák el az uniós piacról. Egyes uniós országokban ezeket a gyógyszereket terhes nőknél a vetélés vagy a koraszülés megelőzésére, illetve bizonyos nőgyógyászati és termékenységi rendellenességek kezelésére engedélyezték.
- Az EMA biztonsági bizottsága, a PRAC felülvizsgálatában azt állapította meg, hogy a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél a daganatos betegségek fokozott kockázata állhat fenn, bár az esetek száma továbbra is alacsony. A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy ez a fokozott kockázat lehetséges, de nem megerősíthető.
- A felülvizsgálat során a bizottság azt is megállapította, hogy a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek nem hatásosak terhes nőknél a koraszülés megelőzésében. Emellett egyéb engedélyezett javallatokban a 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszerek hatásosságával kapcsolatban korlátozott adatok álltak rendelkezésre.
- Tekintettel a 17-OHPC engedélyezett javallatokban való alkalmazásának hatásosságára vonatkozó adatokra, valamint a gyógyszer méhen belüli hatásának kitett személyeknél a daganatos betegségek lehetséges kockázatával kapcsolatos aggályokra, az Ügynökség azt javasolja, hogy ezeket a gyógyszereket távolítsák el az uniós piacról.

⁴ Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIIC): 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.

- Egyéb kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak. Ha Önnél 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszert alkalmaznak, kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel a megfelelő alternatívára való átállást.
- A felülvizsgálat eredménye nem befolyásolja a progeszteron alkalmazását, amely a 17-OHPC-től eltérő módon fejti ki hatását.
- Ha kérdései vannak a korábbi vagy jelenlegi kezelésével kapcsolatban, forduljon egészségügyi szolgáltatójához.

Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára

- Az EMA biztonsági bizottsága, a PRAC javasolta a 17-hidroxiprogészteron-kaproátot (17-OHPC) tartalmazó gyógyszerek EU-ban való felfüggesztését, mivel e gyógyszerek általános előny-kockázat profilja már nem tekinthető pozitívnak.
- Egy nagy epidemiológiai vizsgálat eredményei a daganatos betegségek lehetséges fokozott kockázatára utalnak a méhben 17-OHPC-nek kitett személyeknél azokhoz képest, akik nem voltak kitéve a gyógyszer hatásának (korrigált HR 1,99 [95% CI 1,31, 3,02]). Abszolút értékben az adatok arra utalnak, hogy a méhben a gyógyszer hatásának kitett személyeknél a daganatos betegségek becsült incidenciája alacsony (kevesebb mint 25/100 000 személy-év). A vizsgálatnak korlátai vannak, és a lehetséges kockázat nem erősíthető meg.
- A hatásosságot illetően egy multicentrikus, kettős vak, véletlen besorolásos, kontrollos vizsgálat adatai igazolták a 17-OHPC hatásosságának hiányát a koraszülés megelőzésében; korlátozott adatok állnak rendelkezésre a hatásosságról az EU-ban engedélyezett egyéb szülészeti, nőgyógyászati és termékenységi javallatokban.
- Az egészségügyi szakemberek a továbbiakban nem írhatnak fel, illetve adhatnak ki 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszereket, és minden javallatban megfelelő alternatívákat kell fontolóra venniük.
- A felülvizsgálat eredménye nem befolyásolja a progeszteron alkalmazását, amely a 17-OHPC-től eltérő módon fejti ki hatását.
- Kellő időben egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatót fognak küldeni a megfelelő egészségügyi szakembereknek, amelyet az EMA honlapjának [erre a célra fenntartott oldalán](#) is közzétesznek.

További információk a gyógyszerről

A 17-hidroxiprogészteron-kaproát (17-OHPC) a hidroxiprogészteron szintetikus formája, amely természetes módon jelen van a szervezetben, és progeszteronból alakul ki. A progeszteron részt vesz az endometrium (méhhártya) terhességre való előkészítésében és terhesség alatti fenntartásában. Úgy vélik, hogy a 17-OHPC normál körülmények között a progeszteron által megcélzott sejteken található receptorokhoz (célpontokhoz) kötődik. Ettől azt várták, hogy terhes nőknél csökkenti a vetélés vagy a koraszülés kockázatát, illetve elősegíti a progeszteron hiányához köthető, bizonyos termékletlenségi és nőgyógyászati rendellenességek kezelését. A 17-OHPC a progeszterontól eltérő farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik.

A 17-OHPC oldatos injekció formájában kapható. Az EU-ban a gyógyszer jelenleg Ausztriában, Franciaországban és Olaszországban, Proluton Depot, Progesterone Retard Pharon és Lentogest kereskedelmi néven engedélyezett.

További információ az eljárásról

A 17-OHPC felülvizsgálatát Franciaország kérésére kezdeményezték a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján.

A felülvizsgálatot a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos biztonságossági kérdések értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. Mivel az összes 17-OHPC-t tartalmazó gyógyszert nemzeti szinten engedélyezik, a PRAC ajánlásait továbbították a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére, amely elfogadta az álláspontját.

Mivel a CMDh álláspontját konszenzussal fogadták el, az intézkedéseket a megállapodott ütemterv szerint közvetlenül azokban a tagállamokban hajtják végre, ahol ezek a gyógyszerek engedélyezve vannak.