



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 giugno 2024
EMA/298147/2024

Sospensione dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato dal mercato dell'UE

La revisione degli studi solleva possibili problemi di sicurezza e non rileva alcun effetto nella prevenzione di parti pretermine.

Il 26 giugno 2024 il CMDh¹ ha approvato la raccomandazione del comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) nell'Unione europea (UE). Una revisione del PRAC ha concluso che esiste un possibile ma non confermato rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC. Inoltre, la revisione ha preso in considerazione nuovi studi che hanno mostrato che il 17-OHPC non è efficace nel prevenire il parto prematuro; esistono inoltre dati limitati sulla sua efficacia negli altri usi autorizzati.

In alcuni paesi dell'UE, i medicinali a base di 17-OHPC sono autorizzati in forma di iniezioni per prevenire l'aborto o il parto prematuro nelle donne in gravidanza. Sono inoltre autorizzati per il trattamento di vari disturbi ginecologici e della fertilità, compresi i disturbi causati dalla carenza di un ormone denominato progesterone.

Il PRAC ha esaminato i risultati di un ampio studio di popolazione², che ha valutato il rischio di cancro nelle persone che erano state esposte in utero al 17-OHPC, per un periodo di circa 50 anni dalla nascita. I dati di questo studio suggeriscono che queste persone potrebbero avere un rischio maggiore di cancro rispetto a coloro che non sono stati esposti ai medicinali. Tuttavia, il PRAC ha osservato che nello studio era presente un numero basso di casi di cancro e che lo studio presentava alcuni limiti, come per esempio informazioni non esaustive sui fattori di rischio per il cancro. Il comitato ha pertanto concluso che il rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC è possibile, ma non può essere confermato a causa di incertezze.

Nella sua revisione, il PRAC ha considerato anche i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti 17-OHPC nei loro usi autorizzati, compresi i risultati di uno studio³ che esaminava l'efficacia nella prevenzione del parto prematuro. Lo studio, che ha coinvolto oltre 1 700 donne incinte con una storia di parto pretermine, ha rilevato che il 17-OHPC non è più efficace del placebo (un trattamento fittizio) nel prevenire parti prematuri ricorrenti o complicazioni mediche nei neonati dovute alla prematurità. Il

¹ Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia ed è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'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.



comitato ha inoltre esaminato due meta-analisi^{4,5} (analisi combinate di studi multipli) pubblicate, che hanno confermato che il 17-OHPC non è efficace nel prevenire il parto pretermine. Per gli altri usi autorizzati del 17-OHPC, il PRAC ha concluso che le prove di efficacia esistenti sono limitate. Durante la revisione è stato richiesto anche il contributo di esperti in ostetricia, ginecologia e trattamenti della fertilità, nonché dei rappresentanti dei pazienti.

Tenendo presente i dubbi relativi al possibile rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC, insieme ai dati sull'efficacia del 17-OHPC nei suoi usi autorizzati, il PRAC ha ritenuto che i benefici del 17-OHPC non superano i rischi in nessuno degli usi autorizzati. Il comitato raccomanda pertanto la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali. Sono disponibili opzioni di trattamento alternative.

A seguito dell'adozione della raccomandazione del PRAC da parte del CMDh, le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di 17-OHPC saranno sospese in tutti gli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati.

Informazioni per i pazienti

- L'EMA raccomanda che i medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) siano ritirati dal mercato dell'UE. In alcuni paesi dell'UE questi medicinali sono stati autorizzati per prevenire l'aborto o il parto prematuro nelle donne in gravidanza e per trattare alcuni disturbi ginecologici e della fertilità.
- Una revisione condotta dal comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha riscontrato un possibile incremento del rischio di cancro nelle persone che sono state esposte in utero al 17-OHPC, sebbene il numero di casi rimanga basso. Il comitato ha concluso che tale incremento del rischio è una possibilità, sebbene non possa essere confermato.
- La revisione ha inoltre rilevato che i medicinali contenenti 17-OHPC non sono efficaci nella prevenzione del parto pretermine nelle donne in gravidanza. In aggiunta, i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti 17-OHPC in altri usi autorizzati erano limitati.
- Alla luce dei dati sull'efficacia del 17-OHPC nei suoi usi autorizzati, unitamente ai dubbi di un possibile rischio di cancro nelle persone esposte in utero al medicinale, l'Agenzia raccomanda che tali medicinali siano ritirati dal mercato dell'UE.
- Sono disponibili altre opzioni di trattamento. Se sta utilizzando un medicinale contenente 17-OHPC, il medico discuterà con lei il passaggio a un'alternativa adeguata.
- L'esito di questa revisione non influisce sull'uso di progesterone, che agisce in modo diverso rispetto al 17-OHPC.
- Se ha domande su un precedente trattamento o su quello attuale, contatti il suo operatore sanitario.

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.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato la sospensione dei medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) nell'UE perché il rapporto rischi/benefici complessivo di tali medicinali non è più considerato positivo.
- I risultati di un ampio studio epidemiologico suggeriscono un possibile aumento del rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC rispetto a quelle non esposte al medicinale [rapporto di rischio corretto 1,99 (IC 95 % 1,31, 3,02)]. In termini assoluti, i dati suggeriscono che l'incidenza stimata del cancro è bassa tra le persone esposte in utero (meno di 25/100 000 persone/anni). Dal momento che lo studio presenta dei limiti, tale possibilità non può essere confermata.
- In termini di efficacia, i dati provenienti da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, hanno dimostrato una mancanza di efficacia del 17-OHPC nella prevenzione del parto pretermine; esistono dati limitati sull'efficacia in altre indicazioni autorizzate nell'UE nell'ambito ostetrico, ginecologico e della fertilità.
- Gli operatori sanitari non devono più prescrivere o somministrare medicinali contenenti 17-OHPC e devono prendere in considerazione alternative appropriate per qualsiasi indicazione.
- L'esito di questa revisione non influisce sull'uso di progesterone, che agisce in modo diverso rispetto al 17-OHPC.
- Una comunicazione diretta agli operatori sanitari sarà inviata a tempo debito e pubblicata su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Il 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) è una forma sintetica di idrossiprogesterone che si costituisce naturalmente nell'organismo a partire dal progesterone. Il progesterone contribuisce alla preparazione dell'endometrio (rivestimento interno dell'utero) alla gravidanza e al suo mantenimento durante la gravidanza. Si ritiene che il 17-OHPC si leghi ai recettori (bersagli) presenti sulle cellule che normalmente sono bersaglio del progesterone. Ciò avrebbe dovuto ridurre il rischio di aborto o di travaglio prematuro nelle donne in gravidanza e contribuire al trattamento di alcuni disturbi ginecologici e dell'infertilità legati a una carenza di progesterone. Il 17-OHPC ha proprietà farmacologiche diverse dal progesterone.

Il 17-OHPC è disponibile sotto forma di soluzione iniettabile. All'interno dell'UE, il medicinale è attualmente autorizzato in Austria, Francia e Italia con le denominazioni commerciali Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon e Lentogest.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione del 17-OHPC è stata avviata su richiesta della Francia, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

È stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti 17-OHPC sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata per consenso, le misure saranno attuate direttamente dagli Stati membri in cui tali medicinali sono autorizzati, secondo un calendario concordato.