



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2024 m. birželio 28 d.
EMA/298147/2024

Stabdomas vaistų su hidroksiprogesterono kaproatu registracijos galiojimas ES rinkoje

Peržiūrėjus tyrimus, iškilo abejonių dėl vaisto saugumo ir nenustatyta duomenų, patvirtinančių šio vaisto veiksmingumą siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo

2024 m. birželio 26 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h))¹ patvirtino Europos vaistų agentūros (EMA) už vaistų saugumą atsakingo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją sustabdyti vaistų, kurių sudėtyje yra 17-hidroksiprogesterono kaproato (17-OHPC), registracijos galiojimą Europos Sąjungoje (ES). PRAC atlikus peržiūrą, asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo sušvirkšta 17-OHPC, nustatyta galima, bet nepatvirtinta vėžio rizika. Be to, atliekant peržiūrą, buvo apžvelgti nauji tyrimai, kurie atskleidė, kad 17-OHPC nėra veiksmingas siekiant išvengti priešlaikinio gimimo; duomenų, patvirtinančių vaisto veiksmingumą jį vartojant pagal kitas patvirtintas indikacijas, taip pat nėra daug.

Kai kuriose ES šalyse įregistruoti vaistai su 17-OHPC yra švirkščiamieji vaistai, skiriami nėščiosioms pagal nėščiųjų persileidimo arba priešlaikinio gimdymo prevencijos indikaciją. Taip pat šie vaistai yra įregistruoti pagal įvairių ginekologinių ir vaisingumo sutrikimų, įskaitant sutrikimus, kuriuos sukelia hormono progesterono trūkumas, gydymo indikaciją.

PRAC peržiūrėjo didelės apimties populiacinio tyrimo rezultatus²; atliekant šį tyrimą, buvo vertinama vėžio rizika, kylanti asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista 17-OHPC, per maždaug 50 metų laikotarpį nuo jų gimimo. Remiantis šio tyrimo duomenimis spėjama, kad gali būti, jog šiems asmenims kyla didesnė vėžio rizika, palyginti su asmenimis, kurių motinoms nėštumo metu nebuvo suleista šių vaistų. Tačiau PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant tyrimą nustatyta nedaug vėžio atvejų ir kad tyrimas turi tam tikrų trūkumų, pvz., surinkta nedaug informacijos apie vėžio rizikos veiksnius. Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad vėžio rizika asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista 17-OHPC, yra galima, bet jos negalima patvirtinti dėl tam tikrų neaiškumų.

¹ CMD(h) – tai iš ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos atstovų sudarytas organas, kuris užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

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.



Atlikdamas peržiūrą, PRAC taip pat apsvaustė duomenis apie vaistų su 17-OHPC veiksmingumą, kai jis vartojamas pagal patvirtintas indikacijas, įskaitant tyrimo³, kuriuo siekta įvertinti, kiek šie vaistai buvo veiksmingi siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo, rezultatus. Atlikus tyrimą, į kurį buvo įtraukta daugiau kaip 1 700 nėščiąjų, kurioms praeityje buvo įvykęs priešlaikinis gimdymas, nustatyta, kad 17-OHPC yra ne veiksmingesnis už placebo (preparatą be veikliosios medžiagos) siekiant išvengti pakartotinio priešlaikinio gimdymo ar medicininių komplikacijų įvykus priešlaikiniam gimdymui. Komitetas taip pat peržiūrėjo dvi paskelbtas metaanalizes^{4,5} (bendras kelių tyrimų duomenų analizės), kurios patvirtino, kad 17-OHPC nėra veiksmingas siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo. Dėl kitų patvirtintų 17-OHPC indikacijų PRAC priėjo prie išvados, kad šio vaisto veiksmingumą patvirtinančių duomenų yra nedaug. Atliekant peržiūrą taip pat buvo kreiptasi informacijos į akušerijos, ginekologijos ir vaisingumo gydymo ekspertus bei pacientų atstovus.

Atsižvelgdamas į susirūpinimą, kurį sukėlė nustatyta galima vėžio rizika asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista 17-OHPC, taip pat į duomenis apie 17-OHPC veiksmingumą, kai jis vartojamas pagal patvirtintas indikacijas, PRAC nusprendė, kad pagal nė vieną patvirtintą indikaciją vartojamo 17-OHPC nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką. Todėl Komitetas rekomendavo sustabdyti šių vaistų registracijų galiojimą. Rinkoje yra kitų vaistų, kuriuos galima vartoti esant minėtoms indikacijoms.

CMD(h) patvirtinus PRAC rekomendaciją, vaistų su 17-OHPC registracijų galiojimas bus sustabdytas visose valstybėse narėse, kuriose šie vaistai yra įregistruoti.

Informacija pacientams

- EMA rekomenduoja iš ES rinkos pašalinti vaistus, kurių sudėtyje yra 17-hidroksiprogesterono kaproato (17-OHPC). Kai kuriose ES šalyse šie vaistai buvo įregistruoti pagal nėščiąjų persileidimo ar priešlaikinio gimdymo prevencijos ir pagal tam tikrų ginekologinių ir vaisingumo sutrikimų gydymo indikacijas.
- PRAC, už vaistų saugumą atsakingam EMA komitetui, atlikus peržiūrą, nustatyta galima padidėjusi vėžio rizika asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista 17-OHPC, nors tokių atvejų skaičius tebėra nedidelis. Komitetas priėjo prie išvados, kad tokia padidėjusi rizika yra galima, bet jos negalima patvirtinti.
- Atlikus peržiūrą, taip pat nustatyta, kad vaistai, kurių sudėtyje yra 17-OHPC, nėra veiksmingi siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo. Be to, surinkta nedaug duomenų apie vaistų su 17-OHPC veiksmingumą, kai jie vartojami pagal kitas patvirtintas indikacijas.
- Atsižvelgdama į duomenis apie 17-OHPC veiksmingumą, kai jis vartojamas pagal patvirtintas indikacijas, ir į susirūpinimą dėl galimos vėžio rizikos asmenims, kurių motinoms buvo suleista šio vaisto nėštumo metu, Agentūra rekomenduoja pašalinti vaistus su 17-OHPC iš ES rinkos.

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.

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

- Rinkoje yra kitų vaistų, kuriuos galima vartoti esant minėtoms indikacijoms. Jei vartojate vaistą, kurio sudėtyje yra 17-OHPC, jūsų gydytojas aptars su jumis galimybę pereiti prie gydymo kitu jums tinkamu vaistu.
- Šios peržiūros rezultatai neturi įtakos progesterono, kuris veikia kitaip nei 17-OHPC, vartojimui.
- Jeigu jums iškiltų klausimų dėl anksčiau jums taikyto arba šiuo metu taikomo gydymo, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- PRAC, už vaistų saugumą atsakingas EMA komitetas, rekomendavo sustabdyti vaistų, kurių sudėtyje yra 17-hidroksiprogesterono kaproato (17-OHPC), registracijų galiojimą ES, nes nuspręsta, kad bendras šių vaistų naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.
- Remiantis didelės apimties epidemiologinio tyrimo rezultatais, nustatyta, kad asmenims, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista 17-OHPC, galimai kyla didesnė vėžio rizika, nei asmenimis, kurių motinoms šio vaisto nebuvo suleista (koreguotas rizikos santykis (RS): 1,99 (95 proc. PI: 1,31–3,02)). Vertinant absoliučiais skaičiais, iš šių duomenų matyti, kad apskaičiuotasis naujų vėžio atvejų skaičius tiriamųjų, kurių motinoms nėštumo metu buvo suleista minėto vaisto, populiacijoje yra nedidelis (mažiau nei 25 / 100 000 asmenų metų). Šis tyrimas turi tam tikrų trūkumų, todėl galimos rizikos negalima patvirtinti.
- Dėl veiksmingumo pažymėtina, kad, remiantis daugiacentrio, abipusiai aklo, atsitiktinių imčių, kontroliuojamo tyrimo duomenimis, 17-OHPC yra neveiksmingas siekiant išvengti priešlaikinio gimdymo; duomenų apie šio vaisto veiksmingumą, kai jis vartojamas pagal kitas ES patvirtintas akušerines, ginekologines ir vaisingumo sutrikimų indikacijas, yra nedaug.
- Sveikatos priežiūros specialistai nebeturėtų išrašyti ar išduoti vaistų su 17-OHPC savo pacientams ir turėtų apsvarstyti galimybę skirti kitus vaistus, kuriuos galima vartoti esant atitinkamai indikacijai.
- Šios peržiūros rezultatai neturi įtakos progesterono, kuris veikia kitaip nei 17-OHPC, vartojimui.
- Atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams netrukus bus išsiųstas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, kuris bus paskelbtas tam skirtame EMA interneto svetainės [puslapyje](#).

Daugiau informacijos apie vaistą

17-hidroksiprogesterono kaproatas (17-OHPC) yra sintetinis hidroksiprogesteronas, kuris natūraliai gaminamas žmogaus organizme ir susidaro iš progesterono. Progesteronas dalyvauja endometriumui (gimdos gleivinei) ruošiantis nėštumui ir palaiko jo funkciją nėštumo metu. Manoma, kad 17-OHPC jungiasi prie ląstelių, kurias paprastai veikia progesteronas, paviršiuje esančių receptorių (taikinių). Manyta, kad dėl tokio poveikio turėtų sumažėti nėščiųjų persileidimo arba priešlaikinio gimdymo rizika ir šis vaistas turėtų padėti gydyti tam tikrus vaisingumo ir ginekologinius sutrikimus, susijusius su progesterono trūkumu. 17-OHPC farmakologinės savybės skiriasi nuo progesterono.

17-OHPC tiekiamas injekcinio tirpalo forma. Šiuo metu Europos Sąjungoje šis vaistas yra įregistruotas Austrijoje, Prancūzijoje ir Italijoje prekiniais pavadinimais Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon ir Lentogest.

Daugiau informacijos apie procedūrą

17-OHPC peržiūra buvo inicijuota Prancūzijos prašymu pagal [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį](#).

Peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, kuris parengė rekomendacijas. Kadangi visi vaistai su 17-OHPC įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)), kuri priėmė savo nuomonę.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo patvirtinta bendru sutarimu, šios priemonės pagal sutartą tvarkaraštį bus tiesiogiai įgyvendintos tose valstybėse narėse, kuriose šie vaistai yra įregistruoti.