



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2024. gada 28. jūnijs
EMA/298147/2024

No ES tirgus tiek atsauktas hidroksiprogesterona kaproātu saturošas zāles

Pētījumu pārskats rada bažas par iespējamu drošuma apdraudējumu un neliecina par efektivitāti priekšlaicīgu dzemdību novēršanā

2024. gada 26. jūnijā *CMDh*¹ apstiprināja *EMA* drošuma komitejas (*PRAC*) ieteikumu Eiropas Savienībā (ES) apturēt 17-hidroksiprogesterona kaproātu (17-OHPC) saturošu zāļu reģistrācijas apliecības. *PRAC* pārskatā tika secināts, ka cilvēkiem, kuri ir pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, pastāv iespējams, bet neapstiprināts vēža risks. Turklāt pārskatā tika izvērtēti jauni pētījumi, kas apliecināja, ka 17-OHPC nav efektīvs priekšlaicīgu dzemdību novēršanā; arī dati par tā efektivitāti citu apstiprināto indikāciju gadījumā ir ierobežoti.

Dažās ES valstīs 17-OHPC saturošas zāles ir reģistrētas kā injekcijas grūtniecības zaudēšanas vai priekšlaicīgu dzemdību novēršanai grūtniecēm. Tās ir reģistrētas arī dažādu ginekoloģisko un auglības traucējumu, tostarp traucējumu, ko izraisa par progesteronu sauktā hormona trūkums, ārstēšanai.

PRAC pārskatīja liela populācijas pētījuma rezultātus². Šajā pētījumā cilvēkiem, kuri ir bijuši pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, tika vērtēts vēža risks aptuveni 50 gadu laikā no dzimšanas brīža. Šā pētījuma dati liecina, ka šiem cilvēkiem varētu būt lielāks risks saslimt ar vēzi nekā cilvēkiem, kuri nav bijuši pakļauti minēto zāļu iedarbībai. Tomēr *PRAC* norādīja, ka pētījumā bija neliels vēža gadījumu skaits un ka pētījumam bija daži ierobežojumi, piemēram, nepietiekama informācija par vēža riska faktoriem. Tāpēc Komiteja secināja, ka vēža risks cilvēkiem, kuri ir pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, ir iespējams, bet to nevar apstiprināt neskaidrību dēļ.

Savā pārskatā *PRAC* ņēma vērā arī datus par 17-OHPC saturošo zāļu efektivitāti tām apstiprināto indikāciju gadījumā, tostarp rezultātus no pētījuma, kurā aplūkots³, cik labi tās novērš priekšlaicīgas dzemdības. Pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 1700 grūtnieču, kurām anamnēzē bija priekšlaicīgas dzemdības, tika konstatēts, ka 17-OHPC nav efektīvāks par placebo (neīstu ārstēšanas līdzekli), vērtējot spēju novērst atkārtotas priekšlaicīgas dzemdības vai priekšlaicīgas piedzimšanas izraisītās

¹ *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošības standartu saskaņošanu zālēm, kuras ES reģistrētas ar nacionālajām procedūrām.

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.



medicīniskās komplikācijas jaundzimušajiem. Komiteja arī pārskatīja divas publicētās metaanalīzes^{4,5} (vairāku pētījumu kombinētās analīzes), kas apstiprināja, ka 17-OHPC nespēj efektīvi novērst priekšlaicīgas dzemdības. Attiecībā uz citām apstiprinātajām 17-OHPC indikācijām *PRAC* secināja, ka pierādījumi par efektivitāti ir ierobežoti. Pārskatīšanas laikā tika ņemts vērā arī dzemdniecības, ginekoloģijas un auglības traucējumu ārstēšanas ekspertu, kā arī pacientu pārstāvju viedoklis.

Ņemot vērā bažas, ko rada iespējamais vēža risks cilvēkiem, kas pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, kā arī datus par 17-OHPC efektivitāti tam apstiprināto indikāciju gadījumā, *PRAC* uzskatīja, ka 17-OHPC sniegtie ieguvumi nevienas apstiprinātās indikācijas gadījumā neatsver tā radītos riskus. Tādēļ Komiteja ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. Ir pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Pēc tam, kad *CMDh* būs pieņēmusi *PRAC* ieteikumu, 17-OHPC saturošo zāļu reģistrācijas apliecības tiks apturētas visās dalībvalstīs, kurās šīs zāles ir reģistrētas.

Informācija pacientiem

- *EMA* iesaka no ES tirgus izņemt zāles, kas satur 17-hidroksiprogesterona kaproātu (17-OHPC). Dažās ES valstīs šīs zāles bija reģistrētas, lai novērstu grūtniecības zaudēšanas gadījumus vai priekšlaicīgas dzemdības grūtniecēm un ārstētu noteiktus ginekoloģiskus un auglības traucējumus.
- *EMA* drošuma komitejas (*PRAC*) pārskatā tika konstatēts, ka ir iespējams paaugstināts vēža risks cilvēkiem, kuri ir bijuši pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, lai gan saslimšanas gadījumu skaits joprojām ir mazs. Komiteja secināja, ka šis paaugstinātais risks ir iespējams, bet to nevar apstiprināt.
- Pārskatīšanā arī tika konstatēts, ka 17-OHPC saturošās zāles nespēj grūtniecēm efektīvi novērst priekšlaicīgas dzemdības. Arī dati par 17-OHPC saturošo zāļu efektivitāti citu apstiprināto indikāciju gadījumā bija ierobežoti.
- Ņemot vērā datus par 17-OHPC efektivitāti tam apstiprināto indikāciju gadījumā, kā arī bažas par iespējamo vēža risku cilvēkiem, kuri ir bijuši pakļauti šo zāļu iedarbībai dzemdē, aģentūra iesaka šīs zāles izņemt no ES tirgus.
- Ir pieejamas citas ārstēšanas iespējas. Ja jūs lietojat 17-OHPC saturošas zāles, ārsts ar jums apspriedīs terapijas maiņu uz piemērotu alternatīvu līdzekli.
- Šīs pārskatīšanas iznākumi neietekmē progesterona lietošanu, kas darbojas citādā veidā nekā 17-OHPC.
- Ja jums ir jautājumi par jūsu iepriekšējo vai pašreizējo ārstēšanu, lūdzu, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

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.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- EMA drošuma komiteja (PRAC) ir ieteikusi ES apturēt 17-hidroksiprogesterona kaproātu (17-OHPC) saturošu zāļu lietošanu, jo šo zāļu kopējā ieguvuma un riska attiecība vairs nav uzskatāma par pozitīvu.
- Liela epidemioloģiska pētījuma rezultāti liecina par iespējamu paaugstinātu vēža risku cilvēkiem, kuri ir bijuši pakļauti 17-OHPC iedarbībai dzemdē, salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuri nav bijuši pakļauti šo zāļu iedarbībai (korigētā RA 1,99 [95% TI 1,31, 3,02]). Absolūtā izteiksmē dati liecina, ka aplēstā vēža sastopamība starp cilvēkiem, kas dzemdē ir bijuši pakļauti šo zāļu iedarbībai, ir zema (mazāk nekā 25/100 000 personādiem). Pētījumam ir ierobežojumi, un iespējamo risku nevar apstiprināt.
- Attiecībā uz efektivitāti daudzcentru, dubultmaskētā, randomizētā, kontrolētā pētījumā iegūtie dati liecina par 17-OHPC efektivitātes trūkumu priekšlaicīgu dzemdību novēršanā; dati par efektivitāti attiecībā uz citām ES reģistrētām indikācijām dzemdniecībā, ginekoloģijā un auglības traucējumu ārstēšanā ir ierobežoti.
- Veselības aprūpes speciālisti vairs nedrīkst izrakstīt un izsniegt 17-OHPC saturošas zāles, un viņiem ir jāapsver piemēroti alternatīvi līdzekļi katras indikācijas gadījumā.
- Šīs pārskatīšanas iznākumi neietekmē progesterona lietošanu, kas darbojas citādā veidā nekā 17-OHPC.
- Veselības aprūpes speciālistiem sagatavotā vēstule laikus tiks nosūtīta iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem un publicēta EMA tīmekļa vietnē [šim nolūkam paredzētā lapā](#).

Papildinformācija par zālēm

17-hidroksiprogesterona kaproāts (17-OHPC) ir hidroksiprogesterona sintētiska forma, kas ir dabiski sastopama organismā un veidojas no progesterona. Progesterons ir iesaistīts endometrija (dzemdes gļotādas) sagatavošanā grūtniecībai un tā uzturēšanā grūtniecības laikā. Tiek uzskatīts, ka 17-OHPC piesaistās receptoriem (mērķiem) uz šūnām, uz kurām parasti iedarbojas progesterons. Bija paredzēts, ka tas mazinās grūtniecības zaudēšanas vai priekšlaicīgu dzemdību risku grūtniecēm un palīdzēs ārstēt noteiktus, ar progesterona trūkumu saistītus auglības un ginekoloģiskus traucējumus. 17-OHPC ir atšķirīgas farmakoloģiskās īpašības nekā progesteronam.

17-OHPC ir pieejams kā šķīdums injekcijām. ES šīs zāles pašlaik ir reģistrētas Austrijā, Francijā un Itālijā ar tirdzniecības nosaukumiem *Proluton Depot*, *Progesterone Retard Pharlon* un *Lentogest*.

Vairāk par procedūru

17-OHPC pārskatīšana tika uzsākta pēc Francijas pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja. Tā sagatavoja ieteikumu kopu. Tā kā visas 17-OHPC saturošas zāles ir reģistrētas valstu līmenī, PRAC ieteikumi tika nosūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMDh), kas ir pieņēmusi savu nostāju.

Tā kā CMDh nostāja tika pieņemta vienprātīgi, pasākumus tieši īsteno dalībvalstis, kurās šīs zāles ir reģistrētas, saskaņā ar saskaņotu grafiku.