



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 ta' Ġunju 2024
EMA/298147/2024

Il-mediċini li fihom Hydroxyprogesterone caproate għandhom jiġu sospiżi mis-suq tal-UE

Ir-rieżami tal-istudji jqajjem tħassib possibbli dwar is-sikurezza u ma jsib l-ebda effett fil-prevenzjoni ta' twelid prematur

Fis-26 ta' Ġunju 2024, is-CMDh¹ approva r-rakkomandazzjoni mill-kumitat dwar is-sikurezza tal-EMA, il-PRAC, li jiġu sospiżi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) fl-Unjoni Ewropea (UE). Rieżami mill-PRAC ikkonkluda li hemm riskju possibbli iżda mhux ikkonfermat ta' kanċer f'persuni esposti għal 17-OHPC fil-ġuf. Barra minn hekk, ir-rieżami kkunsidra studji ġodda li wrew li 17-OHPC mhuwiex effettiv fil-prevenzjoni ta' twelid prematur; hemm ukoll *data* limitata dwar l-effettività tiegħu f'użijiet awtorizzati oħra.

F'xi pajjiżi tal-UE, mediċini li fihom 17-OHPC mediċini huma awtorizzati bħala injezzjonijiet għall-prevenzjoni ta' telf ta' tqala jew twelid prematur f'nisa tqal. Huma awtorizzati wkoll għat-trattament ta' diversi disturbi ġinekoloġiċi u tal-fertilità, inklużi disturbi kkawżati minn nuqqas ta' ormon imsejjah progesteron.

Il-PRAC irrieżamina r-riżultati minn studju kbir ibbażat fuq il-popolazzjoni,² li ħares lejn ir-riskju tal-kanċer f'persuni li kienu ġew esposti għal 17-OHPC fil-ġuf, fuq perjodu ta' madwar 50 sena miż-żmien meta twieldu. Id-*data* minn dan l-istudju tissuggerixxi li dawn il-persuni jista' jkollhom riskju akbar ta' kanċer meta mqabbla ma' dawk li ma kinux esposti għall-mediċini. Madankollu, il-PRAC innota li kien hemm numru baxx ta' każijiet ta' kanċer fl-istudju u li l-istudju kellu xi limitazzjonijiet, bħal informazzjoni limitata dwar il-fatturi ta' riskju għall-kanċer. Il-Kumitat għalhekk ikkonkluda li r-riskju ta' kanċer f'persuni esposti għal 17-OHPC fil-ġuf huwa possibbli, iżda ma jistax jiġi kkonfermat minħabba incertezzi.

Fir-rieżami tiegħu, il-PRAC ikkunsidra wkoll *data* dwar l-effettività tal-mediċini li fihom 17-OHPC fl-użi awtorizzati tagħhom, inkluż ir-riżultati minn studju li³ eżamina kemm ipprevjenew tajjeb it-twelid prematur. L-istudju, li involva aktar minn 1 700 mara tqila li kienu diġà welldu qabel iż-żmien, sab li 17-OHPC mhuwiex aktar effettiv mill-plaċebo (trattament fint) fil-prevenzjoni ta' twelid prematur rikorrenti jew kumplikazzjonijiet mediċi minħabba prematurità fit-trabi tat-twelid. Il-Kumitat

¹ Is-CMDh huwa korp li jirrappreżenta lill-Istati Membri tal-UE kif ukoll lill-Iżlanda, lil-Liechtenstein u lin-Norveġja. Huwa responsabbli biex jiżgura standards armonizzati dwar is-sikurezza għall-mediċini awtorizzati permezz tal-proċeduri nazzjonali fl-UE kollha.

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.



irrieżamina wkoll żewġ meta-analiżijiet ippubblikati^{4,5} (analiżijiet ikkombinati ta' studji multipli), li kkonfermaw li 17-OHPC mhuwiex effettiv fil-prevenzjoni tat-twelid qabel iż-żmien. Għall-użi awtorizzati l-oħra ta' 17-OHPC, il-PRAC ikkonkluda li hemm evidenza limitata ta' effettività. Matul ir-rieżami, intalab ukoll input minn esperti fit-trattament tal-ostetrija, tal-ġinekologija u tal-fertilità, u minn rappreżentanti tal-pazjenti.

Fid-dawl tat-thassib imqajjem mir-riskju possibbli ta' kanċer f'persuni esposti għal 17-OHPC fil-ġuf, flimkien mad-*data* dwar l-effettività ta' 17-OHPC fl-użi awtorizzati tiegħu, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji ta' 17-OHPC mhumix aktar mir-riskji tiegħu fi kwalunkwe użu awtorizzat. Għalhekk, il-Kumitat irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal dawn il-medicini. Għażliet ta' trattament alternattiv huma disponibbli.

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC mis-CMDh, l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-medicini li fihom 17-OHPC se jiġu sospiżi fl-Istati Membri kollha fejn il-medicini huma awtorizzati.

Informazzjoni għall-pazjenti

- L-EMA qed tirrakkomanda li l-medicini li fihom 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) jitneħħew mis-suq tal-UE. F'xi pajjiżi tal-UE, dawn il-medicini ġew awtorizzati biex jipprevjenu telf ta' tqala jew twelid prematur f'nisa tqal u biex jipprovdu trattament għal ċerti disturbi ġinekologiċi u ta' fertilità.
- Rieżami mill-kumitat dwar is-sikurezza tal-EMA, il-PRAC, sab li hemm żieda possibbli fir-riskju ta' kanċer f'persuni li ġew esposti għal 17-OHPC fil-ġuf, għalkemm in-numru ta' każijiet jibqa' baxx. Il-Kumitat ikkonkluda li din iż-żieda fir-riskju hija possibbli iżda ma tistax tiġi kkonfermata.
- Ir-rieżami sab ukoll li l-medicini li fihom 17-OHPC mhumix effettivi fil-prevenzjoni ta' twelid qabel iż-żmien f'nisa tqal. Barra minn hekk, kien hemm *data* limitata dwar l-effettività tal-medicini li fihom 17-OHPC f'użi awtorizzati oħrajn.
- Minhabba d-*data* dwar l-effettività ta' 17-OHPC fl-użi awtorizzati tiegħu, flimkien mat-thassib ta' riskju possibbli ta' kanċer f'persuni li kienu esposti għall-medicina fil-ġuf, l-Aġenzija qed tirrakkomanda li dawn il-medicini jitneħħew mis-suq fl-UE.
- Għażliet oħra ta' trattament huma disponibbli. Jekk qed tuża medicina li fiha 17-OHPC, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-bidla għal medicina alternattiva xierqa.
- L-eżitu ta' dan ir-rieżami ma jaffettwax l-użu tal-progesteron, li jahdem b'mod differenti minn 17-OHPC.
- Jekk għandek mistoqsijiet dwar it-trattament li hadt fil-passat jew qed tiegħu fil-preżent, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

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.

Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- Il-Kumitat dwar is-sikurezza tal-EMA, il-PRAC, irrakkomanda s-sospensjoni tal-medicini li fihom 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) fl-UE minhabba li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-medicini ma għadux meqjus pożittiv.
- Ir-riżultati ta' studju epidemjologiku kbir jissuġġerixxu zieda possibbli fir-riskju ta' kanċer f'persuni esposti għal 17-OHPC fil-ġuf meta mqabbla ma' daww li ma kinux esposti għall-medicina (HR 1.99 [95 % CI 1.31, 3.02] aġġustat). F'termini assoluti, id-*data* tissuggerixxi li l-incidenza stmata tal-kanċer hija baxxa fost il-persuni esposti fil-ġuf (inqas minn 25/100 000 persuna-sena). L-istudju għandu l-limitazzjonijiet u r-riskju possibbli ma jistax jiġi kkonfermat.
- F'termini ta' effikaċja, id-*data* minn prova multiċentrika, double-blind, ikkontrollata b'mod każwali wriet nuqqas ta' effikaċja ta' 17-OHPC fil-prevenzjoni ta' twelid qabel iż-żmien; hemm *data* limitata dwar l-effikaċja f'indikazzjonijiet ostetriċi, ġinekologiċi u tal-fertilità oħra awtorizzati fl-UE.
- Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa m'għandhomx jibqgħu jippreskrivu jew jagħtu medicini li fihom 17-OHPC u għandhom jikkunsidraw alternattivi xierqa għal kwalunkwe indikazzjoni.
- L-eżitu ta' dan ir-rieżami ma jaffettwax l-użu tal-proġesteron, li jaħdem b'mod differenti minn 17-OHPC.
- Komunikazzjoni diretta tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa se tintbagħat lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti fi żmien debit u se tiġi ppubblikata fuq [paġna ddedikata](#) fuq is-sit web tal-EMA.

Aktar dwar il-medicina

17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) huwa forma sintetika ta' hydroxyprogesterone li sseħħ b'mod naturali fil-ġisem u hija fformata minn proġesteron. Il-proġesteron huwa involut fit-tnejja tal-endometriju (inforra tal-ġuf) għat-tqala u ż-żamma tiegħu matul it-tqala. 17-OHPC huwa maħsub li jehel mar-riċetturi (miri) fuq ċelloli li normalment ikunu fil-mira tal-proġesteron. Dan kien mistenni li jnaqqas ir-riskju ta' telf ta' tqala jew ta' twelid prematur f'nisa tqal u jgħin fit-trattament ta' ċerti disturbi ta' infertilità u ġinekologiċi relatati ma' nuqqas ta' proġesteron. 17-OHPC għandu karatteristiċi farmakologiċi differenti mill-proġesteron.

17-OHPC jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni. Fl-UE, il-medicina bħalissa hija awtorizzata fl-Awstrija, fi Franza u fl-Italja taħt l-ismijiet kummerċjali ta' Proluton Depot, Progesterone Retard Pharon u Lentogest.

Aktar dwar il-proċedura

Ir-rieżami ta' 17-OHPC inbeda fuq talba ta' Franza, skont [l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE](#).

Ir-rieżami sar mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza (PRAC), il-Kumitat responsabbli għall-valutazzjoni ta' kwistjonijiet tas-sikurezza għall-medicini li jintużaw mill-bniedem, li għamel sett ta' rakkomandazzjonijiet. Peress li medicini li fihom 17-OHPC huma kollha awtorizzati fuq livell nazzjonali, ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), li adotta l-pożizzjoni tiegħu.

Peress li l-pożizzjoni tas-CMDh giet adottata b'konsens, il-miżuri se jiġu implimentati direttament mill-Istati Membri fejn dawn il-medicini huma awtorizzati, skont skeda ta' żmien miftiehma.