



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 czerwca 2024 r.
EMA/298147/2024

Planowane zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na rynku UE leków zawierających kapronian hydroksyprogesteronu

W ramach przeglądu wyników badań zidentyfikowano potencjalne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania i brak wpływu na zapobieganie porodowi przed terminem

26 czerwca 2024 r. CMDh¹ zatwierdziła zalecenie komitetu ds. bezpieczeństwa EMA, PRAC, dotyczące zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających kapronian 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC) w Unii Europejskiej (UE). W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez PRAC stwierdzono, że istnieje możliwe, ale niepotwierdzone ryzyko nowotworu w przypadku narażenia na działanie 17-OHPC w łonie matki. Ponadto w przeglądzie uwzględniono nowe badania, które wykazały, że 17-OHPC nie jest skuteczny w zapobieganiu porodowi przed terminem; istniejące dane dotyczące skuteczności leku w innych zatwierdzonych wskazaniach są również ograniczone.

W niektórych państwach UE leki zawierające 17-OHPC są dopuszczane do obrotu w postaci wstrzyknięć mających na celu zapobieganie utracie ciąży lub porodowi przed terminem u ciężarnych kobiet. Są one także dopuszczone do stosowania w leczeniu różnych zaburzeń ginekologicznych i zaburzeń płodności, w tym zaburzeń spowodowanych brakiem hormonu o nazwie progesteron.

PRAC ocenił wyniki prowadzonego na szeroką skalę badania populacyjnego², w którym sprawdzano ryzyko nowotworu u osób narażonych na działanie 17-OHPC w łonie matki w ciągu około 50 lat od momentu urodzenia. Dane z tego badania sugerują, że u takich osób — w porównaniu z osobami nienarażonymi na działanie leku — ryzyko nowotworu może być podwyższone. PRAC zauważył jednak, że w badaniu odnotowano niewielką liczbę przypadków zachorowań na nowotwór oraz że badanie miało pewne ograniczenia, np. niepełne informacje na temat czynników ryzyka zachorowania na nowotwór. Komitet stwierdził zatem, że ryzyko zachorowania na nowotwór u osób narażonych na działanie 17-OHPC w łonie matki może wystąpić, ale z powodu istniejących niepewności nie można tego potwierdzić.

¹ CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za harmonizację standardów bezpieczeństwa stosowania leków dopuszczonych do obrotu w procedurach krajowych w całej UE.

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.



W swojej ocenie PRAC uwzględnił również dane dotyczące skuteczności leków zawierających 17-OHPC w zatwierdzonych wskazaniach, w tym wyniki badania oceniającego³ stopień zapobiegania porodowi przed terminem. W badaniu z udziałem ponad 1700 ciężarnych kobiet z porodem przed terminem w wywiadzie stwierdzono, że 17-OHPC nie jest skuteczniejszy niż placebo (leczenie pozorowane) w zapobieganiu kolejnemu porodowi przed terminem lub powikłaniom medycznym z powodu wcześniactwa u noworodków. Komitet ocenił też dwie opublikowane metaanalizy⁴⁵ (połączone analizy wielu badań) potwierdzające, że 17-OHPC nie jest skuteczny w zapobieganiu porodowi przed terminem. W odniesieniu do innych zatwierdzonych zastosowań 17-OHPC PRAC stwierdził, że istnieją ograniczone dowody skuteczności. Podczas przeglądu zwrócono się również o informacje do ekspertów w dziedzinie położnictwa, ginekologii i leczenia bezpłodności oraz przedstawicieli pacjentów.

Ze względu na obawy związane z możliwym ryzykiem zachorowania na nowotwór u osób narażonych na 17-OHPC w łonie matki w połączeniu z danymi dotyczącymi skuteczności 17-OHPC w zatwierdzonych wskazaniach PRAC uznał, że korzyści ze stosowania 17-OHPC nie przewyższają ryzyka w żadnym z zatwierdzonych zastosowań. W związku z tym Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych leków. Dostępne są alternatywne możliwości leczenia.

Po przyjęciu zalecenia PRAC przez CMDh pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających 17-OHPC zostaną zawieszone we wszystkich państwach członkowskich, w których leki te zostały dopuszczone do obrotu.

Informacje dla pacjentów

- EMA zaleca wycofanie z rynku UE leków zawierających kapronian 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC). W niektórych państwach UE leki te zostały dopuszczone do obrotu w celu zapobiegania utracie ciąży lub porodowi przed terminem u ciężarnych kobiet oraz w celu leczenia niektórych zaburzeń ginekologicznych i zaburzeń płodności.
- W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez komitet ds. bezpieczeństwa EMA, PRAC, stwierdzono, że w przypadku narażenia na działanie 17-OHPC w łonie matki istnieje prawdopodobnie podwyższone ryzyko nowotworu, choć liczba przypadków pozostaje niewielka. Komitet ustalił, że to podwyższone ryzyko jest prawdopodobne, ale nie można go potwierdzić.
- W wyniku przeprowadzonego przeglądu stwierdzono również, że leki zawierające 17-OHPC nie są skuteczne w zapobieganiu porodowi przed terminem u ciężarnych kobiet. Ponadto dane dotyczące skuteczności leków zawierających 17-OHPC w innych zatwierdzonych wskazaniach były ograniczone.
- Biorąc pod uwagę dane na temat skuteczności 17-OHPC w jego dozwolonych zastosowaniach, a także obawy dotyczące możliwego ryzyka zachorowania na nowotwór u osób narażonych na działanie leku w łonie matki, Agencja zaleca wycofanie tych leków z rynku UE.

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.

- Dostępne są inne możliwości leczenia. W przypadku przyjmowania obecnie leku zawierającego 17-OHPC lekarz zaproponuje przejście na inny, odpowiedni lek.
- Wynik tego przeglądu nie ma wpływu na stosowanie progesteronu, który działa w inny sposób niż 17-OHPC.
- W przypadku pytań dotyczących leczenia w przeszłości lub obecnie należy skontaktować się z pracownikiem medycznym.

Informacje dla pracowników medycznych

- Komitet ds. bezpieczeństwa EMA, PRAC, zalecił zawieszenie obrotu w UE lekami zawierającymi kapronian 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC), ponieważ ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych leków nie jest już uznawany za pozytywny.
- Wyniki zakrojonego na szeroką skalę badania epidemiologicznego wskazują na możliwe zwiększenie ryzyka nowotworu u osób narażonych na działanie 17-OHPC w łonie matki w porównaniu z osobami nienarażonymi na działanie leku (skorygowana wartość HR 1,99 [95% CI 1,31, 3,02]). Bez względu na dane te sugerują, że szacunkowa zachorowalność na nowotwór u osób narażonych na działanie leku w łonie matki jest niska (mniej niż 25 na 100 000 osobolat). Badanie ma ograniczenia, a prawdopodobne ryzyko nie może zostać potwierdzone.
- W odniesieniu do skuteczności dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną wykazały brak skuteczności 17-OHPC w zapobieganiu porodowi przed terminem; dostępne dane dotyczące skuteczności w innych zatwierdzonych w UE wskazaniach położniczych, ginekologicznych i związanych z płodnością są ograniczone.
- Pracownicy medyczni nie powinni już przepisywać ani wydawać leków zawierających 17-OHPC i powinni rozważyć odpowiednie alternatywy dla każdego wskazania.
- Wynik tego przeglądu nie ma wpływu na stosowanie progesteronu, który działa w inny sposób niż 17-OHPC.
- We właściwym czasie do odpowiednich pracowników medycznych zostanie rozesłany bezpośredni komunikat, który będzie też opublikowany na [specjalnej stronie internetowej](#) w witrynie EMA.

Więcej informacji o leku

Kapronian 17-hydroksyprogesteronu (17-OHPC) jest syntetyczną postacią hydroksyprogesteronu występującego w organizmie naturalnie i powstającego z progesteronu. Progesteron bierze udział w przygotowywaniu endometrium (wyściółki macicy) do ciąży i jego utrzymaniu w okresie ciąży. Uważa się, że 17-OHPC przyłącza się do receptorów (celów) na powierzchni komórek, na które w normalnych okolicznościach oddziałuje progesteron. Oczekiwano, że zmniejszy to ryzyko utraty ciąży lub przedwczesnego porodu u ciężarnych kobiet i pomoże w leczeniu niektórych zaburzeń ginekologicznych i powodujących niepłodność związanych z niedoborem progesteronu. 17-OHPC ma inne właściwości farmakologiczne niż progesteron.

17-OHPC jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań. Na terenie UE lek jest obecnie dopuszczony do obrotu w Austrii, we Francji i Włoszech pod nazwami handlowymi Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlou i Lentogest.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę oceny 17-OHPC wszczęto na wniosek Francji zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Przeprowadził ją Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Ponieważ wszystkie leki zawierające 17-OHPC są dopuszczane do obrotu w procedurze narodowej, zalecenia PRAC zostały przekazane Grupie koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła własne stanowisko.

Ponieważ stanowisko CMDh przyjęto przez konsensus, środki będą wdrażane bezpośrednio przez państwa członkowskie, w których wspomniane leki dopuszczono do obrotu, zgodnie z ustalonym harmonogramem.