



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 iunie 2024
EMA/298147/2024

Medicamentele care conțin caproat de hidroxiprogesteron urmează să fie retrase de pe piața UE

Evaluarea studiilor ridică posibile motive de îngrijorare privind siguranța și nu se constată niciun efect în prevenirea nașterii premature

La 26 iunie 2024, CMD(h)¹ a avizat recomandarea comitetului de siguranță al EMA, PRAC, de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin caproat de 17-hidroxiprogesteron (17-OHPC) în Uniunea Europeană (UE). O evaluare efectuată de PRAC a concluzionat că există un risc posibil, dar neconfirmat, de cancer la persoanele expuse la 17-OHPC în uter. În plus, evaluarea a luat în considerare noi studii care au arătat că 17-OHPC nu este eficace în prevenirea nașterii premature; există, de asemenea, date limitate cu privire la eficacitatea sa în alte utilizări autorizate.

În unele țări din UE, medicamentele care conțin 17-OHPC sunt autorizate sub formă de injecții pentru a preveni pierderea sarcinii sau nașterea prematură la femeile gravide. Acestea sunt autorizate, de asemenea, pentru tratamentul diferitelor tulburări ginecologice și de fertilitate, inclusiv al tulburărilor cauzate de lipsa hormonului numit progesteron.

PRAC a evaluat rezultatele unui studiu amplu bazat pe populație², care a analizat riscul de cancer la persoanele care au fost expuse la 17-OHPC în uter, timp de aproximativ 50 de ani de la naștere. Datele din acest studiu sugerează că aceste persoane ar putea avea un risc crescut de cancer în comparație cu cele care nu au fost expuse la medicamentele respective. Cu toate acestea, PRAC a constatat că în cadrul studiului a existat un număr mic de cazuri de cancer și că studiul a avut unele limitări, cum ar fi informații limitate cu privire la factorii de risc pentru cancer. Prin urmare, comitetul a concluzionat că există un risc de cancer posibil la persoanele expuse la 17-OHPC în uter, dar nu poate fi confirmat din cauza incertitudinilor.

În evaluarea sa, PRAC a luat în considerare și datele privind eficacitatea medicamentelor care conțin 17-OHPC în utilizările autorizate, inclusiv rezultatele unui studiu³ care a analizat cât de bine au prevenit nașterea prematură. Studiul, care a cuprins peste 1 700 de femei gravide cu antecedente de naștere prematură, a constatat că 17-OHPC nu este mai eficace decât placebo (un preparat inactiv) în

¹ CMD(h) este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul 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.

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.



prevenirea nașterilor premature recurente sau a complicațiilor medicale cauzate de prematuritate la nou-născuți. De asemenea, comitetul a evaluat două metaanalize publicate^{4,5} (analize combinate ale mai multor studii), care au confirmat că 17-OHPC nu este eficace în prevenirea nașterii premature. Pentru celelalte utilizări autorizate ale 17-OHPC, PRAC a concluzionat că există dovezi limitate ale eficacității. În cursul evaluării, s-au solicitat, de asemenea, contribuții din partea experților în domeniul obstetricii, ginecologiei și tratamentului fertilității, precum și din partea reprezentanților pacienților.

Având în vedere preocuparea generată de posibilul risc de cancer la persoanele expuse la 17-OHPC în uter, împreună cu datele privind eficacitatea 17-OHPC în utilizările sale autorizate, PRAC a considerat că beneficiile 17-OHPC nu depășesc riscurile asociate acestuia în nicio utilizare autorizată. Prin urmare, comitetul a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste medicamente. Sunt disponibile alte opțiuni de tratament.

Ca urmare a adoptării recomandării PRAC de către CMD(h), autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin 17-OHPC vor fi suspendate în toate statele membre în care sunt autorizate medicamentele.

Informații pentru pacienți

- EMA recomandă ca medicamentele care conțin caproat de 17-hidroxiprogesteron (17-OHPC) să fie retrase de pe piața UE. În unele țări din UE, aceste medicamente au fost autorizate pentru a preveni pierderea sarcinii sau nașterea prematură la femeile gravide și pentru a trata anumite tulburări ginecologice și de fertilitate.
- În urma unei evaluări efectuate de comitetul de siguranță al EMA, PRAC, s-a constatat că există un posibil risc crescut de cancer la persoanele care au fost expuse la 17-OHPC în uter, deși numărul de cazuri rămâne scăzut. Comitetul a concluzionat că acest risc crescut este posibil, dar nu poate fi confirmat.
- În urma evaluării s-a constatat, de asemenea, că medicamentele care conțin 17-OHPC nu sunt eficace în prevenirea nașterii înainte de termen la femeile gravide. În plus, au existat date limitate privind eficacitatea medicamentelor care conțin 17-OHPC în alte utilizări autorizate.
- Având în vedere datele privind eficacitatea 17-OHPC în utilizările autorizate, împreună cu motivele de îngrijorare privind un posibil risc de cancer la persoanele care au fost expuse la medicament în uter, agenția recomandă retragerea acestor medicamente de pe piața UE.
- Sunt disponibile și alte opțiuni de tratament. Dacă utilizați un medicament care conține 17-OHPC, medicul va discuta cu dumneavoastră despre trecerea la o alternativă adecvată.
- Rezultatul acestei evaluări nu afectează utilizarea progesteronului, care acționează în mod diferit față de 17-OHPC.
- Dacă aveți întrebări cu privire la tratamentul dumneavoastră anterior sau actual, vă rugăm să contactați furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.

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

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Comitetul de siguranță al EMA, PRAC, a recomandat suspendarea comercializării medicamentelor care conțin caproat de 17-hidroxiprogesteron (17-OHPC) în UE, deoarece raportul general beneficiu-risc al acestor medicamente nu mai este considerat pozitiv.
- Rezultatele unui studiu epidemiologic de mare amploare sugerează o posibilă creștere a riscului de cancer la persoanele expuse la 17-OHPC în uter în comparație cu cele care nu au fost expuse la medicament (HR ajustat 1,99 [Î 95 % 1,31, 3,02]). În termeni absoluți, datele sugerează că incidența estimată a cancerului este scăzută în rândul persoanelor expuse în uter (mai puțin de 25/100 000 de persoane-ani). Studiul are limitări și riscul posibil nu poate fi confirmat.
- În ceea ce privește eficacitatea, datele obținute dintr-un studiu controlat randomizat, multicentric, dublu-orb, au arătat o lipsă de eficacitate a 17-OHPC în prevenirea nașterii premature; există date limitate privind eficacitatea în alte indicații obstetrice, ginecologice și de fertilitate autorizate în UE.
- Profesioniștii din domeniul sănătății nu vor mai prescrie sau elibera medicamente care conțin 17-OHPC și trebuie să ia în considerare alternative adecvate pentru orice indicație.
- Rezultatul acestei evaluări nu afectează utilizarea progesteronului, care acționează în mod diferit față de 17-OHPC.
- Se va trimite în timp util o comunicare directă profesioniștilor din domeniul sănătății relevanți, aceasta fiind publicată pe o [pagină dedicată](#) de pe site-ul EMA.

Informații suplimentare despre medicament

Caproatul de 17-hidroxiprogesteron (17-OHPC) este o formă sintetică de hidroxiprogesteron care apare în mod natural în organism și se formează din progesteron. Progesteronul este implicat în pregătirea endometriului (mucoasa uterului) pentru sarcină și menținerea acestuia în timpul sarcinii. Se consideră că 17-OHPC se leagă de receptori (țintele) de pe celulele care sunt vizate în mod normal de progesteron. Această acțiune ar fi trebuit să reducă riscul de pierdere a sarcinii sau de travaliu prematur la femeile gravide și să ajute la tratarea anumitor tulburări de fertilitate și ginecologice legate de lipsa progesteronului. 17-OHPC are proprietăți farmacologice diferite față de progesteron.

17-OHPC este disponibil sub formă de soluție injectabilă. În prezent, medicamentul este autorizat în UE în Austria, Franța și Italia sub denumirile comerciale Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon și Lentogest.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea 17-OHPC a fost inițiată la cererea Franței, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

Evaluarea a fost realizată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. Deoarece toate medicamentele care conțin 17-OHPC sunt autorizate la nivel național, recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman [CMD(h)], care a adoptat o poziție.

Întrucât poziția CMD(h) a fost adoptată prin consens, măsurile vor fi puse în aplicare direct de către statele membre în care sunt autorizate aceste medicamente, conform unui calendar agreat.