



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. júna 2024
EMA/298147/2024

Lieky obsahujúce hydroxyprogesterón kaproát majú byť pozastavené na trhu v rámci EÚ

Preskúmanie štúdií vyvoláva možné obavy o bezpečnosť a nezistil sa žiadny účinok na prevenciu predčasného pôrodu

Dňa 26. júna 2024 koordinačná skupina CMDh¹ schválila odporúčanie výboru agentúry EMA pre bezpečnosť, výboru PRAC, pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce 17-hydroxyprogesterón kaproát (17-OHPC) v Európskej únii (EÚ). Výbor PRAC dospel počas preskúmania k záveru, že existuje možné, ale nepotvrdené riziko rakoviny u ľudí vystavených pôsobeniu 17-OHPC v maternici. Okrem toho sa pri preskúmaní vzali na vedomie nové štúdie, ktoré preukázali, že 17-OHPC nie je účinný pri prevencii predčasného pôrodu; údaje o jeho účinnosti pri iných schválených použitíach sú tiež obmedzené.

V niektorých krajinách EÚ sú lieky obsahujúce 17-OHPC schválené ako injekcie na prevenciu straty gravidity alebo predčasného pôrodu u gravidných žien. Sú schválené aj na liečbu rôznych gynekologických porúch a porúch plodnosti vrátane porúch spôsobených nedostatkom hormónu nazývaného progesterón.

Výbor PRAC preskúmal výsledky rozsiahlej populačnej štúdie², v ktorej sa skúmalo riziko rakoviny u ľudí, ktorí boli vystavení pôsobeniu 17-OHPC v maternici, počas približne 50 rokov od ich narodenia. Údaje z tejto štúdie naznačujú, že títo ľudia môžu mať zvýšené riziko rakoviny v porovnaní s tými, ktorí neboli vystavení pôsobeniu týchto liekov. Výbor PRAC však konštatoval, že v štúdii bol nízky počet prípadov rakoviny a že štúdia mala určité obmedzenia, napríklad obmedzené informácie o rizikových faktoroch rakoviny. Výbor preto dospel k záveru, že riziko vzniku rakoviny u ľudí vystavených pôsobeniu 17-OHPC v maternici je možné, ale vzhľadom na neistotu ho nemožno potvrdiť.

Výbor PRAC v rámci svojho preskúmania vzal na vedomie aj údaje o účinnosti liekov obsahujúcich 17-OHPC pri ich schválených použitíach vrátane výsledkov štúdie³, v ktorej sa skúmalo, do akej miery zabraňujú predčasnému pôrodu. V štúdii, na ktorej sa zúčastnilo viac ako 1 700 gravidných žien s predčasným pôrodom v anamnéze, sa zistilo, že 17-OHPC nie je účinnejší ako placebo (zdanlivý liek) pri prevencii opakovaných predčasných pôrodov alebo zdravotných komplikácií spôsobených

¹ Koordinačná skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

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.

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.



predčasným pôrodom u novorodencov. Výbor preskúmal tiež dve publikované meta-analýzy^{4,5} (kombinované analýzy viacerých štúdií), ktoré potvrdili, že 17-OHPC nie je účinný pri prevencii predčasného pôrodu. V prípade ostatných schválených použití 17-OHPC výbor PRAC dospel k záveru, že existujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Počas preskúmania boli vyžiadané aj podnety od odborníkov v oblasti pôrodnictva, gynekológie a liečby neplodnosti a od zástupcov pacientov.

Vzhľadom na obavy vyvolané možným rizikom rakoviny u ľudí vystavených pôsobeniu 17-OHPC v maternici spolu s údajmi o účinnosti 17-OHPC pri jeho schválených použitíach výbor PRAC usúdil, že prínosy 17-OHPC neprevažujú nad jeho rizikami pri žiadnom schválenom použití. Výbor preto odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre tieto lieky. K dispozícii sú alternatívne možnosti liečby.

Po prijatí odporúčania výboru PRAC koordinačnou skupinou CMDh budú pozastavené povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce 17-OHPC vo všetkých členských štátoch, v ktorých sú tieto lieky povolené.

Informácie pre pacientov

- Agentúra EMA odporúča stiahnuť z trhu EÚ lieky obsahujúce 17-hydroxyprogesterón kaproát (17-OHPC). V niektorých krajinách EÚ boli tieto lieky schválené na prevenciu straty gravidity alebo predčasného pôrodu u gravidných žien a na liečbu určitých gynekologických porúch a porúch plodnosti.
- Výbor agentúry EMA pre bezpečnosť, výbor PRAC zistil, že existuje možné zvýšené riziko rakoviny u ľudí, ktorí boli vystavení pôsobeniu 17-OHPC v maternici, hoci počet prípadov je stále nízky. Výbor dospel k záveru, že toto zvýšené riziko je možné, ale nemožno ho potvrdiť.
- Počas preskúmania sa tiež zistilo, že lieky obsahujúce 17-OHPC nie sú účinné pri prevencii predčasného pôrodu u gravidných žien. Okrem toho boli k dispozícii len obmedzené údaje o účinnosti liekov obsahujúcich 17-OHPC pri iných schválených použitíach.
- Vzhľadom na údaje o účinnosti 17-OHPC pri jeho schválených použitíach a vzhľadom na obavy z možného rizika vzniku rakoviny u ľudí, ktorí boli vystavení pôsobeniu tohto lieku v maternici, agentúra odporúča stiahnuť tieto lieky z trhu v EÚ.
- K dispozícii sú iné možnosti liečby. Ak používate liek obsahujúci 17-OHPC, váš lekár s vami prediskutuje prechod na vhodnú alternatívu.
- Výsledok tohto preskúmania nemá vplyv na používanie progesterónu, ktorý pôsobí iným spôsobom ako 17-OHPC.
- Ak máte otázky týkajúce sa vašej minulej alebo súčasnej liečby, obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

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.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Výbor agentúry EMA pre bezpečnosť, výbor PRAC odporučil pozastavenie liekov obsahujúcich 17-hydroxyprogesterón kaproát (17-OHPC) v EÚ, pretože celkový pomer prínosov a rizík týchto liekov sa už nepovažuje za pozitívny.
- Výsledky rozsiahlej epidemiologickej štúdie naznačujú možné zvýšené riziko rakoviny u ľudí vystavených pôsobeniu 17-OHPC v maternici v porovnaní s tými, ktorí neboli vystavení tomuto lieku (upravený HR 1,99 [95 % IS 1,31; 3,02]). V absolútnych číslach údaje naznačujú, že odhadovaný výskyt rakoviny je u ľudí vystavených v maternici nízky (menej ako 25/100 000 osôb/rokov). Štúdia má obmedzenia a možné riziko nie je možné potvrdiť.
- Pokiaľ ide o účinnosť, údaje z multicentrického, dvojito zaslepeného randomizovaného kontrolovaného skúšania preukázali nedostatočnú účinnosť 17-OHPC pri prevencii predčasného pôrodu; údaje o účinnosti v iných pôrodných a gynekologických indikáciách a indikáciách týkajúcich sa plodnosti schválených v EÚ sú obmedzené.
- Zdravotnícki pracovníci by už nemali predpisovať ani vydávať lieky obsahujúce 17-OHPC a mali by zvážiť vhodné alternatívy pre všetky indikácie.
- Výsledok tohto preskúmania nemá vplyv na používanie progesterónu, ktorý pôsobí iným spôsobom ako 17-OHPC.
- Príslušným zdravotníckym pracovníkom bude v riadnom čase zaslaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi a bude uverejnená na [vyhradenej stránke](#) na webovom sídle agentúry EMA.

Ďalšie informácie o lieku

17-hydroxyprogesterón kaproát (17-OHPC) je syntetická forma hydroxyprogesterónu, ktorý sa prirodzene vyskytuje v tele a vzniká z progesterónu. Progesterón sa podieľa na príprave endometria (výstelky maternice) na graviditu a na jeho udržiavaní počas gravidity. Predpokladá sa, že 17-OHPC sa viaže na receptory (ciele) na bunkách, na ktoré je za normálnych okolností zacielený progesterón. Očakávalo sa, že to zníži riziko straty gravidity alebo predčasného pôrodu u gravidných žien a pomôže liečiť niektoré poruchy plodnosti a gynekologické poruchy súvisiace s nedostatkom progesterónu. 17-OHPC má iné farmakologické vlastnosti ako progesterón.

17-OHPC je dostupný vo forme injekčného roztoku. V rámci EÚ je liek v súčasnosti povolený v Rakúsku, Francúzsku a Taliansku pod obchodnými názvami Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlou a Lentogest.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie 17-OHPC sa začalo na žiadosť Francúzska podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie a ktorý vydal súbor odporúčaní. Keďže všetky lieky obsahujúce 17-OHPC sú povolené na úrovni jednotlivých štátov, odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordináčnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala svoje stanovisko.

Keďže stanovisko koordináčnej skupiny CMDh bolo prijaté na základe konsenzu, tieto opatrenia budú členské štáty priamo vykonávať v krajinách, v ktorých sú tieto lieky povolené, podľa dohodnutého harmonogramu.