



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 juni 2024
EMA/298147/2024

Läkemedel som innehåller hydroxiprogesteronkaproat dras tillfälligt tillbaka från EU-marknaden

Granskning av studier ger upphov till betänkligheter och visar på bristande effekt när det gäller att förebygga för tidig förlossning

Den 26 juni 2024 godkände CMD(h)¹ rekommendationen från EMA:s säkerhetskommitté, PRAC, om att tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller 17-hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) i Europeiska unionen (EU). I en granskning utförd av PRAC drogs slutsatsen att det finns en möjlig men obekräftad risk för cancer hos personer som exponerats för 17-OHPC i livmodern innan de föddes. I översynen beaktades dessutom nya studier som visade att 17-OHPC saknar effekt när det gäller att förebygga för tidig förlossning. Det finns också begränsade data om dess effekt vid andra godkända användningar.

I vissa EU-länder är 17-OHPC-innehållande läkemedel godkända som injektioner för att förebygga spontanaborter (förlust av graviditet) eller för tidig förlossning hos gravida kvinnor. De är också godkända för behandling av olika gynekologiska tillstånd och fertilitetsstörningar, bland annat störningar som orsakas av brist på hormonet progesteron.

PRAC granskade resultaten från en stor populationsbaserad studie², där risken för cancer undersöktes hos personer som hade exponerats för 17-OHPC i livmodern. Studiens uppföljningsperiod omfattade cirka 50 år och började vid tidpunkten för födseln. Data från denna studie tyder på att dessa personer kan löpa ökad risk för cancer jämfört med dem som inte exponerats för dessa läkemedel. PRAC noterade dock att antalet cancerfall i studien var litet och att studien hade vissa begränsningar, såsom begränsad information om riskfaktorer för cancer. Kommittén drog därför slutsatsen att ökad risk för cancer hos personer som exponerats för 17-OHPC i livmodern är möjlig, men att detta inte kan bekräftas på grund av osäkerhetsfaktorer.

I sin granskning beaktade PRAC även data om effekten av 17-OHPC-innehållande läkemedel vid deras godkända användningar, inräknat resultaten från en studie³ som undersökte hur väl de förebyggde för tidig förlossning. Studien omfattade över 1 700 gravida kvinnor med en anamnes på för tidig förlossning och visade att 17-OHPC inte är effektivare än placebo (översiktlig behandling) när det gäller

¹ CMD(h) är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

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.



att förebygga återkommande fall av för tidig förlossning eller medicinska komplikationer på grund av för tidigt födda barn. Kommittén granskade också två publicerade metaanalyser⁴⁵ (kombinerade analyser av flera studier), som bekräftade att 17-OHPC inte är effektivt när det gäller att förebygga för tidig förlossning. För de andra godkända användningarna av 17-OHPC drog PRAC slutsatsen att det finns begränsade belägg för effekt. Under översynen inhämtades också synpunkter från experter på obstetrik, gynekologi och fertilitetsbehandling samt från patientrepresentanter.

Mot bakgrund av den eventuella risken för cancer hos personer som exponerats för 17-OHPC i livmodern innan de föddes, tillsammans med uppgifterna om effekten av 17-OHPC vid dess godkända användning, ansåg PRAC att fördelarna med 17-OHPC inte uppväger riskerna vid någon av de godkända användningarna. Kommittén rekommenderade därför att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel tillfälligt upphävs. Andra behandlingsalternativ finns.

När PRAC:s rekommendation antagits av CMD(h) kommer godkännandena för försäljning för 17-OHPC-innehållande läkemedel att tillfälligt upphävas i alla medlemsstater där läkemedlen är godkända.

Information till patienter

- EMA rekommenderar att läkemedel som innehåller 17-hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) dras tillbaka från EU-marknaden. I vissa EU-länder godkändes dessa läkemedel för att förebygga spontanaborter (förlust av graviditet) eller för tidig förlossning hos gravida kvinnor och för att behandla vissa gynekologiska tillstånd och fertilitetsstörningar.
- En granskning som utförts av EMA:s säkerhetskommitté, PRAC, visade att det finns en möjlig ökad risk för cancer hos personer som har exponerats för 17-OHPC i livmodern innan de föddes, även om det endast rör sig om ett fåtal fall. Kommittén drog slutsatsen att denna ökade risk är möjlig men inte kan bekräftas.
- Granskningen visade också att läkemedel som innehåller 17-OHPC inte är effektiva för att förebygga för tidig förlossning hos gravida kvinnor. Dessutom fanns det begränsade uppgifter om effekten av 17-OHPC-innehållande läkemedel vid de andra godkända användningarna.
- Med tanke på uppgifterna om effekten av 17-OHPC vid dess godkända användningar tillsammans med farhågor om en möjlig risk för cancer hos personer som exponerats för läkemedlet i livmodern innan de föddes, rekommenderar myndigheten att dessa läkemedel dras tillbaka från EU-marknaden.
- Andra behandlingsalternativ finns. Om du använder ett läkemedel som innehåller 17-OHPC kommer din läkare att föreslå byte till ett lämpligt alternativ.
- Resultatet av denna granskning påverkar inte användningen av progesteron, som verkar på ett annat sätt än 17-OHPC.
- Om du har frågor om din tidigare eller nuvarande behandling, kontakta din vårdgivare.

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.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- EMA:s säkerhetskommitté, PRAC, har rekommenderat tillfälligt upphävande av läkemedel som innehåller 17-hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) i EU eftersom det totala nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel inte längre anses vara positivt.
- Resultaten av en stor epidemiologisk studie tyder på en möjlig ökad risk för cancer hos personer som exponerats för 17-OHPC i livmodern innan de föddes, jämfört med dem som inte exponerats för läkemedlet (justerat HR 1,99 [95 % KI 1,31; 3,02]). I absoluta tal tyder uppgifterna på att den uppskattade incidensen av cancer är låg hos personer som exponerats i livmodern (mindre än 25/100 000 personer-år). Studien har begränsningar och den möjliga risken kan inte bekräftas.
- Vad gäller effekt har data från en dubbelblind, randomiserad kontrollerad multicenterprövning visat på en brist på effekt av 17-OHPC som förebyggande behandling av för tidig förlossning. Det finns begränsade data om eventuell effekt vid andra obstetriska, gynekologiska och fertilitetsrelaterade indikationer som är godkända i EU.
- Hälso- och sjukvårdspersonal ska inte längre förskriva eller lämna ut läkemedel med 17-OHPC och överväga lämpliga alternativ beroende på indikation.
- Resultatet av denna granskning påverkar inte användningen av progesteron, som verkar på ett annat sätt än 17-OHPC.
- Ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal kommer att skickas till berörd hälso- och sjukvårdspersonal och offentliggöras på en [särskild sida](#) på EMA:s webbplats.

Mer om läkemedlet

17-hydroxiprogesteronkaproat (17-OHPC) är en syntetisk form av hydroxiprogesteron, som förekommer naturligt i kroppen och bildas av progesteron. Progesteron medverkar i förberedandet av endometriet (livmoderslemhinnan) för graviditet och upprätthåller det under graviditeten. 17-OHPC tros binda till receptorer (mål) på celler som normalt är måltavlor för progesteron. Detta förväntades minska risken för spontanaborter eller för tidigt förlossningsarbete hos gravida kvinnor, och bidra till att behandla vissa typer av infertilitet och gynekologiska störningar orsakade av brist på progesteron. De farmakologiska egenskaperna för 17-OHPC skiljer sig från progesteron.

17-OHPC finns som injektionsvätska, lösning. Inom EU är läkemedlet för närvarande godkänt i Österrike, Frankrike och Italien under produktnamnen Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon och Lentogest.

Mer om förfarandet

Granskningen av 17-OHPC inleddes på begäran av Frankrike, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, som lämnade en rad rekommendationer. Eftersom alla 17-OHPC-innehållande läkemedel har godkänts nationellt lämnades PRAC:s rekommendationer till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel [CMD(h)], som har antagit sin ståndpunkt.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs i samförstånd kommer åtgärderna att genomföras direkt av de medlemsstater där dessa läkemedel är godkända, enligt en avtalad tidsplan.