



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 Μαΐου 2024
EMA/225201/2024

Τα σκευάσματα καπροϊκής υδροξυπρογεστερόνης πρόκειται να ανασταλούν από την αγορά της ΕΕ

Η επισκόπηση μελετών εγείρει πιθανό ζήτημα ασφάλειας και δεν ανευρίσκει αποτελέσμα στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA, η PRAC, συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των σκευασμάτων που περιέχουν καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Μία επισκόπηση από την PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένας πιθανός αλλά ανεπιβεβαίωτος κίνδυνος καρκίνου σε ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε 17-OHPC ενδομητρίως. Επιπλέον, η επισκόπηση συμπεριέλαβε νέες μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Υπάρχουν επίσης περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της σε άλλες εγκεκριμένες χρήσεις.

Σε μερικές χώρες της ΕΕ, τα σκευάσματα της 17-OHPC είναι εγκεκριμένα ως ενέσεις για την πρόληψη της αποβολής ή του πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες. Είναι επίσης εγκεκριμένα για την αντιμετώπιση διαφόρων γυναικολογικών διαταραχών και διαταραχών της γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών που προκαλούνται από την έλλειψη μιας ορμόνης που ονομάζεται προγεστερόνη.

Η PRAC επισκόπησε τα αποτελέσματα από μία μεγάλη μελέτη βασιζόμενη στον πληθυσμό¹, η οποία εξέτασε τον κίνδυνο καρκίνου σε ανθρώπους που είχαν εκτεθεί στην 17-OHPC ενδομητρίως, για μία περίοδο 50 ετών περίπου από τον καιρό που γεννήθηκαν. Τα δεδομένα αυτή της μελέτης υποδηλώνουν ότι αυτοί οι άνθρωποι ενδέχεται να έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν εκτεθεί σε αυτά τα σκευάσματα. Ωστόσο, η PRAC σημείωσε ότι υπήρχε ένας μικρός αριθμός περιστατικών καρκίνου στη μελέτη και ότι η μελέτη είχε ορισμένους περιορισμούς, όπως οι περιορισμένες πληροφορίες για παράγοντες κινδύνου για καρκίνο. Η Επιτροπή λοιπόν κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος καρκίνου στους ανθρώπους που εκτέθηκαν σε 17-OHPC ενδομητρίως είναι πιθανός, αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί εξαιτίας αβεβαιοτήτων.

Στην επισκόπηση της, η PRAC εξέτασε επίσης δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων 17-OHPC στις εγκεκριμένες χρήσεις τους, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων από μία μελέτη² η οποία εξέτασε το πόσο καλά προλάμβαναν τον πρόωρο τοκετό. Η μελέτη, η οποία περιλάμβανε πάνω από

¹ 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.

² 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.



1.700 έγκυες γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού , ανέδειξε ότι η 17-OHPC δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική από το placebo (μία εικονική θεραπεία) στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων πρόωρων τοκετών ή ιατρικών επιπλοκών λόγω της προωρότητας σε νεογνέννητα. Η Επιτροπή επισκόπησε επίσης 2 δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις ^{3,4} (συνδυασμένες αναλύσεις από πολλαπλές μελέτες) , οι οποίες επιβεβαίωσαν ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Για τις άλλες εγκεκριμένες χρήσεις της 17-OHPC , η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει περιορισμένη τεκμηρίωση για αποτελεσματικότητα. Κατά τη διάρκεια της επισκόπησης , ζητήθηκε η συμβολή εμπειρογνομόνων στην μαιευτική, τη γυναικολογία και την θεραπεία της υπογονιμότητας καθώς και αντιπροσώπων ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη την ανησυχία που εγέρθηκε από τον πιθανό κίνδυνο καρκίνου σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην 17-OHPC ενδομητρίως, μαζί με τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητας της 17-OHPC στις εγκεκριμένες χρήσεις της , η PRAC θεώρησε ότι τα οφέλη της 17-OHPC δεν υπερτερούν των κινδύνων σε οποιαδήποτε εγκεκριμένη χρήση. Η Επιτροπή , ως εκ τούτου, συστήνει την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας αυτών των σκευασμάτων. Υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Ο EMA συστήνει την απομάκρυνση από την αγορά της ΕΕ των σκευασμάτων που περιέχουν καπροϊκή 17 – υδροξυπρογεστερόνη. Σε μερικές χώρες της ΕΕ, τα σκευάσματα είχαν εγκριθεί για την πρόληψη αποβολών ή πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες και για τη θεραπεία συγκεκριμένων γυναικολογικών διαταραχών και διαταραχών γονιμότητας.
- Μία επισκόπηση από την επιτροπή ασφάλειας του EMA , της PRAC, ανέδειξε ότι υπάρχει ένας πιθανός αυξημένος κίνδυνος καρκίνου σε ανθρώπους που είχαν εκτεθεί στην 17-OHPC στη μήτρα, παρόλο που ο αριθμός των περιστατικών παραμένει μικρός. Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος υπάρχει αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.
- Η επισκόπηση ανέδειξε επίσης ότι τα σκευάσματα που περιέχουν 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, υπήρχαν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων 17-OHPC σε άλλες εγκεκριμένες χρήσεις.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας της 17-OHPC στις εγκεκριμένες χρήσεις της, μαζί με την ανησυχία για τον πιθανό κίνδυνο καρκίνου σε ανθρώπους που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο ενδομητρίως , ο Οργανισμός συστήνει τα σκευάσματα αυτά να αποσυρθούν από την αγορά στην ΕΕ.
- Άλλες εναλλακτικές θεραπείας είναι διαθέσιμες. Εάν χρησιμοποιείτε ένα σκεύασμα που περιέχει την 17-OHPC , ο ιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας την αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική.
- Το αποτέλεσμα αυτής της επισκόπησης δεν επηρεάζει τη χρήση της προγεστερόνης, η οποία λειτουργεί με έναν διαφορετικό τρόπο από την 17-OHPC .

³ 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.

⁴ 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.

- Εάν έχετε απορίες για την προηγούμενη ή την τρέχουσα θεραπεία σας , παρακαλούμε όπως επικοινωνήσετε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Η επιτροπή ασφάλειας του EMA, η PRAC, συνέστησε την αναστολή των σκευασμάτων που περιέχουν καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) στην ΕΕ καθώς το συνολικό ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται πλέον θετικό.
- Τα αποτελέσματα μίας μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης υποδηλώνουν έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε ανθρώπους που εκτέθηκαν στην 17-OHPC στη μήτρα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν εκτεθεί στο φάρμακο (προσαρμοσμένο ηλικίο κινδύνου 1,99 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,31 , 3,02]). Σε απόλυτους υπολογισμούς, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εκτιμώμενη επίπτωση του καρκίνου είναι μικρή μεταξύ των ανθρώπων που εκτέθηκαν ενδομητρίως (μικρότερη από 25/100.000 ανθρωποέτη). Η μελέτη έχει περιορισμούς και ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.
- Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα , τα δεδομένα από μία πολυκεντρική , διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου έδειξαν έλλειψη αποτελεσματικότητας της 17-OHPC στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στην αποτελεσματικότητα σε άλλες μαιευτικές, γυναικολογικές και για τη γονιμότητα εγκεκριμένες ενδείξεις στην ΕΕ.
- Οι επαγγελματίες υγείας δεν θα πρέπει πλέον να συνταγογραφούν ή να χορηγούν σκευάσματα της 17-OHPC και θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους κατάλληλες εναλλακτικές για οποιαδήποτε ένδειξη.
- Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης δεν επηρεάζει τη χρήση της προγεστερόνης , η οποία λειτουργεί με έναν διαφορετικό τρόπο από την 17-OHPC.
- Μία απευθείας επικοινωνίας με επαγγελματίες υγείας θα σταλεί στους σχετικούς επαγγελματίες υγείας σε εύλογο χρόνο και θα δημοσιευτεί σε μία [ειδική σελίδα](#) στον ιστότοπο του EMA.

Περισσότερα για το φάρμακο

Η καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) είναι μία συνθετική μορφή της υδροξυπρογεστερόνης η οποία ανευρίσκεται φυσικά στο σώμα και παράγεται από την προγεστερόνη. Η προγεστερόνη συμμετέχει στην προετοιμασία του ενδομητρίου (της επένδυσης της μήτρας) για εγκυμοσύνη και τη διατήρησή του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πιστεύεται ότι η 17-OHPC προσδένεται σε υποδοχείς (στόχους) σε κύτταρα τα οποία φυσιολογικά τα έχει ως στόχο η προγεστερόνη. Αυτό αναμενόταν να μειώσει τον κίνδυνο της αποβολής ή του πρόωρου τοκετού σε έγκυες γυναίκες και να βοηθήσει στη θεραπεία συγκεκριμένων διαταραχών γονιμότητας και γυναικολογικών διαταραχών οι οποίες σχετίζονται με έλλειψη προγεστερόνης. Η 17-OHPC έχει διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες από την προγεστερόνη.

Η 17-OHPC είναι διαθέσιμη ως διάλυμα για ένεση. Εντός της ΕΕ, το φάρμακο είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο στην Αυστρία, τη Γαλλία και την Ιταλία με τα εμπορικά ονόματα Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon και Lentogest.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επισκόπηση για την 17-OHPC ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας , με βάση το [Άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επισκόπηση διεξήχθη από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την υπεύθυνη Επιτροπή για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία έχει εκδώσει μια σειρά από συστάσεις. Καθώς τα σκευάσματα που περιέχουν υδροξυπρογεστερόνη είναι όλα εγκεκριμένα με εθνική διαδικασία, οι συστάσεις της PRAC θα προωθηθούν στην Ομάδα

Συντονισμού για την Αμοιβαία Αναγνώριση και για τις Αποκεντρωμένες Διαδικασίες- Ανθρώπινης Χρήσης (CMDh), η οποία θα γνωματεύσει. Η CMDh είναι ένας οργανισμός που αντιπροσωπεύει τα Κράτη Μέλη της ΕΕ καθώς και την Ισλανδία , το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών σε ολόκληρη την ΕΕ.