



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 May 2024
EMA/225201/2024

Il PRAC raccomanda la sospensione dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato dal mercato europeo

La revisione degli studi ha sollevato possibili problematiche di sicurezza e ha osservato una mancanza di efficacia nella prevenzione del parto prematuro

Il comitato di sicurezza dell'EMA, PRAC, ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) nell'Unione Europea (EU). Una revisione condotta dal PRAC ha concluso che c'è un possibile ma non confermato rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC. Inoltre, la revisione ha preso in considerazione nuovi studi che hanno mostrato che il 17-OHPC non è efficace nel prevenire il parto prematuro; ci sono anche dati limitati sulla sua efficacia negli altri usi autorizzati.

In alcuni paesi europei, i medicinali a base di 17-OHPC sono autorizzati in forma di iniezioni per prevenire l'aborto o il parto prematuro nelle donne in gravidanza. Sono, inoltre, autorizzati per il trattamento di vari disturbi ginecologici e della fertilità, compresi i disturbi causati dalla carenza di un ormone chiamato progesterone.

Il PRAC ha esaminato i risultati di un ampio studio di popolazione, che ha valutato il rischio di cancro nelle persone che erano state esposte al 17-OHPC nel grembo materno, per un periodo di circa 50 anni dalla nascita¹. I dati di questo studio suggeriscono che queste persone potrebbero avere un rischio maggiore di cancro rispetto a coloro che non sono stati esposti a questi medicinali. Tuttavia, il PRAC ha osservato che nello studio era presente un numero basso di casi di cancro e che lo studio presentava alcune limitazioni, come per esempio informazioni limitate sui fattori di rischio per il cancro. Il Comitato ha pertanto concluso che il rischio di cancro nelle persone esposte al 17-OHPC nell'utero è possibile, ma non può essere confermato a causa di incertezze.

Nella sua revisione, il PRAC ha considerato anche i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti 17-OHPC nei loro usi autorizzati, compresi i risultati di uno studio² che esaminava l'efficacia nella prevenzione del parto prematuro. Lo studio, che ha coinvolto oltre 1.700 donne incinte con una storia di parto pretermine, ha rilevato che il 17-OHPC non è più efficace del placebo (un trattamento fittizio) nel prevenire parti prematuri ricorrenti o complicazioni mediche nei neonati dovute alla prematurità. Il

¹ 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.2021.10.03

² Blackwell, S. C. 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.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Comitato ha inoltre esaminato due meta-analisi (analisi combinate di più studi) pubblicate^{3,4}, che hanno confermato che il 17-OHPC non è efficace nel prevenire il parto pretermine. Per gli altri usi autorizzati del 17-OHPC, il PRAC ha concluso che esistono prove limitate di efficacia. Durante la revisione è stato richiesto anche il contributo di esperti in ostetricia, ginecologia e trattamenti della fertilità, nonché dei rappresentanti dei pazienti.

Tenendo presente i dubbi relativi al possibile rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC, insieme ai dati sull'efficacia del 17-OHPC nei suoi usi autorizzati, il PRAC ha ritenuto che i benefici del 17-OHPC non superano i rischi in nessuno degli usi autorizzati. Il Comitato raccomanda pertanto la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali. Sono disponibili opzioni di trattamento alternative.

Informazioni per i pazienti

- L'EMA raccomanda il ritiro dal mercato europeo dei medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC). In alcuni paesi dell'UE, questi medicinali sono stati autorizzati per prevenire l'interruzione della gravidanza o il parto prematuro nelle donne in gravidanza e per trattare alcuni disturbi ginecologici e della fertilità.
- Una revisione effettuata dal comitato per la sicurezza dell'EMA, PRAC, ha rilevato che esiste un possibile aumento del rischio di cancro nelle persone che sono state esposte al 17-OHPC nel grembo materno, sebbene il numero di casi rimanga basso. Il Comitato ha concluso che questo aumento del rischio è possibile ma non può essere confermato.
- La revisione ha inoltre rilevato che i medicinali contenenti 17-OHPC non sono efficaci nel prevenire il parto pretermine nelle donne in gravidanza. Inoltre, i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti 17-OHPC in altri usi autorizzati sono limitati.
- Considerate le evidenze sull'efficacia del 17-OHPC nei suoi usi autorizzati, insieme ai dubbi relativi ad un possibile rischio di cancro nelle persone che sono state esposte in utero al medicinale, l'Agenzia raccomanda che questi medicinali siano ritirati dal mercato nell'UE.
- Sono disponibili altre opzioni di trattamento. Se sta utilizzando un medicinale contenente 17-OHPC, il medico discuterà con lei il passaggio a un'alternativa adeguata.
- L'esito di questa revisione non influisce sull'uso del progesterone, che funziona in modo diverso dal 17-OHPC.
- Se ha domande sul trattamento passato o presente, contatti il suo medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Il comitato per la sicurezza dell'EMA, PRAC, ha raccomandato la sospensione dei medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) nell'UE perché il rapporto beneficio/rischio complessivo di questi medicinali non è più considerato positivo.

³ 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

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

- I risultati di un ampio studio epidemiologico suggeriscono un possibile aumento del rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC rispetto a quelle non esposte al medicinale (HR aggiustato 1,99, [IC 95% 1,31, 3,02]). In termini assoluti, i dati suggeriscono che l'incidenza stimata del cancro è bassa tra le persone esposte nel grembo materno (meno di 25/100.000 persone-anno). Lo studio presenta dei limiti e il possibile rischio non può essere confermato.
- In termini di efficacia, i dati di uno studio multicentrico, randomizzato e controllato in doppio cieco hanno mostrato una mancanza di efficacia del 17-OHPC nella prevenzione della nascita pretermine; ci sono dati limitati sull'efficacia in altre indicazioni ostetriche, ginecologiche e di fertilità autorizzate nell'UE.
- Gli operatori sanitari non devono più prescrivere o dispensare medicinali contenenti 17-OHPC e devono prendere in considerazione alternative appropriate per ciascuna indicazione.
- L'esito di questa revisione non influisce sull'uso del progesterone, che funziona in modo diverso dal 17-OHPC.
- Una comunicazione diretta agli operatori sanitari sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari interessati e pubblicata su una pagina dedicata sul sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Il 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) è una forma sintetica di idrossiprogesterone derivata dal progesterone, il quale si trova naturalmente nel corpo. Il progesterone è coinvolto nella preparazione dell'endometrio (rivestimento dell'utero) per la gravidanza e nel suo mantenimento durante la gravidanza. Si ritiene che il 17-OHPC si leghi ai recettori (bersagli) sulle cellule che normalmente sono il bersaglio del progesterone. Si prevedeva che ciò riducesse il rischio di interruzione della gravidanza o di travaglio prematuro nelle donne in gravidanza e aiutasse a trattare alcuni disturbi ginecologici e di infertilità legati alla mancanza di progesterone. Il 17-OHPC ha proprietà farmacologiche diverse dal progesterone.

Il 17-OHPC è disponibile come soluzione iniettabile. All'interno dell'UE il medicinale è attualmente autorizzato in Austria, Francia e Italia con i nomi commerciali Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon e Lentogest.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione del 17-OHPC è stata avviata su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata effettuata dal Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha emesso una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti idrossiprogesterone sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC saranno inoltrate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate – Umani (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human CMDh), che adotterà la sua posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché Islanda, Liechtenstein e Norvegia. È responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.