

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

17 Luglio 2024

Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti idrossiprogesterone caproato

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

IBSA Farmaceutici Italia Srl in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- **I risultati di un ampio studio epidemiologico suggeriscono un aumento del rischio di cancro nella prole esposta al 17-idrossiprogesterone caproato (17-OHPC) *in utero*. Questo rischio è possibile ma non può essere confermato a causa delle limitazioni dello studio.**
- **Uno studio multicentrico, randomizzato e controllato in doppio cieco ha dimostrato la mancanza di efficacia del 17-OHPC nella prevenzione del parto prematuro. Esistono dati limitati sull'efficacia nelle altre indicazioni ostetriche e ginecologiche per le quali il 17-OHPC è autorizzato.**
- **Il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti 17-OHPC non è più considerato positivo in tutte le indicazioni e pertanto le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali saranno sospese nell'Unione Europea (UE).**
- **I medicinali contenenti 17-OHPC non dovranno più essere prescritti o dispensati. Per tutte le indicazioni dovranno essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.**

L'azienda ha già avviato la procedura di ritiro volontario dal mercato dei lotti di Lentogest a partire dal 24 Maggio 2024, successivamente alla pubblicazione della raccomandazione del PRAC sul sito EMA.

Contesto

L'idrossiprogesterone caproato è un progestinico di sintesi autorizzato in forma iniettabile intramuscolare per il trattamento di varie condizioni ginecologiche e ostetriche¹, con proprietà farmacologiche diverse rispetto al progesterone naturale.

Nel maggio 2023 è stata avviata presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) un'ampia revisione nell'UE per valutare il rapporto beneficio/rischio del 17-OHPC in tutte le sue indicazioni autorizzate. Ciò ha fatto seguito ai dubbi sulla sicurezza e l'efficacia del 17-OHPC, basati rispettivamente sui dati di uno studio farmacoepidemiologico² e di uno studio clinico³.

¹Aborto abituale per deficit del corpo luteo; rischio di aborto o prevenzione di aborti ripetuti dovuti a difetti della fase luteinica; minaccia di aborto spontaneo, aborto ricorrente; Rischio di parto prematuro associato a ipermotilità uterina; protezione della gravidanza in caso di intervento chirurgico; disturbi associati a carenza di progesterone (ad esempio dismenorrea, periodi mestruali irregolari, sindrome premestruale, mastodinia); metrorragia disfunzionale giovanile e climatica; sterilità per difetto della fase luteinica, insufficienza luteinica; cicli artificiali, in combinazione con un estrogeno; Amenorrea primaria e secondaria

²Murphy CC et al. In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol 2022; 226(1): 132.e1-132.-e14.

³Blackwell 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; 37(2): 127-36

Nel novembre 2021, sono stati pubblicati risultati di uno studio farmacoepidemiologico² condotto negli Stati Uniti d'America (U.S.A.) su una coorte di popolazione di > 18.000 individui (di cui 234 individui o circa l'1% sono stati esposti in utero a 17-OHPC), seguiti per circa 50 anni dalla nascita. Questo studio ha suggerito che l'esposizione *in utero* al 17-OHPC può essere associata a un rischio più elevato di cancro nella prole esposta *in utero* rispetto a quella non esposta (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 gli individui esposti *in utero* (inferiore a 25/100.000 anni-persona). Questo rischio è possibile ma non può essere confermato a causa delle limitazioni dello studio. Non è stato possibile identificare alcuna misura per prevenire efficacemente l'esposizione *in utero* al 17-OHPC.

Nel 2020, i risultati di uno studio clinico multicentrico, controllato randomizzato in doppio cieco³ ugualmente condotto negli Stati Uniti tra il 2009 e il 2018 hanno mostrato che il 17-OHPC non è più efficace del placebo nel prevenire il parto pretermine nelle donne con storia di parto pretermine spontaneo o nel ridurre gravi eventi associati alla prematurità nei neonati. Successive meta-analisi^{4,5} sono state pubblicate confermando l'assenza di beneficio del 17-OHPC nella prevenzione della nascita pretermine, indipendentemente dai fattori di rischio.

Alla luce dei risultati dello studio farmaco epidemiologico e considerati i risultati dello studio clinico e delle meta-analisi di cui sopra, nonché i dati limitati di efficacia nelle altre indicazioni, il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti 17-OHPC non è più considerato favorevole in tutte le indicazioni autorizzate. Le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali saranno sospese e non saranno più disponibili.

I medicinali contenenti 17-OHPC non dovranno più essere prescritti o dispensati. Per tutte le indicazioni devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Invito alla segnalazione

Gli Operatori Sanitari sono invitati a segnalare eventuali reazioni avverse sospette seguite all'assunzione di medicinali a base di idrossiprogesterone caproato all'AIFA tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

⁴Stewart 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.

⁵Care 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

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino