

PRAC препорачува суспензија на одобрението за ставање во промет на лековите кои содржат хидроксипрогестерон капроат

19.06.2024 година.

Податоците од испитувањата укажуваат на можни безбедносни проблеми и неефикасност на предметните лекови за спречување на предвремено породување

Комитет за проценка на ризик во областа на фармаковигиланца (PRAC) при Европската агенција за лекови (EMA) препорачува суспензија на одобрението за ставање во промет на лекови кои содржат 17-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНПС) во Европската Унија. Во Република Северна Македонија е регистриран лекот Progesteron Depo на носителот на одобрение Галеника А.Д. Претставништво Скопје. Врз основа на проценката, PRAC заклучил дека постои можен, но непотврден ризик од рак кај лица изложени на 17-ОНПС во матката. Проценката вклучува и нови испитувања со кои се укажало дека 17-ОНПС не е ефикасен во спречувањето на предвремено раѓање, додека податоците за плодноста во други одобрени индикации е ограничена.

Во некои земји-членки на ЕУ, лековите што содржат 17-ОНПС се одобрени во форма на инјекции за спречување на губење на бременоста и предвремено породување кај бремени жени. Овие лекови се исто така одобрени и во третман на разни гинеколошки нарушувања и неплодност, вклучително и нарушувања предизвикани од недостаток на хормонот прогестерон.

PRAC ги оценил резултатите од долгорочното последователно испитување ^[1] во кое ризикот од рак кај лица кои биле изложени на 17-ОНПС во матката, во временски период од приближно 50 година по раѓањето. Резултатите од овој тест укажале дека споменатите лица можеби имаат зголемен ризик од рак во споредба со лицата кои не биле изложени на овие лекови во утробата. Сепак, PRAC забележал дека вкупниот број на случаи на рак забележани во испитувањето бил низок, и дека испитувањето има одредени ограничувања, како што се ограничени информации за истовремено присутните фактори на ризик за рак. Затоа, PRAC заклучил дека постои можност за ризик од рак кај лицата изложени на 17-ОНПС, но не може да се потврди поради споменатите недостатоци.

За време на проценката, PRAC ги земал во предвид податоците за ефикасноста на лековите кои содржат 17-ОНПС во нивните одобрени индикации, вклучително и резултатите од тестот ^[2] во кој била забележана ефикасноста на овие лекови во спречувањето на предвремено породување. Наведеното испитување кое вклучувало повеќе од 1.700 бремени жени со историја на предвремено раѓање, покажало дека 17-ОНПС не е поефикасен од плацебото во спречувањето на повторено (рекурентно) предвремено породување или медицински компликации поради незрелост на недоносеното. PRAC, исто така, оценил две објавени мета анализи ^[3] ^[4] (комбинирана анализа на повеќе различни тестови), која потврдила дека 17-ОНПС не е ефикасен во спречувањето на предвремено породување. PRAC заклучил дека доказите за ефикасноста на 17 - ОНПС во другите одобрени индикации се ограничени. За време на проценката, исто така, биле побарани мислења од трана на експерти од областа на акушерството, гинекологијата и лекување на неплодност, како и од претставници на пациентите.

Со оглед на загриженоста предизвикана од можниот ризик од рак кај лицата изложени на 17-ОНПС во матката заедно со податоците за ефикасноста на овој лек во одобрените индикации, PRAC заклучил дека користа од употребата на 17-ОНПС не ги надминува неговите ризици во сите

одобрени индикации. Поради тоа PRAC препорачува суспензија на одобрието за ставање во промет на горенаведените лекови. Достапни се алтернативни опции за третман.

Информации за пациентите

- ЕМА препорачува лековите кои содржат 17-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНПС) да се повлечат од територијата на ЕУ. Во некои земји-членки на ЕУ, овие лекови се одобрени за превенција на губење на бременоста и предвремено породување кај трудници и при третман на одредени гинеколошки нарушувања и неплодност.
- Во проценката спроведена од PRAC, бил идентификуван можен зголемен ризик од рак кај лица изложени на 17-ОНПС во матката, иако вкупниот број на случаи е сè уште низок. PRAC заклучил дека наведениот зголемен ризик е можен, но не може да се потврди.
- Проценката, исто така, утврдила дека лековите што содржат 17-ОНПС не ефикасни во превенција на предвремено породување кај бремени жени. Дополнително, податоците за ефикасноста на 17-ОНПС во останатите одобрени индикации се ограничени.
- Земајќи ги предвид податоците за ефикасноста на 17-ОНПС во одобрените индикации, со загриженост за можниот ризик од рак кај лица кои биле изложени на овој лек во матката, ЕМА препорачува повлекување на овие лекови од пазарот на ЕУ.
- Достапни се други терапевтски опции. На пациентките кои употребуваат лекови кои содржат 17- НПС, лекарот треба да им препорача соодветна заменска терапија.
- Резултатот од оваа проценка не влијае на употребата на прогестерон, кој има различен механизам на дејство во однос на 17-ОНПС.
- Во случај на било какви прашања за минатата или тековната терапија, пациентките треба да се обратат кај својот лекар.

Информации за здравствените работници

- PRAC препорачува суспензија на одобрието за ставање во промет за лекови кои содржат хидроксипрогестерон капроат зошто што односот корист ризик повеќе не се смета за позитивен.
- Резултатите од големата епидемиолошка студија укажале на можен зголемен ризик од рак кај лицата изложени на 17-ОНПС во матката, во споредба со лицата кои не би биле изложени на лекот (адаптиран HR 1,99 95% CI 1.31,3,021). Изразено во апсолутни бројки, податоците укажуваат дека проценетата инциденца на рак е ниска кај лицата изложени на овој лек во матката (помалку од 25/100 000 лица). Истражувањето е ограничено и можниот ризик не може да се потврди.
- Податоците од мултицентрична, двојно слепа, рандомизирана контролирана студија покажале недостаток на ефикасност на 17-ОНПС во спречување на предвремено породување; постојат ограничени податоци за ефикасноста кај други акушерски и гинеколошки индикации и индикации за неплодност, кои се одобрени во ЕУ.
- Здравствените работници повеќе не треба да пропишуваат или да издаваат лекови што содржат 17-ОНПС.Треба да се разгледаат соодветни заменски терапевтски опции за одредена индикација.
- Исходот од оваа проценка не влијае на употребата на прогестерон, кој има различен механизам на дејство во однос на 17-ОНПС.

Повеќе за лекот

17-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНПС) е синтетска форма на хидроксипрогестерон што се создава во телото од прогестеронот. Прогестеронот е вклучен во подготовката на ендометриумот (слузницата што ја обложува матката) за бременост неговото одржување за време на бременоста. Се смета дека хидроксипрогестерон капроат се врзува за рецепторите на клетките кај кои прогестеронот е нормално зголемен. Се очекувало дека ова ќе го намали ризикот од губење на бременоста и предвремено породување кај трудници и ќе помогне во лекувањето на неплодност и одредени гинеколошки нарушувања поврзани со дефицит на прогестерон. Хидроксипрогестерон капроат има различни фармаколошки својства во споредба со прогестеронот.

17-Хидроксипрогестерон капроат е достапен како раствор за инјектирање. Во рамките на ЕУ, лекот е моментално одобрен во Австрија, Франција и Италија под псевдонимот Пролутон депо, Прогестерон ретард Фарлон и Лентогест. Во Република Северна Македонија е регистриран е Progesteron Depo на носителот на одобрение Галеника А.Д. Претставништво – Скопје.

Повеќе за постапката

Проценката на лековите кои содржат хидроксипрогестерон капроат била иницирана на барање на Франција, според Член 31 од Директивата 2007/83/ЕЗ.

Проценката била спроведена од PRAC, комитетот одговорен за проценка на безбедносните прашања поврзани со лекови за хумана употреба, кој усвоил низа препораки. Со оглед на тоа дека сите лекови што содржат се хидроксипрогестерон капроат се одобрени на национално ниво, препораките на PRAC ќе бидат проследени до Координативната група за меѓусебно признавање и децентрализираните процедури за хумани лекови - (CMDh), која ќе го усвои конечното мислење во ЕМА. CMDh е тело кое ги претставува земјите од ЕУ и Исланд, Лихтенштајн и Норвешка. CMDh е тело кое ги претставува земјите-членки на ЕУ и Исланд, Лихтенштајн и Норвешка. Тоа е одговорно за обезбедување хармонизирани безбедносни стандарди за лекови одобрени со националните процедури во ЕУ.

[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):732.e1-t32.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):127-135 doi:10.1055/s-0039-3400227.

[3] Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:7783-94 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.