

30.05.2024.

Обавештење поводом препоруке Комитета за процену ризика у области фармаковигиланце (PRAC) при Европској агенцији за лекове (ЕМА) за суспензију дозволе за лекове који садрже хидроксипрогестерон капроат

Комитет за процену ризика у области фармаковигиланце (PRAC) при Европској агенцији за лекове (ЕМА) препоручио је суспензију дозволе за лекове који садрже 17-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНПС) у Европској унији (ЕУ). Процена PRAC-а је обухватила нова испитивања која су указала на то да 17-ОНПС није ефикасан у превенцији превременог порођаја, док су подаци о ефикасности у другим одобреним индикацијама ограничени. Такође, PRAC је на основу спроведене процене закључио да постоји могућ, али непотврђен ризик од карцинома код особа које су у материци биле изложене 17-ОНПС.

У Републици Србији, као и у поједним државама чланицама ЕУ, лекови који садрже 17-ОНПС доступни су у облику инјекција и одобрени за превенцију побачаја или превременог порођаја код трудница. Ови лекови су такође одобрени за лечење различитих гинеколошких поремећаја и неплодности, укључујући поремећаје узроковане недостатком хормона прогестерона.

Током процене, PRAC је узео у обзир податке о ефикасности лекова који садрже 17-ОНПС у одобреним индикацијама, укључујући резултате испитивања⁽¹⁾ у којем је посматрана ефикасност ових лекова у спречавању превременог порођаја. Наведено испитивање, које је укључивало више од 1700 трудница са анамнезом превременог порођаја, указује на то да 17-ОНПС није ефикаснији од плацеба у превенцији поновљеног превременог порођаја или медицинских компликација услед незрелости недоношчета. PRAC је такође проценио две објављене мета анализе^{(3) (4)} (комбинована анализа више различитих испитивања), које су потврдиле да 17-ОНПС није ефикасан у превенцији превременог порођаја. PRAC је закључио да су докази о ефикасности 17-ОНПС у осталим одобреним индикацијама ограничени. Током процене консултовани су стручњаци из области гинекологије и акушерства, стручњаци за лечење неплодности, као и представници пацијената.

PRAC је такође процењивао резултате из великог епидемиолошког испитивања⁽²⁾ у којем је посматран ризик од карцинома код особа које су биле изложене 17-ОНПС у материци, током временског периода од приближно 50 година након рођења. Резултати овог испитивања упућују на то да би наведене особе могле имати повећан ризик од карцинома у поређењу са особама које у материци нису биле изложене овим лековима. Међутим, PRAC је приметио да је укупни број случајева карцинома који је забележен у испитивању низак, као и да испитивање има одређена ограничења, као што су ограничене информације о истовремено присутним факторима ризика за карцином. PRAC је стога закључио да је ризик од

карцинома код особа изложених 17-ОНПС могући, али се не може потврдити услед наведених недостатака.

На основу процене података о ефикасности 17-ОНПС у одобреним индикацијама, а имајући у виду забринутост коју изазива могући ризик од карцинома код особа изложених 17-ОНПС у материци, PRAC је закључио да корист примене 17-ОНПС не превазилази његове ризике у свим одобреним индикацијама. PRAC је стога препоручио суспензију дозволе за лек. Доступне су заменске терапијске могућности.

Информације за здравствене раднике

- PRAC је препоручио суспензију дозволе за лекове који садрже хидроксипрогестерон капроат зато што се однос користи и ризика више не сматра позитивним.
- Подаци из мултицентричног, двоструко слепог рандомизованог контролисаног испитивања **показали су изостанак ефикасности** 17-ОНПС у превенцији превременог порођаја; постоје ограничени подаци о ефикасности у другим акушерским и гинеколошким индикацијама, као и индикацијама у вези са неплодношћу, које су одобрене у ЕУ.
- Резултати великог епидемиолошког испитивања упућују на могући повећан ризик од карцинома код људи изложених 17-ОНПС у материци, у поређењу са особама које нису биле изложене леку (прилагођени HR 1.99 [95% CI 1.31, 3.02]). Изражено у апсолутним вредностима, подаци указују на то да је процењена инциденција карцинома ниска код особа изложених овом леку у материци (мање од 25/100 000 особа). Испитивање је ограничено па се **могући ризик не може потврдити**.
- Здравствени радници више не треба да прописују ни издају лекове који садрже 17-ОНПС. Потребно је размотрити прикладне заменске терапијске опције за одређену индикацију.
- Исход ове процене не утиче на примену прогестерона који има другачији механизам дејства у односу на 17-ОНПС.

Информације за пацијенте

- ЕМА је препоручила да се лекови који садрже 17-хидроксипрогестерон капроат (17-ОНПС) повуку са тржишта ЕУ. У неким државама чланицама ЕУ ови лекови су одобрени у превенцији побачаја или превременог порођаја код трудница, као и у лечењу одређених гинеколошких поремећаја и неплодности.
- У процени коју је спровео PRAC **утврђено** је да лекови који садрже 17-ОНПС **нису ефикасни** у превенцији превременог порођаја код трудница. Додатно, подаци о ефикасности 17-ОНПС у осталим одобреним индикацијама су ограничени.
- Такође, у процени коју је спровео PRAC идентификован је могући повећани ризик од рака код особа које су биле изложене 17-ОНПС у материци, иако је укупни број

случајева и даље низак. **PRAC је закључио да је наведени повећани ризик могућ, међутим не може бити потврђен.**

- Узимајући у обзир податке о ефикасности 17-ОНПС у одобреним индикацијама, уз забринутост од могућег ризика од рака код особа које су биле изложене овом леку у материци, ЕМА је препоручила суспензију ових лекова са тржишта ЕУ.
- Доступне су друге терапијске опције. Пацијенткињама које примењују лекове који садрже 17-ОНПС, лекар треба да препоручи одговарајућу замену терапију.
- Исход ове процене не утиче на примену прогестерона који има другачији механизам деловања у односу на 17-ОНПС.
- У случају додатних питања о претходној и тренутној терапији, пацијенткиње треба да се обратe свом лекару.

Више о леку

17-хидроксипрогестерон капроат (17- ОНПС) је синтетски облик хидроксипрогестерона који настаје у организму из прогестерона. Прогестерон је укључен у припрему ендометријума за трудноћу и његово одржавање током трудноће. Сматра се да се хидроксипрогестерон капроат веже за рецепторе на ћелијама за које се нормално веже прогестерон. Очекивало се да ће то смањити ризик од побачаја или превременог порођаја код трудница и на тај начин помоћи лечењу неплодности и одређених гинеколошких поремећаја повезаних са мањком прогестерона. Хидроксипрогестерон капроат има другачија фармаколошка својства у односу на прогестерон.

17-хидроксипрогестерон капроат доступан је у облику раствора за инјекцију. У ЕУ, лек је тренутно одобрен у Аустрији, Француској и Италији под заштићеним именима Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlion i Lentogest.

У Републици Србији одобрен је лек Progesteron Depo (17-хидроксипрогестерон капроат), раствор за инјекцију, 250 mg/ml, Галеника АД Београд.

Више о поступку

Процена лекова који садрже хидроксипрогестерон капроат покренута је на захтев Француске, према члану 31. Директиве 2001/83/ЕС.

Процену је спровео PRAC, комитет одговоран за процену безбедносних питања која се односе на лекове за хуману употребу, и који је усвојио низ препорука. С обзиром да су сви лекови који садрже хидроксипрогестерон капроат у ЕУ одобрени национално, препоруке PRAC-а ће бити прослеђене Координационој групи за поступак међусобног признавања и децентрализовани поступак за хумане лекове (CMDh), која ће усвојити коначно мишљење при ЕМА-и. CMDh је тело које представља државе чланице ЕУ укључујући Исланд, Лихтенштајн и Норвешку. Одговорно је за усклађивање безбедносних стандарда за лекове одобрене националним поступцима на подручју ЕУ.

Више информација о седници ПРАС-а која је одржана од 13. до 16. маја 2024. године доступно је [овде](#).

Регулаторне мере у републици Србији

У Републици Србији одобрен је лек **Progesteron Depo** (17-хидроксипрогестерон капроат), раствор за инјекцију, 250 mg/ml, Галеника АД Београд.

АЛИМС ће следити коначну одлуку у Европској унији, о којој ће благовремено и на адекватан начин обавестити стручну и општу јавност.

[1] 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.

[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] 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.