



## Lettre aux professionnels de santé

Le 21 août 2024,

### Suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone

*Information destinée aux médecins généralistes, obstétriciens, gynécologues, spécialistes en fertilité, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Bayer Healthcare souhaite vous faire part des informations suivantes :

#### Résumé

- Les résultats d'une vaste étude épidémiologique suggèrent une augmentation du risque de cancer chez les personnes exposées *in utero* au 17-caproate d'hydroxyprogestérone (17-OHPC). Ce risque est possible mais ne peut être confirmé en raison des limites de l'étude.
- Un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle, a montré un manque d'efficacité du 17-OHPC dans la prévention de l'accouchement prématuré. Les données d'efficacité dans les autres indications obstétricales et gynécologiques pour lesquelles le 17-OHPC est autorisé sont limitées.
- Le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du 17-OHPC n'est plus considéré comme positif dans toutes les indications et, par conséquent, les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments ont été suspendues dans l'Union européenne (UE).
- **Les médicaments contenant du 17-OHPC ne doivent plus être prescrits ni délivrés.** Des options de traitement alternatives doivent être envisagées pour toutes les indications.

En conséquence, Bayer HealthCare procède, à la demande de l'ANSM, au rappel de tous les lots actuellement sur le marché de la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON 500 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule.

#### Informations complémentaires

Le caproate d'hydroxyprogestérone est un progestatif synthétique sous forme d'injection intramusculaire, autorisé pour traiter diverses pathologies gynécologiques et obstétricales<sup>1</sup>, avec des propriétés pharmacologiques différentes de la progestérone naturelle.

En mai 2023, une revue à l'échelle de l'UE a été initiée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour évaluer le rapport bénéfice-risque du 17-OHPC dans toutes ses indications autorisées. Cette revue fait suite à des préoccupations concernant la sécurité et l'efficacité du 17-OHPC, sur la base de données issues respectivement d'une étude pharmaco-épidémiologique<sup>2</sup> et d'un essai clinique<sup>3</sup>.

En novembre 2021, les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique<sup>2</sup> menée aux États-Unis sur une cohorte de plus de 18 000 personnes (dont 234 personnes ou environ 1 % ont été exposés *in utero* au 17-OHPC) suivies pendant environ 50 ans à partir de la naissance, ont été publiés. Cette étude suggérait que l'exposition *in utero* au 17-OHPC

<sup>1</sup> Avortement spontané dû à une déficience du corps jaune ; menace d'avortement ou prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée ; menace de fausse couche, fausse couche à répétition ; menace d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine ; protection de la grossesse en cas d'intervention chirurgicale ; troubles liés à une insuffisance en progestérone (dysménorrhées, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...) ; métrorragies dysfonctionnelles juvéniles et climériques ; stérilité due à un défaut de phase lutéale, insuffisance lutéale ; cycle artificiel en association avec un oestrogène ; aménorrhée primaire et secondaire.

<sup>2</sup> Murphy C.C., et al., In utero exposure to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022, 226(1): 132.e1-132.-e14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

<sup>3</sup> 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, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

pourrait être associée à un risque plus élevé de cancer chez les personnes exposées *in utero* par rapport aux non-exposées (HR ajusté 1,99, [IC à 95 % 1,31, 3,02]). En termes absolus, les données suggèrent que l'incidence estimée du cancer chez les personnes exposées *in utero* est faible (inférieure à 25/100 000 personnes-années). Ce risque est possible mais ne peut être confirmé en raison des limites de l'étude. Il n'a pas été possible d'identifier de mesures pour éviter efficacement l'exposition *in utero* au 17-OHPC.

En 2020, les résultats d'un essai clinique contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle<sup>3</sup>, également mené aux États-Unis entre 2009 et 2018 ont montré que le 17-OHPC n'est pas plus efficace qu'un placebo dans la prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré spontané ou dans la réduction des événements graves associés à la prématurité chez les nouveau-nés. Des méta-analyses ultérieures<sup>4,5</sup> ont été publiées confirmant l'absence de bénéfice du 17-OHPC dans la prévention de l'accouchement prématuré, indépendamment des facteurs de risque.

Au vu des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique et compte tenu des résultats de l'essai clinique et des méta-analyses ci-dessus ainsi que des données limitées d'efficacité dans ses autres indications, le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du 17-OHPC n'est plus favorable dans toutes les indications autorisées. Les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments ont été suspendues et ils ne seront plus disponibles.

Les médicaments contenant du 17-OHPC ne doivent plus être prescrits ni délivrés. Des options de traitement alternatives doivent être envisagées pour toutes les indications.

#### Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.



Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

#### Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de la spécialité PROGESTERONE RETARD PHARLON 500 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule, vous pouvez contacter le service d'information médicale de Bayer HealthCare au 0800.87.54.54.

Sophie Delacourt  
Pharmacien Responsable

Moncef Boukerrou  
Directeur Affaires Médicales

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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