

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im November 2021 wurde eine pharmakoepidemiologische Studie von Murphy et al.¹ in der Literatur veröffentlicht, die zeigt, dass eine Exposition gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) in utero mit einem höheren Krebsrisiko bei den Nachkommen verbunden sein kann. Darüber hinaus wurde 2020 eine große multizentrische, randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie (RCT), die von Blackwell et al. durchgeführt² wurde, veröffentlicht, in der der Schluss gezogen wurde, dass 17-OHPC keinen Nutzen gegenüber Placebo bei der Prävention wiederholter drohender vorzeitiger Wehentätigkeit bei Einlingsschwangerschaften hat.

Am 5. Mai 2023 leitete Frankreich (ANSM) ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis 17-OHPC-haltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 16. Mai 2024 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

17 α -Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) ist eine synthetische Form (Ester) des natürlich vorkommenden Hydroxyprogesterons. Es handelt sich um ein Derivat, das durch Veresterung mit einer Hexansäure (Capronsäure) an der C17 α -Position gewonnen wird.

Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der für 17-OHPC-haltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf das Krebsrisiko bei Nachkommen, die in utero gegenüber 17-OHPC exponiert waren, sowie die verfügbaren Wirksamkeitsdaten in Bezug auf die in der EU zugelassenen Indikationen. Der PRAC bewertete deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, die während der Überprüfung durch die Autoren Murphy et al. (2022) eingereichten Daten sowie die von einer Ad-hoc-Expertengruppe (AHEG) geäußerten Ansichten.

In Bezug auf die Sicherheit ist die einzige relevante Studie, die in der Literatur zur Untersuchung des Krebsrisikos bei Nachkommen, die in utero gegenüber 17-OHPC exponiert waren, gefunden wurde, die von Murphy et al. (2022). Bei dieser Studie handelt es sich um eine sehr große Datenbank-Kohortenstudie, die mit einem Krebsregister verknüpft ist, wobei eine lange und generationenübergreifende Nachbeobachtung ein statistisch signifikantes, um das 2-Fache erhöhtes Krebsrisiko bei Nachkommen zeigt, die in utero gegenüber 17-OHPC exponiert waren. Ungeachtet der geringen Anzahl an Fällen und der potenziell verbleibenden, nicht kontrollierten Störfaktoren war der PRAC der Auffassung, dass das Krebsrisiko bei Nachkommen, die in utero gegenüber 17-OHPC exponiert waren, ein potenzielles Risiko darstellt.

Trotz des Mangels an identifizierten plausiblen Mechanismen, die diesem potenziellen Risiko zugrunde liegen, war der PRAC der Auffassung, dass ein Risiko möglich ist. Darüber hinaus war der Großteil der Studienpopulation während des ersten Schwangerschaftstrimesters exponiert. Dennoch kann das Krebsrisiko bei Nachkommen, die in utero 17-OHPC ausgesetzt sind, für Expositionen während des zweiten und dritten Trimesters nicht ausgeschlossen werden. Daher ist dieses potenzielle Risiko für alle

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. *In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring* (In-utero-Exposition gegenüber 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat und Krebsrisiko bei den Nachkommen). Am J Obstet Gynecol. 2022; 226; 132.e1-14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035.

² Blackwell S.C., Gyamfi-Bannerman C., Biggio J.R., et al. *17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial* (17-OHPC zur Prävention wiederholter Frühgeburten bei Einlingsschwangerschaften (PROLONG-Studie): Ein multizentrischer, internationaler, randomisierter Doppelblindversuch). Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.

therapeutischen Indikationen von Bedeutung, bei denen eine Exposition in utero gegenüber 17-OHPC möglich ist.

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften von 17-OHPC im Vergleich zu Progesteron und anderen Progestagenen und angesichts der Studienergebnisse kann das Risiko nicht auf Progesteron extrapoliert werden.

In Bezug auf die Wirksamkeit berücksichtigte der PRAC die Ergebnisse der Studien von MEIS et al. (2003)³ und Blackwell et al. (2020) (PROLONG-Studie) sowie Metaanalysen im Zusammenhang mit verfügbaren Wirksamkeitsdaten zu 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln, die für die Indikation zur Prävention einer Frühgeburt relevant sind. Die Ergebnisse der PROLONG-Studie zeigten mangelnde Wirksamkeit von 17-OHPC bei Frauen mit Einlings-Frühgeburt(en) in der Vorgeschichte im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung von Frühgeburten und neonatalen Komplikationen bei Frauen mit Frühgeburt(en) in der Vorgeschichte. Bei anderen Subpopulationen mit einem Risiko für Frühgeburten zeigten jüngste Metaanalysen (Stewart et al., 2021⁴; Care et al., 2022⁵), dass 17-OHPC unabhängig von Risikofaktoren im Zusammenhang mit Frühgeburten nicht wirksam ist. Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass zur Wirksamkeit bei anderen Indikationen im Bereich Geburtshilfe und Gynäkologie, für die 17-OHPC zugelassen ist, nur begrenzte Daten vorliegen.

Der PRAC erwog mögliche Maßnahmen zur Minimierung des potenziellen Krebsrisikos bei Nachkommen, die in utero gegenüber 17-OHPC exponiert waren, durch Vermeidung einer In-utero-Exposition gegenüber 17-OHPC. Diese Diskussion wurde von folgenden Erwägungen geleitet:

1) während der Schwangerschaft wurde der plazentare Transport und die fetale Exposition gegenüber 17-OHPC nachgewiesen, 2) 17-OHPC ist plazentagängig, und das Arzneimittel ist sowohl im maternalen als auch im fetalen Blut für eine Dauer von mindestens 44 Tagen nach der letzten Injektion nachweisbar, 3) die terminale Halbwertszeit von 17-OHPC wird bei nicht schwangeren Frauen mit etwa 8 Tagen angegeben und steigt bei schwangeren Frauen auf bis zu 16 Tage (± 6 Tage). Daher kann eine Exposition in utero gegenüber 17-OHPC nur vermieden werden, wenn die Behandlung rechtzeitig vor einer Schwangerschaft unterbrochen werden kann. Da 17-OHPC während der Schwangerschaft bei geburtshilflichen Indikationen angewendet wird, wurde es nicht als möglich erachtet, das potenzielle Krebsrisiko für Nachkommen bei diesen Indikationen zu minimieren.

Bei der Indikation „Risiko einer Frühgeburt im Zusammenhang mit Hypermotilität des Uterus“ war der PRAC der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln angesichts des potenziellen Krebsrisikos bei in utero exponierten Nachkommen in Kombination mit den Nachweisen aus den oben beschriebenen aktuellen Wirksamkeitsdaten negativ ist.

In Bezug auf die anderen geburtshilflichen Indikationen gelangte der Ausschuss angesichts des potenziellen Krebsrisikos bei in utero exponierten Nachkommen, das nur durch Vermeidung einer Exposition während der Schwangerschaft minimiert werden kann, in Kombination mit der begrenzten Anzahl an Wirksamkeitsstudien zu allen methodischen Fragen bei den Indikationen „habitueeller Spontanabort aufgrund von Lutealmangel“, „drohende Fehlgeburt, wiederholte Fehlgeburt“ und dem Fehlen von Wirksamkeitsdaten für die Indikation „Schutz der Schwangerschaft bei Operation“ zu dem

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al. *Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate* (Prävention von wiederholten Frühgeburten durch 17-Alpha-Hydroxyprogesteroncaproat). N Engl J Med, 2003, 348: 2379-2385.

⁴ Stewart L.A., 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* (Bewertung von Progestagenen zur Prävention von Frühgeburten im Rahmen einer internationalen Kooperation (EPPPIC): Metaanalyse von Daten einzelner Teilnehmerinnen aus randomisierten, kontrollierten Studien. Lancet 2021;397:1183-94.

⁵ Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. *Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis* (Interventionen zur Prävention spontaner Frühgeburten bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und hohem Risiko: systematische Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse) BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln bei diesen Indikationen negativ ist.

Zur Indikation „Lutealinsuffizienz“ und „Sterilität aufgrund Lutealphasendefekt“ wird 17-OHPC im Rahmen einer In-vitro-Fertilisationsbehandlung (IVF) zur Unterstützung der Lutealphase angewendet, um die Einnistung des/der Embryos/nen und die Fortsetzung der Schwangerschaft während des ersten Trimenons zu erleichtern. Die erste Injektion von 17-OHPC erfolgt an Tag 16 des Menstruationszyklus, und die Injektionen können ein- bis zweimal wöchentlich durchgeführt werden, im Allgemeinen bis zur zwölften Schwangerschaftswoche. Daher ist das potenzielle Krebsrisiko bei in utero exponierten Nachkommen bei diesen Indikationen relevant, da in den ersten Monaten der Schwangerschaft mit einer Anwendung von 17-OHPC zu rechnen ist. Die AHEG war der Auffassung, dass bei dieser Population die Anwendung auf den Zeitraum bis zum Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests beschränkt werden könnte. In Anbetracht der langen Halbwertszeit von 17-OHPC und der Tatsache, dass 17-OHPC bis zu 44 Tage nach der letzten Injektion im fetalen Kreislauf nachgewiesen wird, würde, selbst wenn die Behandlung mit 17-OHPC zum Zeitpunkt eines positiven Schwangerschaftstests abgebrochen wird, eine embryo-fetale Exposition jedoch nicht vermieden werden. Unter Berücksichtigung dessen und in Anbetracht der begrenzten Wirksamkeitsdaten war der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln bei den Indikationen „Lutealinsuffizienz“ und „Sterilität aufgrund Lutealphasendefekt“ negativ ist.

Bei den gynäkologischen Indikationen „juvenile und klimakterische dysfunktionale Metrorrhagie“, „Störungen im Zusammenhang mit Progesteronmangel (z. B. Dysmenorrhö, unregelmäßige Menstruation, prämenstruelles Syndrom, Mastodynia)“, „primäre und sekundäre Amenorrhö“ und „künstliche Zyklen in Kombination mit einem Östrogen“ zielt die 17-OHPC-Anwendung darauf ab, die Lutealphase bei Frauen mit Zyklusstörungen zu imitieren. Die 17-OHPC-Injektion erfolgt entweder an Tag 16 oder zwischen Tag 18 und Tag 20 des Menstruationszyklus. Der PRAC nahm die Ansicht der AHEG zur Kenntnis, dass eine Exposition gegenüber 17-OHPC während der Schwangerschaft bei Anwendung bei diesen Indikationen sehr gering sein dürfte, da ungeplante Schwangerschaften bei Patientinnen, die mit 17-OHPC behandelt werden, unwahrscheinlich sind. Bei den Indikationen Metrorrhagie und Dysmenorrhö sind die Frauen jedoch im gebärfähigen Alter. In Bezug auf die Indikationen Amenorrhö und künstliche Zyklen kann eine Schwangerschaft bei diesen Frauen nicht ausgeschlossen werden, da entweder die Schwangerschaft das Ziel der Behandlung ist oder die Amenorrhö wirksam korrigiert wird und daher eine Schwangerschaft möglich ist. Daher war der PRAC der Auffassung, dass bei diesen Indikationen eine Anwendung von 17-OHPC während oder in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Schwangerschaft erfolgen kann. In der Tat ist eine Schwangerschaft in den Tagen nach der 17-OHPC-Anwendung in der zweiten Zyklushälfte möglich. In Anbetracht der langen Halbwertszeit von 17-OHPC und der Tatsache, dass 17-OHPC bis zu 44 Tage nach der letzten Injektion im fetalen Kreislauf nachgewiesen wird, kann die embryo-fetale Exposition nach der 17-OHPC-Anwendung mindestens einen Monat lang andauern, bis das Arzneimittel vollständig eliminiert ist. Der PRAC erörterte auch die Möglichkeit, während der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden. Da es sich bei 17-OHPC um eine Hormonbehandlung handelt, ist es nicht möglich, ein hormonelles Kontrazeptivum anzuwenden, da die Kombination zweier hormoneller Behandlungen entweder aufgrund einer Akkumulation metabolischer/vaskulärer Risiken oder aufgrund des Risikos von Arzneimittelwechselwirkungen nicht empfohlen wird. Alternativen sind u. a. mechanische Empfängnisverhütungsmethoden wie z. B. Kupfer-Intrauterinpessare (Cu-IUD). Kupferspiralen sind jedoch für Frauen mit Metrorrhagie oder Dysmenorrhö ebenfalls nicht geeignet, da sie diese Symptome verstärken. Ein zusätzlicher Schutz, wie z. B. durch Kondome, ist eine weniger wirksame Verhütungsmethode (85 % gegenüber 99 % bei Kupferspiralen), und selbst wenn diese durch regelmäßige Schwangerschaftstests ergänzt werden, würden diese Maßnahmen eine Exposition aufgrund der langen Halbwertszeit von 17-OHPC nicht verhindern. Daher wurden diese Maßnahmen als nicht ausreichend erachtet, um eine Exposition gegenüber 17-OHPC in utero zu verhindern. Unter

Berücksichtigung dessen und in Anbetracht des Fehlens von Wirksamkeitsdaten war der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln bei den Indikationen „jugendliche und klimakterisch dysfunktionale Metrorrhagie“ und „Störungen im Zusammenhang mit Progesteronmangel (z. B. Dysmenorrhö, unregelmäßige Menstruation, prämenstruelles Syndrom, Mastodynia)“, „primäre und sekundäre Amenorrhö“ und „künstliche Zyklen in Kombination mit einem Östrogen“ negativ ist.

Insgesamt konnte der PRAC keine Maßnahmen ermitteln, die eine Exposition gegenüber 17-OHPC in utero bei allen zugelassenen Indikationen wirksam verhindern könnten.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln bei keiner Indikation mehr positiv ist. Daher empfahl der PRAC die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von 17-OHPC-haltigen Arzneimitteln.

Zur Aufhebung der Aussetzung müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten vorlegen, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer definierten Patientenpopulation belegen.

Begründung der Empfehlung des PRAC

in Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, das sich aus Pharmakovigilanzdaten zu Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln ergibt.
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der für Hydroxyprogesteroncaproat-haltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf das Krebsrisiko bei Nachkommen, die in utero gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat exponiert waren, sowie die verfügbaren Wirksamkeitsdaten und bewertete deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, die Ergebnisse einer pharmakoepidemiologischen Studie von Murphy et al. (2022), die während der Überprüfung durch seine Autoren eingereichten Daten sowie die von einer Ad-hoc-Expertengruppe geäußerten Ansichten.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die Ergebnisse dieser pharmakoepidemiologischen Studie auf ein erhöhtes Krebsrisiko bei Nachkommen, die in utero gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat exponiert waren, hindeuten. Dieses potenzielle Risiko ist für alle therapeutischen Indikationen von Bedeutung, bei denen eine Exposition gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat in utero möglich ist. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass dieses Risiko möglich ist, jedoch aufgrund von Studienbeschränkungen nicht bestätigt werden kann.
- Der PRAC prüfte die Möglichkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung, konnte jedoch keine Maßnahmen ermitteln, die eine Exposition gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat in utero wirksam verhindern könnten.
- Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Ergebnisse der PROLONG-Studie und der Metaanalysen im Kontext der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln bei der Prävention von Frühgeburt(en) und kam zu dem Schluss, dass diese keine Wirksamkeit aufwiesen. Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass in anderen Indikationen im Bereich Geburtshilfe und Gynäkologie, für die Hydroxyprogesteroncaproat zugelassen ist, nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit vorliegen.

Der Ausschuss war daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln in allen zugelassenen Anwendungsgebieten nicht mehr positiv ist.

Daher empfahl der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln.

Die zur Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen auferlegte Bedingung ist in Anhang III wie folgt dargelegt: Der/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen muss/müssen Daten vorlegen, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer definierten Patientenpopulation belegen.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Folglich ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln nicht positiv ist.

Daher empfiehlt die CMDh gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln.

Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hydroxyprogesteroncaproat-haltigen Arzneimitteln aufzuheben, muss/müssen der/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen Daten vorlegen, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in einer definierten Patientenpopulation belegen.