



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. Juni 2024
EMA/298147/2024

Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hydroxyprogesteroncaproat enthaltenden Arzneimitteln auf dem EU-Markt

Überprüfung der Studien gibt Anlass zu möglichen Sicherheitsbedenken und zeigt keine Wirksamkeit bei der Verhinderung von Frühgeburten

Am 26. Juni 2024 befürwortete die CMDh¹ die Empfehlung des Sicherheitsausschusses der EMA, des PRAC, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die 17-Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) enthalten, in der Europäischen Union (EU) auszusetzen. Eine Überprüfung durch den PRAC kam zu dem Schluss, dass bei Personen, die *in utero* 17-OHPC ausgesetzt waren, ein mögliches, aber unbestätigtes Krebsrisiko besteht. Darüber hinaus wurden bei der Überprüfung neue Studien berücksichtigt, die zeigten, dass 17-OHPC Frühgeburten nicht wirksam verhindert; außerdem liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit des Arzneimittels in anderen zugelassenen Anwendungsgebieten vor.

In einigen EU-Ländern sind 17-OHPC enthaltende Arzneimittel als Injektionen zur Verhinderung von Schwangerschaftsverlust oder Frühgeburt bei schwangeren Frauen zugelassen. Außerdem sind sie zur Behandlung verschiedener gynäkologischer Erkrankungen und Fertilitätsstörungen zugelassen, einschließlich Erkrankungen und Störungen, die durch einen Mangel an einem Hormon namens Progesteron verursacht werden.

Der PRAC überprüfte die Ergebnisse einer großen populationsbasierten Studie², in der das Krebsrisiko bei Personen, die *in utero* 17-OHPC ausgesetzt worden waren, über einen Zeitraum von etwa 50 Jahren ab dem Zeitpunkt ihrer Geburt untersucht wurde. Die Daten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass diese Patienten im Vergleich zu Patienten, die den Arzneimitteln nicht ausgesetzt waren, möglicherweise ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen. Der PRAC stellte jedoch fest, dass die Studie eine geringe Anzahl von Krebsfällen umfasste und dass die Studie einige Einschränkungen aufwies, wie z. B. begrenzte Informationen über Risikofaktoren für Krebs. Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass bei Personen, die *in utero* 17-OHPC ausgesetzt sind, zwar ein Krebsrisiko möglich ist, dieses jedoch aufgrund von Unsicherheiten nicht bestätigt werden kann.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

² Murphy CC, et al. In utero exposure to 17α-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.



Bei seiner Überprüfung berücksichtigte der PRAC auch Daten zur Wirksamkeit von 17-OHPC enthaltenden Arzneimitteln in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten, einschließlich der Ergebnisse einer Studie, in der³ untersucht wurde, wie gut sie eine Frühgeburt verhinderten. Die Studie, an der mehr als 1 700 schwangere Frauen mit Frühgeburten in der Anamnese teilnahmen, ergab, dass 17-OHPC bei der Verhinderung wiederkehrender Frühgeburten oder medizinischer Komplikationen aufgrund einer Frühgeburt bei Neugeborenen nicht wirksamer ist als Placebo (eine Scheinbehandlung). Der Ausschuss überprüfte auch zwei veröffentlichte Metaanalysen^{4,5} (kombinierte Analysen mehrerer Studien), die bestätigten, dass 17-OHPC Frühgeburten nicht wirksam verhindert. Für die anderen zugelassenen Anwendungen von 17-OHPC gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass nur begrenzte Nachweise für die Wirksamkeit vorliegen. Im Rahmen der Überprüfung wurden auch Experten in den Bereichen Geburtshilfe, Gynäkologie und Fruchtbarkeitsbehandlung sowie Patientenvertreter um Beiträge gebeten.

Angesichts der Bedenken aufgrund des möglichen Krebsrisikos bei Personen, die *in utero* 17-OHPC ausgesetzt sind, sowie der Daten zur Wirksamkeit von 17-OHPC in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten war der PRAC der Auffassung, dass der Nutzen von 17-OHPC bei keiner zugelassenen Anwendung gegenüber den Risiken des Arzneimittels überwiegt. Der Ausschuss empfahl daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel. Alternative Behandlungsmöglichkeiten sind verfügbar.

Nach Annahme der Empfehlung des PRAC durch die CMDh werden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von 17-OHPC-Arzneimitteln in allen Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, ausgesetzt.

Informationen für Patienten

- Die EMA empfiehlt, Arzneimittel, die 17-Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) enthalten, vom EU-Markt zu nehmen. In einigen EU-Ländern wurden diese Arzneimittel zur Verhinderung von Schwangerschaftsverlust oder Frühgeburt bei schwangeren Frauen und zur Behandlung bestimmter gynäkologischer Erkrankungen und Fruchtbarkeitsstörungen zugelassen.
- Eine Überprüfung durch den Sicherheitsausschuss der EMA, den PRAC, ergab, dass ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko bei Personen besteht, die im Mutterleib 17-OHPC ausgesetzt waren, obwohl die Anzahl der Fälle nach wie vor gering ist. Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass dieses erhöhte Risiko möglich ist, jedoch nicht bestätigt werden kann.
- Die Überprüfung ergab auch, dass Arzneimittel, die 17-OHPC enthalten, eine Frühgeburt bei schwangeren Frauen nicht wirksam verhindern. Darüber hinaus lagen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit von 17-OHPC enthaltenden Arzneimitteln in anderen zugelassenen Anwendungsgebieten vor.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

- Angesichts der Daten zur Wirksamkeit von 17-OHPC in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten sowie der Bedenken hinsichtlich eines möglichen Krebsrisikos bei Personen, die dem Arzneimittel im Mutterleib ausgesetzt waren, empfiehlt die Agentur, dass diese Arzneimittel in der EU vom Markt genommen werden.
- Es sind andere Behandlungsmöglichkeiten verfügbar. Wenn Sie ein 17-OHPC enthaltendes Arzneimittel anwenden, wird Ihr Arzt die Umstellung auf eine geeignete Alternative mit Ihnen besprechen.
- Das Ergebnis dieser Überprüfung hat keine Auswirkungen auf die Anwendung von Progesteron, das auf andere Weise wirkt als 17-OHPC.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer früheren oder gegenwärtigen Behandlung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Gesundheitsdienstleister.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Der Sicherheitsausschuss der EMA, der PRAC, hat die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die 17-Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) enthalten, in der EU empfohlen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel insgesamt nicht mehr als positiv angesehen wird.
- Die Ergebnisse einer großen epidemiologischen Studie deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko bei Personen hin, die *in utero* 17-OHPC ausgesetzt waren, im Vergleich zu Personen, die dem Arzneimittel nicht ausgesetzt waren (adjustierte HR 1,99 [95 %-KI 1,31, 3,02]). In absoluten Zahlen deuten die Daten darauf hin, dass die geschätzte Inzidenz von Krebs unter den *in utero* exponierten Personen gering ist (weniger als 25/100 000 Personenjahre). Die Studie weist Einschränkungen auf, und das mögliche Risiko kann nicht bestätigt werden.
- Was die Wirksamkeit betrifft, so haben Daten aus einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie eine mangelnde Wirksamkeit von 17-OHPC bei der Verhinderung von Frühgeburten gezeigt; es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit bei anderen in der EU zugelassenen geburtshilflichen, gynäkologischen und Fertilitätsindikationen vor.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten 17-OHPC enthaltende Arzneimittel nicht mehr verschreiben oder ausgeben und für alle Indikationen geeignete Alternativen in Betracht ziehen.
- Das Ergebnis dieser Überprüfung hat keine Auswirkungen auf die Anwendung von Progesteron, das auf andere Weise wirkt als 17-OHPC.
- Zu gegebener Zeit wird eine direkte Mitteilung an das zuständige medizinische Fachpersonal (DHPC) übermittelt und auf einer [dedizierten Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

17-Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) ist eine synthetische Form von Hydroxyprogesteron, das natürlich im Körper vorkommt und aus Progesteron gebildet wird. Progesteron ist an der Vorbereitung des Endometriums (der Gebärmutter Schleimhaut) für die Schwangerschaft und an der Aufrechterhaltung des Endometriums während der Schwangerschaft beteiligt. Es wird angenommen, dass 17-OHPC an Rezeptoren (Ziele) auf Zellen bindet, auf die Progesteron normalerweise abzielt. Man ging davon aus, dass dies das Risiko eines Schwangerschaftsverlusts oder vorzeitiger Wehen bei schwangeren Frauen verringert und zur Behandlung bestimmter Formen von Unfruchtbarkeit und gynäkologischer Erkrankungen im Zusammenhang mit einem Mangel an Progesteron beiträgt. 17-OHPC hat andere pharmakologische Eigenschaften als Progesteron.

17-OHPC ist als Injektionslösung erhältlich. In der EU ist das Arzneimittel derzeit in Österreich, Frankreich und Italien unter den Handelsnamen Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon und Lentogest zugelassen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von 17-OHPC wurde auf Antrag Frankreichs gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen herausgab. Da 17-OHPC enthaltende Arzneimittel allesamt auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die ihre Stellungnahme angenommen hat.

Da die Stellungnahme der CMDh einvernehmlich angenommen wurde, werden die Maßnahmen direkt von den Mitgliedstaaten, in denen diese Arzneimittel zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt.