



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 juni 2024
EMA/298147/2024

Geneesmiddelen die hydroxyprogesteroncaproaat bevatten worden in de EU uit de handel gehaald

Beoordeling van studies geeft aanleiding tot bezorgdheid over mogelijke veiligheidsrisico's en wijst op een gebrek aan werkzaamheid bij de preventie van vroeggeboorte

De CMD(h)¹ heeft zich op 26 juni 2024 aangesloten bij de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau om de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die 17-hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) bevatten in de Europese Unie (EU) te schorsen. In een beoordeling door het PRAC werd geconcludeerd dat personen die in de baarmoeder aan 17-OHPC worden blootgesteld een niet-bevestigd maar mogelijk risico lopen op kanker. Daarnaast werden in de beoordeling nieuwe studies in overweging genomen waaruit bleek dat 17-OHPC niet werkzaam is bij de preventie van vroeggeboorte. Er zijn ook beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid ervan bij andere goedgekeurde toepassingen.

In sommige EU-landen zijn geneesmiddelen met 17-OHPC in de vorm van injecties goedgekeurd om een miskraam of vroeggeboorte bij zwangere vrouwen te voorkomen. Ze zijn ook goedgekeurd voor de behandeling van verscheidene gynaecologische aandoeningen en vruchtbaarheidsstoornissen, waaronder aandoeningen die worden veroorzaakt door een tekort aan het hormoon progesteron.

Het PRAC beoordeelde de resultaten van een grote populatiestudie² waarin werd gekeken naar het risico op kanker bij mensen die in de baarmoeder aan 17-OHPC waren blootgesteld, gedurende een periode van ongeveer vijftig jaar vanaf hun geboorte. Gegevens uit deze studie wijzen erop dat deze mensen mogelijk een verhoogd risico op kanker lopen ten opzichte van personen die niet aan dergelijke geneesmiddelen zijn blootgesteld. Het PRAC merkte echter op dat er in de studie sprake was van een laag aantal gevallen van kanker en dat de studie enkele beperkingen vertoonde, zoals beperkte informatie over risicofactoren voor kanker. Het Comité kwam daarom tot de conclusie dat mensen die in de baarmoeder aan 17-OHPC worden blootgesteld mogelijk een risico op kanker lopen, maar dat dit vanwege onzekerheid niet kan worden bevestigd.

¹ De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

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.



Het PRAC heeft bij zijn beoordeling ook rekening gehouden met gegevens over de werkzaamheid van geneesmiddelen die 17-OHPC bevatten bij de goedgekeurde toepassingen, onder meer in de vorm van de resultaten van een studie³ waarin werd nagegaan in hoeverre deze middelen vroeggeboorte voorkwamen. Uit de studie, waarbij meer dan 1 700 zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte betrokken waren, bleek dat 17-OHPC niet werkzamer is dan placebo (een schijnbehandeling) bij de preventie van herhaalde vroeggeboorte of medische complicaties als gevolg van prematuriteit bij pasgeborenen. Het Comité beoordeelde ook twee gepubliceerde meta-analysen^{4,5} (gecombineerde analyses van meerdere studies), die bevestigden dat 17-OHPC niet werkzaam is bij de preventie van vroeggeboorte. Voor de andere goedgekeurde toepassingen van 17-OHPC concludeerde het PRAC dat het bewijs voor de werkzaamheid beperkt is. Tijdens de beoordeling werd deskundigen op het gebied van obstetrie, gynaecologie en vruchtbaarheidsbehandelingen alsmede vertegenwoordigers van patiënten ook om input gevraagd.

Gezien de bezorgdheid over het mogelijke risico op kanker bij mensen die in de baarmoeder aan 17-OHPC zijn blootgesteld, in combinatie met de gegevens over de werkzaamheid van 17-OHPC bij de goedgekeurde toepassingen, was het PRAC van oordeel dat de voordelen van 17-OHPC bij geen enkele goedgekeurde toepassing groter zijn dan de risico's ervan. Het Comité deed daarom een aanbeveling tot schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen. Er zijn alternatieve behandelopties beschikbaar.

Naar aanleiding van de vaststelling van de aanbeveling van het PRAC door de CMD(h) zullen de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met 17-OHPC worden geschorst in alle lidstaten waar de middelen zijn toegelaten.

Informatie voor patiënten

- Het Geneesmiddelenbureau beveelt aan geneesmiddelen die 17-hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) bevatten in de EU uit de handel te nemen. In sommige EU-landen waren deze geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van een miskraam of vroeggeboorte bij zwangere vrouwen en voor de behandeling van bepaalde gynaecologische aandoeningen en vruchtbaarheidsstoornissen.
- Uit een beoordeling door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau is gebleken dat er mogelijk een verhoogd risico op kanker bestaat bij mensen die in de baarmoeder aan 17-OHPC zijn blootgesteld, hoewel het aantal gevallen laag blijft. De conclusie van het Comité luidde dat dit verhoogde risico mogelijk is maar niet kan worden bevestigd.
- Uit de beoordeling bleek ook dat geneesmiddelen die 17-OHPC bevatten niet werkzaam zijn bij de preventie van vroeggeboorte bij zwangere vrouwen. Daarnaast waren er beperkte gegevens over

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.

de werkzaamheid van geneesmiddelen die 17-OHPC bevatten bij andere goedgekeurde toepassingen.

- Gezien de gegevens over de werkzaamheid van 17-OHPC bij de goedgekeurde toepassingen en de bezorgdheid over een mogelijk risico op kanker bij mensen die in de baarmoeder aan het geneesmiddel zijn blootgesteld, beveelt het Geneesmiddelenbureau aan deze geneesmiddelen in de EU uit de handel te nemen.
- Er zijn andere behandelopties beschikbaar. Als u een geneesmiddel gebruikt dat 17-OHPC bevat, zal uw arts met u bespreken of u op een geschikt alternatief kunt overschakelen.
- De uitkomst van deze beoordeling is niet van invloed op het gebruik van progesteron, dat op een andere manier werkt dan 17-OHPC.
- Neem contact op met uw zorgverlener als u vragen hebt over een eerdere of huidige behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau heeft aanbevolen geneesmiddelen die 17-hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) bevatten in de EU uit de handel te halen, omdat de algehele baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen niet langer als positief wordt beschouwd.
- De resultaten van een grote epidemiologische studie wijzen op een mogelijk verhoogd risico op kanker bij mensen die in de baarmoeder aan 17-OHPC zijn blootgesteld ten opzichte van mensen die niet aan dit geneesmiddel zijn blootgesteld (aangepaste HR 1,99 (95%-BI 1,31; 3,02)). In absolute termen wijzen de gegevens erop dat de geschatte incidentie van kanker onder mensen die in de baarmoeder zijn blootgesteld laag is (minder dan 25/100 000 mensjaren). De studie vertoont beperkingen en het mogelijke risico kan niet worden bevestigd.
- Wat de werkzaamheid van de middelen betreft, hebben gegevens uit een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek een gebrek aan werkzaamheid van 17-OHPC bij de preventie van vroeggeboorte aangetoond; er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid bij andere obstetrische, gynaecologische en vruchtbaarheidsgerelateerde indicaties die in de EU zijn goedgekeurd.
- Professionele zorgverleners mogen geen geneesmiddelen die 17-OHPC bevatten meer voorschrijven of verstrekken en moeten voor alle indicaties passende alternatieven overwegen.
- De uitkomst van deze beoordeling is niet van invloed op het gebruik van progesteron, dat op een andere manier werkt dan 17-OHPC.
- Te zijner tijd zal een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners naar relevante professionele zorgverleners worden gestuurd en op een [speciale pagina](#) op de website van het Geneesmiddelenbureau worden gepubliceerd.

Meer over het geneesmiddel

17-hydroxyprogesteroncaproaat (17-OHPC) is een synthetische vorm van hydroxyprogesteron, dat van nature in het lichaam voorkomt en wordt gevormd uit progesteron. Progesteron is betrokken bij de voorbereiding van het endometrium (baarmoederslijmvlies) op de zwangerschap en de instandhouding ervan tijdens de zwangerschap. Men denkt dat 17-OHPC zich hecht aan receptoren (doelwitten) op cellen die normaal gesproken het doelwit zijn van progesteron. Verwacht werd dat dit het risico op een miskraam of vroeggeboorte bij zwangere vrouwen zou verminderen en zou helpen bij de behandeling

van bepaalde gynaecologische aandoeningen en vruchtbaarheidsstoornissen die verband houden met een gebrek aan progesteron. 17-OHPC heeft andere farmacologische eigenschappen dan progesteron.

17-OHPC is verkrijgbaar in de vorm van een oplossing voor injectie. Binnen de EU is het geneesmiddel momenteel toegelaten in Frankrijk, Italië en Oostenrijk onder de handelsnamen Progesterone Retard Pharon, Lentogest en Proluton Depot.

Meer over de procedure

De beoordeling van 17-OHPC werd op verzoek van Frankrijk in gang gezet [krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de beoordeling van veiligheidskwesties in verband met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC heeft een aantal aanbevelingen gedaan. Aangezien alle geneesmiddelen die 17-OHPC bevatten op nationaal niveau zijn toegelaten, zijn de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een standpunt heeft ingenomen.

Aangezien het standpunt van de CMD(h) met algemene stemmen werd vastgesteld, zullen de maatregelen volgens een overeengekomen tijdschema rechtstreeks ten uitvoer worden gelegd door de lidstaten waar deze geneesmiddelen zijn toegelaten.