

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En noviembre de 2021 se publicó en la bibliografía un estudio farmacoepidemiológico de Murphy et al.¹, que demuestra que la exposición intrauterina al caproato de hidroxiprogesterona (17-OHPC) puede asociarse a un mayor riesgo de cáncer en la descendencia. Además, en 2020 se publicó un gran ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado (ECA) realizado por Blackwell et al.², en el que se llegó a la conclusión de que el 17-OHPC no tiene ningún beneficio con respecto al placebo en la prevención de la amenaza recurrente de parto prematuro en gestaciones puntuales.

El 5 de mayo de 2023, Francia (ANSM) activó un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluara el impacto de las preocupaciones mencionadas en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen 17-OHPC-y que emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización pertinentes.

El PRAC adoptó una recomendación el 16 de mayo de 2024 que, a continuación, fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El caproato de α -hidroxiprogesterona (17-OHPC) es una forma sintética (éster) de la hidroxiprogesterona que se produce de forma natural. Es un derivado obtenido por esterificación con un ácido hexanoico (caproico) en la posición C17 α .

El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles para los medicamentos que contienen 17-OHPC en relación con el riesgo de cáncer en la descendencia expuesta en el útero a 17-OHPC, así como los datos de eficacia disponibles pertinentes para las indicaciones autorizadas en la UE. El PRAC evaluó su impacto en la relación beneficio-riesgo de esos productos. Esto incluye las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) por escrito, los datos presentados durante la revisión por los autores Murphy et al., 2022, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos ad hoc (AHEG).

Con respecto a la seguridad, el único estudio relevante encontrado en la bibliografía que explora el riesgo de cáncer en la descendencia expuesta en el útero al 17-OHPC es el de Murphy et al., 2022. Este es un estudio de cohortes de bases de datos muy amplio vinculado a un registro de cáncer, con un seguimiento largo e intergeneracional que muestra un aumento estadísticamente significativo del doble del riesgo de cáncer en la descendencia expuesta en el útero al 17-OHPC. A pesar del bajo número de casos y de posibles factores de confusión no controlados restantes, el PRAC consideró que el riesgo de cáncer en la descendencia expuesta en el útero al 17-OHPC es un riesgo potencial.

A pesar de la falta de mecanismos plausibles identificados subyacentes a este riesgo potencial, el PRAC consideró que el riesgo era posible. Además, la mayoría de la población del estudio se expuso durante el primer trimestre del embarazo. No obstante, no se puede excluir el riesgo de cáncer en la descendencia expuesta en el útero al 17-OHPC para cualquier exposición que se produzca durante el segundo y tercer trimestre. Por lo tanto, este riesgo potencial es relevante en todas las indicaciones terapéuticas en las que es posible una exposición intrauterina al 17-OHPC.

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. Exposición intrauterina al caproato de 17 α -hidroxiprogesterona y riesgo de cáncer en la descendencia. *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 para prevenir el parto prematuro recurrente en de gestaciones puntuales (estudio PROLONG): Un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego. *AM J Perinatol.* 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Debido a las diferentes propiedades farmacológicas del 17-OHPC en comparación con la progesterona y otros progestágenos, y a la luz de los resultados del estudio, el riesgo no puede extrapolarse a la progesterona.

Con respecto a la eficacia, el PRAC consideró los resultados de los ensayos de Meis et al, 2003³ y Blackwell et al, 2020 (estudio PROLONGED) y los metanálisis en el contexto de los datos de eficacia disponibles sobre los medicamentos que contienen 17-OHPC pertinentes para la indicación sobre la prevención del parto prematuro. Los resultados del estudio PROLONG mostraron una falta de eficacia del 17-OHPC en mujeres con antecedentes aislados de parto prematuro (PTB) frente al placebo en la reducción de la PTB y de las complicaciones neonatales en mujeres con PTB anterior. En otras subpoblaciones con riesgo de PTB, los metaanálisis recientes (Stewart et al., 2021⁴; Care et al., 2022⁵) demostraron que el 17-OHPC no tiene eficacia independientemente de los factores de riesgo relacionados con el PTB. Además, el PRAC señaló que existen datos limitados sobre la eficacia en otras indicaciones obstétricas y ginecológicas para las que está autorizado el 17-OHPC.

El PRAC consideró posibles medidas para minimizar el riesgo potencial de cáncer en la descendencia expuesta en el útero al 17-OHPC, evitando la exposición intrauterina al 17-OHPC. Este debate se ha guiado por las siguientes consideraciones: 1) durante el embarazo, se ha demostrado que hay transporte placentario y exposición fetal al 17-OHPC, 2) el 17-OHPC atraviesa la placenta humana y el fármaco es detectable en la sangre materna y fetal durante al menos 44 días después de la última inyección, 3) la semivida terminal notificada del 17-OHPC es de aproximadamente 8 días en mujeres no embarazadas y aumenta hasta 16 días (± 6 días) en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la exposición intrauterina al 17-OHPC solo puede evitarse si el tratamiento puede interrumpirse con tiempo suficiente antes de un embarazo. Dado que el 17-OHPC se administra durante el embarazo en las indicaciones obstétricas, no se consideró posible minimizar el riesgo potencial de cáncer en la descendencia en dichas indicaciones.

En la indicación sobre el «riesgo de parto prematuro asociado a la hipermotilidad uterina», el PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen 17-OHPC es negativa en vista del riesgo potencial de cáncer en la descendencia expuesta en el útero, junto con las pruebas de los últimos datos de eficacia detallados anteriormente.

En cuanto a las demás indicaciones obstétricas, teniendo en cuenta el riesgo potencial de cáncer en la descendencia expuesta en el útero, que solo puede minimizarse evitando la exposición durante el embarazo, junto con el número limitado de estudios de eficacia, todos ellos presentan problemas metodológicos en las indicaciones de «aborto habitual e inminente por deficiencia del corpus lúteo», «amenaza de aborto espontáneo, aborto espontáneo recurrente» y la ausencia de datos de eficacia en la indicación de «protección del embarazo en caso de cirugía», el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen 17-OHPC en estas indicaciones es negativa.

En la indicación de «insuficiencia lútea» y «esterilidad debida a un defecto en la fase lútea», el 17-OHPC se utiliza en el contexto del tratamiento de fertilización in vitro (FIV) para apoyar la fase lútea y facilitar la implantación del embrión o embriones y la continuación del embarazo durante el primer trimestre. La primera inyección de 17-OHPC se realiza el día 16 del ciclo menstrual y las inyecciones pueden realizarse de una a dos veces por semana, generalmente hasta la duodécima semana de embarazo. Por lo tanto, el riesgo potencial de cáncer en la descendencia expuesta en el útero es

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al. Prevención del parto prematuro recurrente mediante el caproato de alfa-hidroxiprogesterona (17-alfa-hidroxiprogesterona). *N Engl J Med*, 2003, 348: 2379-2385

⁴ Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., et al. Evaluación de los progestágenos para prevenir el parto prematuro en colaboración internacional (EPPPIC): metaanálisis de los datos de participantes individuales procedentes de ensayos aleatorizados y controlados. *Lancet* 2021;397:1183-94

⁵ Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. Intervenciones para prevenir el parto prematuro espontáneo en mujeres con embarazo puntual que corren un alto riesgo: revisión sistemática y metaanálisis en red *BMJ* 2022; 376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

pertinente en estas indicaciones, ya que cabe esperar que el 17-OHPC se administre durante los primeros meses de embarazo. El AHEG consideró que, en esta población, la administración podría limitarse al período que va hasta que se obtenga una prueba de embarazo positiva. Sin embargo, teniendo en cuenta la larga semivida del 17-OHPC y que el 17-OHPC se detecta en la circulación fetal hasta 44 días después de la última inyección, incluso si el tratamiento con 17-OHPC se interrumpiera en el momento de una prueba de embarazo positiva, no se evitaría la exposición embriofetal. Teniendo en cuenta estos datos y considerando los limitados datos sobre la eficacia, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen 17-OHPCs en las indicaciones de «insuficiencia lútea» y «esterilidad debida a un defecto en la fase lútea» es negativa.

En las indicaciones ginecológicas de «metrorragia disfuncional juvenil y climatérica», «trastornos asociados a la insuficiencia de progesterona (por ejemplo, dismenorrea, períodos menstruales irregulares, síndrome premenstrual, mastodinia)», «amenorrea primaria y secundaria» y «ciclos artificiales en combinación con un estrógeno», la administración del 17-OHPC tiene por objeto imitar la fase luteal en mujeres con trastornos del ciclo. La inyección de 17-OHPC se realiza el día 16 o entre el día 18 y el día 20 del ciclo menstrual. El PRAC tuvo en cuenta la opinión del AHEG de que se espera que cualquier exposición al 17-OHPC durante el embarazo cuando se utiliza en estas indicaciones sea muy baja, ya que es poco probable que se produzcan embarazos no deseados en pacientes tratados con 17-OHPC. Sin embargo, en las indicaciones de metrorragia y dismenorrea, las mujeres están en edad fértil. En cuanto a las indicaciones de amenorrea y ciclos artificiales, no puede descartarse un embarazo en estas mujeres porque el embarazo es el objetivo del tratamiento o la amenorrea se corrige eficazmente y, por tanto, permite que se produzca un embarazo. Por lo tanto, el PRAC consideró que la administración del 17-OHPC durante el embarazo o en estrecha relación temporal con el mismo puede producirse en estas indicaciones. De hecho, es posible un embarazo en los días siguientes a la administración del 17-OHPC durante la segunda parte del ciclo. Teniendo en cuenta la larga semivida del 17-OHPC y que el 17-OHPC se detecta en la circulación fetal hasta 44 días después de la última inyección, la exposición embriofetal puede durar al menos 1 mes después de la administración del 17-OHPC hasta que el fármaco se elimine por completo. El PRAC también debatió la posibilidad de evitar el embarazo durante el tratamiento. Dado que el 17-OHPC es un tratamiento hormonal, no es posible utilizar un método anticonceptivo hormonal, ya que no se recomienda la combinación de dos tratamientos hormonales debido a la acumulación de riesgos metabólicos/vasculares o debido al riesgo de interacciones farmacológicas. Las opciones alternativas incluyen el uso de métodos anticonceptivos mecánicos, como los dispositivos intrauterinos de cobre (DIU por sus siglas en español). Sin embargo, los DIU de cobre tampoco son adecuados para las mujeres con metrorragia o dismenorrea, ya que potencian estos síntomas. Un método de barrera adicional como los preservativos es un método anticonceptivo menos eficaz (85 % versus 99 % para el DIU de cobre) e, incluso si se complementa con pruebas de embarazo regulares, estas medidas no evitarían la exposición debido a la larga semivida del 17-OHPC. Por lo tanto, estas medidas no se consideraron suficientes para prevenir la exposición intrauterina al 17-OHPC. Teniendo en cuenta estos datos y considerando la ausencia de datos sobre la eficacia, el Comité consideró que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen 17-OHPC en las indicaciones de «metrorragia disfuncional juvenil y climatérica» y «trastornos asociados a la deficiencia de progesterona (por ejemplo, dismenorrea, períodos menstruales irregulares, síndrome premenstrual, mastodinia)», «amenorrea primaria y secundaria» y «ciclos artificiales en combinación con un estrógeno» es negativa.

En general, el PRAC no pudo identificar ninguna medida que pudiera prevenir eficazmente la exposición intrauterina al 17-OHPC en ninguna de las indicaciones autorizadas.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen 17-OHPC ya no es favorable en ninguna de las indicaciones. En consecuencia, el PRAC recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen 17-OHPC.

Para levantar la suspensión, los TAC deberán proporcionar datos que demuestren una relación beneficio-riesgo positiva en una población de pacientes definida.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC examinó el procedimiento previsto en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona en relación con el riesgo de cáncer en la descendencia expuesta al caproato de hidroxiprogesterona en el útero, así como los datos de eficacia disponibles, y evaluó su repercusión en la relación riesgo/beneficio de estos productos. Esto incluyó las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, los resultados de un estudio farmacéutico-epidemiológico de Murphy y cols., 2022, los datos presentados durante la revisión por sus autores, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos ad hoc.
- El PRAC consideró que los resultados de este estudio farmacoepidemiológico indican un aumento del riesgo de cáncer en las crías expuestas al caproato de hidroxiprogesterona en el útero. Este riesgo potencial es relevante en todas las indicaciones terapéuticas en las que es posible una exposición intrauterina a hidroxiprogesterona caproato. El Comité concluyó que este riesgo es posible pero no puede confirmarse debido a las limitaciones de los estudios.
- El PRAC consideró la posibilidad de aplicar medidas de minimización de riesgos, pero no pudo identificar ninguna medida que pudiera prevenir eficazmente la exposición intrauterina al caproato de hidroxiprogesterona.
- Además, el PRAC tuvo en cuenta los resultados del estudio PROLONG y de los metaanálisis en el contexto de los datos disponibles sobre la eficacia de los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona en la prevención del parto prematuro, y concluyó que no mostraban ninguna eficacia. Además, el PRAC señaló que los datos de eficacia en otras indicaciones obstétricas y ginecológicas para las que está autorizado el caproato de hidroxiprogesterona son limitados.

En consecuencia, el Comité consideró que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen hidroxiprogesterona caproato ya no es favorable en todas las indicaciones autorizadas.

Por consiguiente, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona.

La condición impuesta para levantar la suspensión de la(s) autorización(es) de comercialización se establece en el anexo III de la siguiente manera: los TAC deberán proporcionar datos que demuestren una relación beneficio-riesgo positiva en una población de pacientes definida.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen hidroxiprogesterona caproato no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona.

Para levantar la suspensión de los medicamentos que contienen caproato de hidroxiprogesterona, los TAC deberán proporcionar datos que demuestren una relación beneficio-riesgo positiva en una población de pacientes definida.