

**Anexo I**  
**Lista de medicamentos e apresentações**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>DCI/Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Bayer Austria GmbH	Proluton Depot	Caproato de hidroxiprogesterona	250 mg/ml	Solução injetável	Via intramuscular
França	Bayer Healthcare	Progesterone Retard Pharlon	Caproato de hidroxiprogesterona	500 mg/2 ml	Solução injetável	Via intramuscular
Itália	Ibsa Farmaceutici Italia	Lentogest	Caproato de hidroxiprogesterona	341 mg/2 ml	Solução injetável	Via intramuscular

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Em novembro de 2021, foi publicado na literatura um estudo farmacoepidemiológico realizado por Murphy et al<sup>1</sup>, que mostra que a exposição intrauterina ao caproato de hidroxiprogesterona (17-OHPC) pode estar associada a um maior risco de cancro na descendência. Além disso, em 2020, foi publicado um grande ensaio controlado aleatorizado (ECA), em dupla ocultação e multicêntrico, realizado por Blackwell et al.<sup>2</sup>, que concluiu que o 17-OHPC não tem benefício em relação ao placebo na prevenção da ameaça de trabalho de parto prematuro recorrente em gestações de feto único.

Em 5 de maio de 2023, a França (ANSM) desencadeou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante de dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm 17-OHPC e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 16 de maio de 2024, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O 17- $\alpha$ -caproato de hidroxiprogesterona (17-OHPC) é uma forma sintética (éster) da hidroxiprogesterona de ocorrência natural. É um derivado obtido por esterificação com um ácido hexanoico (caproico) na posição C17 $\alpha$ .

O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis para os medicamentos que contêm 17-OHPC em relação ao risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC, bem como os dados de eficácia disponíveis pertinentes para as indicações autorizadas na UE. O PRAC avaliou o seu impacto na relação benefício-risco desses medicamentos, incluindo as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) por escrito, os dados apresentados durante a revisão pelos autores Murphy et al, 2022, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos ad hoc (GPAH).

No que diz respeito à segurança, o único estudo relevante encontrado na literatura que explora o risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC é o de Murphy et al., 2022. Trata-se de um estudo de coorte de bases de dados de muito grande dimensão ligado a um registo oncológico, com um seguimento longo e intergeracional que mostra um aumento estatisticamente significativo de 2 vezes o risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC. Não obstante o número reduzido de casos e os potenciais fatores confundidores não controlados remanescentes, o PRAC considerou que o risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC constitui um risco potencial.

Apesar da falta de mecanismos plausíveis identificados subjacentes a este potencial risco, o PRAC considerou que o risco era possível. Além disso, a maior parte da população estudada foi exposta durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, não é possível excluir o risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC em caso de exposição durante o segundo e o terceiro trimestres. Por conseguinte, este potencial risco é relevante em todas as indicações terapêuticas em que é possível uma exposição no útero ao 17-OHPC.

---

<sup>1</sup> Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226; 132.e1-14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

<sup>2</sup> 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. *Am J Perinatol.* 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

Devido às diferentes propriedades farmacológicas do 17-OHPC em comparação com a progesterona e outros progestagénios e à luz dos resultados do estudo, o risco não pode ser extrapolado para a progesterona.

No que diz respeito à eficácia, o PRAC considerou os resultados dos ensaios realizados por Meis et al, 2003<sup>3</sup> e Blackwell et al, 2020 (estudo PROLONG) e meta-análises no contexto dos dados de eficácia disponíveis sobre medicamentos que contêm 17-OHPC pertinentes para a indicação de prevenção de parto prematuro. Os resultados do estudo PROLONG mostraram falta de eficácia do 17-OHPC em mulheres com história de parto prematuro de feto único *versus* placebo na redução de parto prematuro e de complicações neonatais em mulheres com parto prematuro anterior. Noutras subpopulações em risco de parto prematuro, as meta-análises recentes (Stewart et al, 2021<sup>4</sup>; Care et al, 2022<sup>5</sup>) mostraram que o 17-OHPC não tem eficácia independentemente dos fatores de risco relacionados com parto prematuro. Além disso, o PRAC observou que existem dados limitados sobre a eficácia noutras indicações obstétricas e ginecológicas para as quais o 17-OHPC está autorizado.

O PRAC considerou possíveis medidas para minimizar o potencial risco de cancro na descendência exposta no útero ao 17-OHPC, evitando a exposição no útero ao 17-OHPC. Esta discussão foi orientada pelas seguintes considerações: 1) durante a gravidez, foi demonstrado o transporte placentar e a exposição fetal ao 17-OHPC, 2) o 17-OHPC atravessa a placenta humana e o medicamento é detetável no sangue materno e fetal durante, pelo menos, 44 dias após a última injeção, 3) a semivida terminal do 17-OHPC é estimada em cerca de 8 dias em mulheres não grávidas e aumenta até 16 dias ( $\pm 6$  dias) em mulheres grávidas. Por conseguinte, a exposição uterina ao 17-OHPC só pode ser evitada se o tratamento puder ser interrompido suficientemente antes da gravidez. Uma vez que o 17-OHPC é administrado durante a gravidez nas indicações obstétricas, não foi considerado possível minimizar o potencial risco de cancro na descendência nessas indicações.

Na indicação sobre o «risco de parto prematuro associado a hipermotilidade uterina», o PRAC considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm 17-OHPC é negativa, tendo em conta o potencial risco de cancro na descendência exposta no útero tomado em conjunto com a evidência dos dados de eficácia recentes detalhados acima.

Em relação às outras indicações obstétricas, tendo em conta o potencial risco de cancro na descendência exposta no útero que só pode ser minimizado evitando a exposição durante a gravidez, tomado juntamente com o número limitado de estudos de eficácia, apresentando todas questões metodológicas nas indicações de «aborto habitual e iminente devido a deficiência de corpo lúteo» e «ameaça de aborto, aborto recorrente», e a ausência de dados de eficácia na indicação de «proteção da gravidez em caso de cirurgia», o Comité considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm 17-OHP nestas indicações é negativa.

Na indicação de «insuficiência luteal» e de «esterilidade devida a um defeito de fase luteal», é utilizado 17-OHPC no contexto de tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) para suportar a fase luteal, a fim de facilitar a implantação do(s) embrião(ões) e a continuação da gravidez durante o primeiro trimestre. A primeira injeção de 17-OHPC é feita no 16.º dia do ciclo menstrual e as injeções podem ser feitas uma vez a duas vezes por semana, geralmente até à décima segunda semana de gravidez. Por conseguinte, o risco potencial de cancro na descendência exposta no útero é relevante nestas indicações, uma vez que é de esperar a administração de 17-OHPC durante os primeiros meses de gravidez. O GPAH

---

<sup>3</sup> Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003, 348: 2379-2385

<sup>4</sup> 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. *Lancet* 2021;397:1183-94

<sup>5</sup> 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 *BMJ* 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

considerou que, nesta população, a administração poderá limitar-se ao período até à obtenção de um teste de gravidez positivo. Contudo, considerando a longa semivida do 17-OHPC e o facto de o 17-OHPC ser recuperado na circulação fetal até 44 dias após a última injeção, mesmo a interrupção do tratamento com 17-OHPC no momento de um teste de gravidez positivo não evitará a exposição embriofetal. Tendo em conta estes elementos e os dados de eficácia limitados, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm 17-OHPC nas indicações de «insuficiência luteal» e «esterilidade devida a um defeito de fase luteal» é negativa.

Nas indicações ginecológicas de «metrorragia disfuncional juvenil e climatérica», «perturbações associadas à deficiência de progesterona (por exemplo, dismenorrea, períodos menstruais irregulares, síndrome pré-menstrual, mastodinia)», «amenorrea primária e secundária» e «ciclos artificiais em combinação com um estrogénio», a administração de 17-OHPC visa imitar a fase lútea em mulheres com perturbações do ciclo. A injeção de 17-OHPC é feita no 16.º dia ou entre o 18.º e o 20.º dia do ciclo menstrual. O PRAC tomou nota da opinião do GPAH de que é de esperar que a exposição ao 17-OHP durante a gravidez, quando utilizada nessas indicações, seja muito baixa, uma vez que é improvável a ocorrência de gravidezes não pretendidas em doentes tratadas com 17-OHP. No entanto, nas indicações da metrorragia e da dismenorrea, as mulheres estão em idade fértil. Quanto às indicações de amenorrea e ciclos artificiais, não pode ser excluída uma gravidez nessas mulheres, uma vez que ou a gravidez é o objetivo do tratamento ou a amenorrea é eficazmente corrigida, permitindo, por conseguinte, a ocorrência de uma gravidez. Por conseguinte, o PRAC considerou que, nestas indicações, pode ocorrer administração do 17-OHPC durante ou em estreita relação temporal com a gravidez. De facto, é possível uma gravidez nos dias que se seguem à administração de 17-OHPC durante a segunda parte do ciclo. Considerando a longa semivida do 17-OHPC e o facto de o 17-OHPC ser recuperado na circulação fetal até 44 dias após a última injeção, a exposição embriofetal pode durar, pelo menos, 1 mês após a administração do 17-OHPC, até o medicamento estar completamente eliminado. O PRAC também discutiu a possibilidade de evitar a gravidez durante o tratamento. Dado que o 17-OHPC é um tratamento hormonal, não é possível utilizar contraceção hormonal, pois a associação de dois tratamentos hormonais não é recomendada devido à acumulação de riscos metabólicos/vasculares ou devido ao risco de interações medicamentosas. As opções alternativas incluem a utilização de métodos contraceptivos mecânicos, tais como dispositivos intrauterinos de cobre (DIU de cobre). No entanto, os DIU de cobre também não são adequados para mulheres com metrorragia ou dismenorrea, uma vez que aumentam estes sintomas. Um método de barreira adicional como o preservativo é um método contraceptivo menos eficaz (85 % versus 99 % em comparação com os DIU de Cu) e, mesmo que complementado por testes de gravidez regulares, estas medidas não evitarão a exposição devido à longa semivida do 17-OHPC. Por conseguinte, estas medidas não foram consideradas suficientes para prevenir a exposição no útero ao 17-OHPC. Tendo em conta estes elementos e a ausência de dados de eficácia, o Comité considerou que é negativa a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm 17-OHPC nas indicações de «metrorragia disfuncional juvenil e climatérica» e «perturbações associadas à deficiência de progesterona (por exemplo, dismenorrea, períodos menstruais irregulares, síndrome pré-menstrual, mastodinia)», «amenorrea primária e secundária» e «ciclos artificiais em combinação com um estrogénio».

Globalmente, o PRAC não conseguiu identificar medidas que pudessem prevenir eficazmente a exposição no útero ao 17-OHPC em nenhuma das indicações autorizadas.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm 17-OHPC já não é favorável em nenhuma indicação. Consequentemente, o PRAC recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm 17-OHPC.

Para o levantamento da suspensão, os titulares das AIM fornecerão dados que demonstrem um perfil benefício-risco positivo numa população de doentes definida.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona.
- O PRAC analisou a totalidade dos dados disponíveis para os medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona em relação ao risco de cancro na descendência exposta ao caproato de hidroxiprogesterona no útero, bem como os dados de eficácia disponíveis, e avaliou o seu impacto na relação benefício-risco desses medicamentos. Isto incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, os resultados de um estudo farmacoepidemiológico realizado por Murphy et al, 2022, os dados apresentados durante a revisão pelos seus autores, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos ad hoc.
- O PRAC considerou que os resultados deste estudo farmacoepidemiológico sugerem um aumento do risco de cancro na descendência exposta ao caproato de hidroxiprogesterona no útero. Este risco potencial é relevante em todas as indicações terapêuticas em que é possível uma exposição no útero ao caproato de hidroxiprogesterona. O Comité concluiu que este risco é possível, mas não pode ser confirmado devido às limitações do estudo.
- O PRAC considerou a possibilidade de implementar medidas de minimização do risco, mas não identificou medidas que consigam efetivamente prevenir a exposição no útero ao caproato de hidroxiprogesterona.
- Além disso, o PRAC considerou os resultados do estudo PROLONG e das meta-análises no contexto dos dados disponíveis sobre a eficácia dos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona na prevenção do parto prematuro e concluiu que não demonstraram eficácia. Além disso, o PRAC observou que existem dados limitados de eficácia noutras indicações obstétricas e ginecológicas para as quais o caproato de hidroxiprogesterona está autorizado.

Consequentemente, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona já não é favorável em todas as indicações autorizadas.

Por conseguinte, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona.

A condição imposta para o levantamento da suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado está estabelecida no Anexo III do seguinte modo: o(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer dados que demonstrem uma relação benefício-risco positiva numa população de doentes definida.

### **Posição do CMDh**

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

### **Conclusão geral**

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona.

Para o levantamento da suspensão dos medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona, o(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer dados que demonstrem uma relação benefício-risco positiva numa população de doentes definida.

### **Anexo III**

## **Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado**

Para o levantamento da suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado do(s) medicamento(s) que contém (contêm) caproato de hidroxiprogesterona, as autoridades competentes garantem que a seguinte condição foi satisfeita pelo(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado (AIM):

O(s) titular(es) da(s) AIM deve(m) fornecer dados que demonstrem uma relação benefício-risco positiva numa população de doentes definida.

**Anexo IV**  
**Calendário para a implementação da posição do CMDh**

## Calendário para a implementação da posição do CMDh

Adoção do parecer do CMDh por consenso:	Reunião do CMDh de junho de 2024
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	24 de julho de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros:	24 de agosto de 2024