



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 de junho de 2024
EMA/298147/2024

Medicamentos que contêm caproato de hidroxiprogesterona vão ser suspensos do mercado da UE

A revisão de estudos suscita uma possível preocupação em termos de segurança e não encontra qualquer efeito na prevenção do parto prematuro

A 26 de junho de 2024, o CMDh¹ aprovou a recomendação do comité de segurança da EMA, o PRAC, de suspender as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC) na União Europeia (UE). Uma revisão efetuada pelo PRAC concluiu que existe um risco possível, mas não confirmado, de cancro em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero. Além disso, a revisão considerou novos estudos que demonstraram que o 17-OHPC não é eficaz na prevenção do parto prematuro; os dados são também limitados quanto à sua eficácia noutras utilizações autorizadas.

Em alguns países da UE, os medicamentos que contêm 17-OHPC estão autorizados sob a forma de injeções para prevenção da perda de gravidez ou do parto prematuro em mulheres grávidas. Estão também autorizados para o tratamento de várias perturbações ginecológicas e de fertilidade, incluindo perturbações causadas pela falta de uma hormona denominada progesterona.

O PRAC reviu os resultados de um grande estudo de base populacional,² que analisou o risco de cancro em pessoas que tinham sido expostas ao 17-OHPC no útero, ao longo de um período de cerca de 50 anos a partir do momento em que nasceram. Os dados deste estudo sugerem que estas pessoas podem ter um risco aumentado de cancro em comparação com as pessoas que não foram expostas aos medicamentos. No entanto, o PRAC observou que o número de casos de cancro no estudo era baixo e que o estudo tinha algumas limitações, tais como informações limitadas sobre fatores de risco para o cancro. Por conseguinte, o Comité concluiu que o risco de cancro nas pessoas expostas ao 17-OHPC no útero é possível, mas não pode ser confirmado devido a incertezas.

Na sua revisão, o PRAC também teve em consideração os dados sobre a eficácia dos medicamentos que contêm 17-OHPC nas suas utilizações autorizadas, incluindo os resultados de um estudo³ que analisou a sua eficácia na prevenção do parto prematuro. O estudo, que incluiu mais de 1700 mulheres grávidas com antecedentes de parto prematuro, concluiu que o 17-OHPC não é mais eficaz do que o

¹ O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE.

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.

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.



placebo (um tratamento simulado) na prevenção do parto prematuro recorrente ou de complicações médicas devidas à prematuridade em recém-nascidos. O Comité também reviu duas meta-análises publicadas^{4,5} (análises combinadas de vários estudos), que confirmaram que o 17-OHPC não é eficaz na prevenção do parto prematuro. Para as outras utilizações autorizadas do 17-OHPC, o PRAC concluiu que existem evidências limitadas de eficácia. Durante a revisão, foi também solicitado o contributo de peritos em obstetrícia, ginecologia e tratamento de fertilidade, bem como de representantes dos doentes.

Tendo em conta a preocupação suscitada pelo possível risco de cancro em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero, juntamente com os dados sobre a eficácia do 17-OHPC nas suas utilizações autorizadas, o PRAC considerou que os benefícios do 17-OHPC não são superiores aos seus riscos em qualquer utilização autorizada. Por conseguinte, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos. Estão disponíveis opções de tratamento alternativas.

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC pelo CMDh, as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm 17-OHPC serão suspensas em todos os Estados-Membros nos quais os medicamentos estão autorizados.

Informações para os doentes

- A EMA recomenda que os medicamentos que contêm caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC) sejam retirados do mercado da UE. Em alguns países da UE, estes medicamentos foram autorizados para a prevenção da perda de gravidez ou do parto prematuro em mulheres grávidas e para o tratamento de determinadas perturbações ginecológicas e da fertilidade.
- Uma revisão efetuada pelo comité de segurança da EMA, o PRAC, concluiu que existe um possível aumento do risco de cancro em pessoas que foram expostas ao 17-OHPC no útero, embora o número de casos permaneça baixo. O Comité concluiu que este aumento do risco é possível, mas não pode ser confirmado.
- A revisão concluiu igualmente que os medicamentos que contêm 17-OHPC não são eficazes na prevenção do parto prematuro em mulheres grávidas. Além disso, os dados sobre a eficácia dos medicamentos que contêm 17-OHPC noutras utilizações autorizadas são limitados.
- Tendo em conta os dados sobre a eficácia do 17-OHPC nas suas utilizações autorizadas, juntamente com a preocupação de um possível risco de cancro em pessoas expostas ao medicamento no útero, a Agência recomenda que estes medicamentos sejam retirados do mercado na UE.
- Estão disponíveis outras opções de tratamento. Se estiver a utilizar um medicamento que contém 17-OHPC, o seu médico discutirá consigo a mudança para uma alternativa adequada.
- O resultado desta revisão não afeta a utilização de progesterona, que funciona de forma diferente do 17-OHPC.

⁴ Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIIC): 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.

- Se tiver dúvidas quanto ao seu tratamento passado ou presente, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Informações para os profissionais de saúde

- O comité de segurança da EMA, o PRAC, recomendou a suspensão dos medicamentos que contêm caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC) na UE, uma vez que a relação benefício-risco global destes medicamentos deixou de ser considerada positiva.
- Os resultados de um estudo epidemiológico de grandes dimensões sugerem um possível aumento do risco de cancro em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero em comparação com as pessoas que não foram expostas ao medicamento (*HR* ajustado 1,99 [IC 95 % 1,31, 3,02]). Em termos absolutos, os dados sugerem que a incidência estimada de cancro é baixa entre as pessoas expostas no útero (menos de 25/100 000 pessoas-anos). O estudo tem limitações e o possível risco não pode ser confirmado.
- Em termos de eficácia, os dados de um ensaio controlado, aleatorizado, multicêntrico e em dupla ocultação, revelaram uma falta de eficácia do 17-OHPC na prevenção do parto prematuro; existem dados limitados quanto à eficácia noutras indicações obstétricas, ginecológicas e de fertilidade autorizadas na UE.
- Os profissionais de saúde devem deixar de prescrever e dispensar medicamentos que contêm 17-OHPC e devem considerar alternativas adequadas para qualquer indicação.
- O resultado desta revisão não afeta a utilização de progesterona, que funciona de forma diferente do 17-OHPC.
- Será enviada oportunamente uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para os profissionais de saúde relevantes e publicada numa [página dedicada](#) no sítio Web da EMA.

Informações adicionais sobre o medicamento

O caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC) é uma forma sintética da hidroxiprogesterona que ocorre naturalmente no organismo e é formada a partir da progesterona. A progesterona está envolvida na preparação do endométrio (revestimento do útero) para a gravidez e na sua manutenção durante a gravidez. Pensa-se que o 17-OHPC se liga aos recetores (alvos) nas células que normalmente são visadas pela progesterona. Esperava-se que tal reduzisse o risco de perda de gravidez ou de parto prematuro em mulheres grávidas e ajudasse no tratamento de determinadas perturbações de infertilidade e ginecológicas relacionadas com a falta de progesterona. O 17-OHPC tem propriedades farmacológicas diferentes da progesterona.

O 17-OHPC está disponível sob a forma de solução injetável. Na UE, o medicamento está atualmente autorizado na Áustria, na França e na Itália sob as denominações comerciais Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlon e Lentogest.

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão do 17-OHPC foi iniciada a pedido da França, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que emitiu um conjunto de recomendações. Na medida em que os medicamentos que contêm 17-OHPC estão todos autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram remetidas para o Grupo de

Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou a sua posição.

Dado que a posição do CMDh foi adotada por consenso, as medidas serão diretamente implementadas pelos Estados-Membros nos quais estes medicamentos estão autorizados, segundo um calendário acordado.