

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Desde la autorización de comercialización de Esmya (acetato de ulipristal) hasta noviembre de 2017 se notificaron tres casos de lesión hepática grave que condujo a un trasplante hepático. Además, se notificaron otros casos de lesión hepática después de la comercialización de Esmya. Dado que la exposición estimada a Esmya se encuentra entre 200 000 y 275 000 pacientes-años aproximadamente, parece que el número de casos de insuficiencia hepática grave que condujo a un trasplante de hígado es mayor del esperado, si bien la incidencia general de lesión hepática farmacógena es incierta. En ese momento no se incluía información sobre acontecimientos hepáticos en la ficha técnica de Esmya. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la incidencia general y la información en los casos notificados, la gravedad de dichos casos suscita preocupación. Al no poderse descartar una posible relación causal entre Esmya y la insuficiencia hepática aguda, estos casos motivaron una investigación exhaustiva de este riesgo y su repercusión en la relación riesgo/beneficio de Esmya.

El 30 de noviembre de 2017, la Comisión Europea activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó que el PRAC evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Esmya y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Esmya (acetato de ulipristal, 5 mg) es un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado que está indicado para el tratamiento preoperatorio y el tratamiento intermitente de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

El PRAC examinó todos los datos presentados por el TAC, así como los datos facilitados por las autoridades nacionales competentes, incluida la información de seguimiento de los casos de trasplante hepático. Se tuvieron en cuenta asimismo las opiniones expresadas por los expertos consultados *ad hoc* durante el procedimiento.

Los miomas uterinos representan el tumor ginecológico más frecuente. Aunque los miomas uterinos son benignos, las formas moderadas o graves suelen asociarse a una morbilidad importante, como hemorragia abundante, anemia, dolor, molestias y disminución de la calidad de vida. Según se evaluó en la autorización de comercialización inicial de Esmya, la eficacia clínica del acetato de ulipristal en el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil se basó en estudios a corto plazo que demostraron la capacidad del principio activo para reducir las hemorragias relacionadas con los miomas, la anemia y el tamaño de los miomas si se administra en una dosis diaria de 5 mg durante un máximo de tres meses. La autorización de comercialización de Esmya se amplió para incluir la indicación terapéutica en el tratamiento intermitente de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil. La autorización de esta última indicación se basó en los resultados de otro estudio en el que se obtuvieron datos de hasta 4 ciclos de tratamiento intermitente con acetato de ulipristal de 3 meses cada uno, además de los datos de ciclos repetidos de tratamiento obtenidos en los estudios anteriores. Gracias a una reducción pronunciada de la hemorragia, y la consiguiente disminución de la anemia y los síntomas relacionados, se ha demostrado que Esmya contribuye rápidamente a mejorar la calidad de vida de las pacientes que no se someten a un tratamiento quirúrgico. Hay que señalar que la menopausia constituye el final natural de la necesidad de tratamiento.

Se destacó que no se identificaron indicios de toxicidad hepática en los estudios preclínicos o clínicos de Esmya. Sin embargo, debido a los criterios de exclusión relativos a las pacientes con transaminasas elevadas u otros signos de hepatopatía, así como al tamaño limitado de la base de datos de seguridad en estos estudios, la ausencia de hallazgos en los ensayos clínicos ha de interpretarse con precaución. Además, dadas las diferencias hormonales entre los roedores y las personas, los hallazgos toxicológicos de seguridad hepática obtenidos en roedores se consideraron menos trascendentes para el ser humano. Durante la actividad posterior a la comercialización, todos los casos notificados carecen de información que dificulta la evaluación de la causalidad, por lo que no se ha establecido claramente la relación causal entre Esmya y la lesión hepática grave. Sin embargo, se dispone de información suficiente de estos casos para concluir que existe al menos una posibilidad razonable de que Esmya pueda contribuir con poca frecuencia a la lesión hepática.

Basándose en los resultados de seguridad y en el posible mecanismo de acción, los expertos del grupo *ad hoc* opinaron que es verosímil una asociación causal entre Esmya y la lesión hepática grave. En particular, los hepatólogos coincidieron en que, en al menos dos casos notificados, pudo observarse una relación con el uso de Esmya.

Aunque las características generales de Esmya no respaldan que sea el típico fármaco que provoca lesión hepática farmacógena, según la presente revisión y teniendo en cuenta las opiniones de los expertos, el PRAC concluyó que Esmya (acetato de ulipristal) puede entrañar un riesgo de lesión hepática grave. Los datos disponibles plantean serias dudas y justifican la adopción de medidas de minimización del riesgo.

Los miomas uterinos son la indicación más frecuente de histerectomía¹. La histerectomía es un procedimiento quirúrgico curativo muy habitual en ginecología que se asocia a una mortalidad baja (las cifras de mortalidad citadas varían entre el 0,02 y el 0,17 %) y a un riesgo bajo de complicaciones intra o postoperatorias (entre el 5 y el 8 %). Otros tratamientos quirúrgicos como la miomectomía y la embolización de la arteria uterina son también alternativas válidas a la histerectomía, pero no son adecuados en todos los casos y se asocian además a una tasa de complicaciones más alta que la histerectomía. Sin embargo, se reconoce que el tratamiento quirúrgico no es adecuado para todas las mujeres debido a sus antecedentes médicos, sus enfermedades concomitantes o su deseo de mantener la fertilidad.

A la vista de la preocupación existente acerca de los casos de lesión hepática grave notificados recientemente y sabiendo que la magnitud del beneficio es diferente en cada situación clínica, el PRAC consideró que debería limitarse el uso de Esmya. Teniendo en cuenta la utilidad clínica de Esmya en la indicación de tratamiento intermitente cuando no exista ninguna otra alternativa farmacológica a largo plazo autorizada, esta indicación debe limitarse a las mujeres adultas en edad fértil que no sean candidatas a cirugía.

El tratamiento preoperatorio puede considerarse el menos beneficioso, ya que refleja una situación en la que está prevista la cirugía; sin embargo, la reducción del tamaño de los miomas y la disminución de la pérdida de sangre y la anemia tienen importancia clínica. El PRAC consideró que debía aclararse en el texto de la indicación que, en consonancia con la posología actual, Esmya debe utilizarse en un solo ciclo de tratamiento en el contexto preoperatorio.

Teniendo en cuenta las opiniones de los expertos sobre este tema y tras una revisión exhaustiva de los datos disponibles, el PRAC consideró que debían recomendarse las siguientes medidas de minimización del riesgo.

Para excluir a las pacientes que puedan ser más sensibles a las lesiones hepáticas derivadas del tratamiento con Esmya, el producto debe estar contraindicado en las pacientes con un trastorno

¹ Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 27 January 2001; 357(9252):293-8.

hepático subyacente. Además, el PRAC considera que deben introducirse advertencias relativas a los controles y criterios de interrupción del tratamiento con el fin de identificar una lesión hepática de cualquier origen antes de que la paciente experimente síntomas, lo que podría reducir el riesgo de sufrir una lesión grave.

Por tanto, deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Esmya, todos los meses durante los dos primeros ciclos de tratamiento y de dos a cuatro semanas después de la interrupción del tratamiento. De acuerdo con los criterios de exclusión de los estudios clínicos de Esmya, no debe instaurarse este tratamiento en las pacientes con valores de ALT o AST > 2 veces el LSN (aislados o en combinación con un valor de bilirrubina > 2 veces el LSN). Además, las pacientes que presenten niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el LSN durante el tratamiento deben interrumpirlo y ser vigiladas estrechamente. Normalmente, los acontecimientos de lesión hepática farmacológica se producen en los 6 primeros meses después de iniciar un nuevo medicamento².

Basándose en los casos de posible lesión hepática con Esmya notificados después de la comercialización, y suponiendo que todos estos casos se deban a Esmya, con independencia de la causalidad, el tiempo máximo hasta la aparición de la lesión hepática es de unos 140 días y la inmensa mayoría de las posibles lesiones hepáticas farmacológicas que se notifican se producen al cabo de entre 1 y 8 meses (2 ciclos de tratamiento con una pausa de 2 meses). Este es el fundamento que justifica la vigilancia hepática obligatoria en los 2 primeros ciclos de tratamiento, mientras que en los ciclos posteriores se recomienda la vigilancia cuando esté clínicamente indicado. Hay que señalar que la aparición de una lesión hepática farmacológica suele ser un fenómeno gradual que se desarrolla durante 1-4 semanas. Por motivos prácticos, no se considera viable repetir la vigilancia más de una vez al mes. El PRAC considera apropiado vigilar también la función hepática entre dos y cuatro semanas después de la suspensión del tratamiento, ya que en algunos de los casos notificados la lesión hepática se comunicó unas semanas después de la suspensión del tratamiento.

Con el fin de garantizar que sean médicos familiarizados con el diagnóstico de fibrosis uterina quienes tomen las decisiones relativas al comienzo y la continuación del tratamiento, el PRAC también recomienda que el comienzo y la supervisión del tratamiento con Esmya se limiten a médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los miomas uterinos.

Además, el material educativo existente (guía del médico) debería actualizarse con estas recomendaciones, y se considera apropiado distribuir una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles acerca de las recomendaciones de la presente revisión. Se deberá entregar una tarjeta de paciente para garantizar que las pacientes estén debidamente informadas de los posibles riesgos de lesión hepática y de las medidas de minimización del riesgo aplicadas. Se debe informar a las pacientes de las posibles reacciones adversas relacionadas con el hígado que podría provocar el uso de Esmya, así como de la necesidad de advertir a sus médicos de cualquier problema hepático que puedan tener. Las pacientes han de informar a los médicos de cualquier problema hepático que puedan presentar, y también deben conocer las pruebas de control de la función hepática que se realizarán antes del tratamiento, durante el tratamiento y después de su interrupción.

El PRAC opinó asimismo que los casos notificados de lesión hepática deben vigilarse estrechamente; para ello, se ha incluido un cuestionario de seguimiento dirigido en un plan de gestión de riesgos (PGR) revisado. El TAC deberá aplicar estos cuestionarios y exponer sus resultados en futuros informes periódicos de seguridad (IPS).

A la vista de las incertidumbres restantes, el PRAC opina que deben recogerse más datos sobre Esmya y la lesión hepática. El PRAC considera que el TAC debe llevar a cabo estudios *in vitro* con el fin de

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. July 2014; 109(7):950-66.

caracterizar mejor el perfil mecánico de la lesión hepática farmacógena asociada a Esmya. Además, para analizar los datos sobre el riesgo de lesión hepática relacionada con Esmya y sobre la eficacia de las medidas de minimización del riesgo, se deben realizar estudios observacionales.

En conclusión, el PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio de Esmya sigue siendo favorable, siempre que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización. Estas nuevas recomendaciones sustituyen a la medida temporal recomendada por el PRAC en febrero de 2018 de no tratar a nuevas pacientes.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Esmya (acetato de ulipristal)
- El PRAC analizó la totalidad de los datos relativos al riesgo de lesión hepática con Esmya facilitados por el titular de la autorización de comercialización y las autoridades nacionales competentes acerca de los casos de lesión hepática y trasplante de hígado notificados desde la autorización de comercialización inicial del producto. También se examinaron los datos de los ensayos clínicos y los estudios preclínicos, incluidos los análisis *in vitro*. El PRAC también tuvo en cuenta las opiniones expresadas en una reunión de un grupo de expertos *ad hoc*.
- El PRAC concluyó que Esmya (acetato de ulipristal) puede entrañar un riesgo de lesión hepática grave. Aunque persiste la incertidumbre acerca de la causalidad, el PRAC reconoció que el desenlace de los casos notificados de lesión hepática fue muy grave. Sopesando todo esto con los beneficios que aporta el tratamiento con Esmya de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos, el PRAC concluyó que la población indicada debe restringirse por motivos de seguridad. Además, deben adoptarse medidas para minimizar el riesgo de lesión hepática.
- El PRAC recomendó que el tratamiento intermitente de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos con Esmya debía limitarse a las mujeres adultas en edad fértil que no sean candidatas a cirugía. También se aclara que Esmya puede utilizarse como un ciclo de tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil. El PRAC también recomendó que el comienzo y la supervisión del tratamiento con Esmya debía limitarse a médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los miomas uterinos.
- El PRAC concluyó además que Esmya debe contraindicarse en las pacientes con un trastorno hepático subyacente. Además, el PRAC recomendó la realización de pruebas de función hepática antes de empezar cada ciclo de tratamiento con Esmya, durante el tratamiento y entre dos y cuatro semanas después de la suspensión del tratamiento. En la información sobre el producto se incluyen directrices sobre el inicio y la suspensión del tratamiento basadas en los resultados de estas pruebas. El tratamiento debe interrumpirse en las pacientes que muestren signos o síntomas compatibles con lesión hepática y es preciso investigar inmediatamente a la paciente.
- El PRAC también consideró necesario introducir en cada envase de Esmya una tarjeta de paciente para garantizar que las pacientes estén debidamente informadas de los posibles riesgos de lesión hepática y de las medidas de minimización del riesgo aplicadas. Además, debe actualizarse en consecuencia la guía de prescripción para el médico existente.
- El PRAC señaló además que deberían realizarse estudios mecanísticos para investigar más a fondo un posible mecanismo de toxicidad hepática. Además, han de realizarse estudios

observacionales para caracterizar mejor el riesgo hepático y evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo aplicadas.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Esmya (acetato de ulipristal) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales. En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de Esmya (acetato de ulipristal).

Dictamen del CHMP

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