

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Trois cas d'atteinte hépatique grave donnant lieu à une transplantation hépatique ont été signalés entre la date d'autorisation de mise sur le marché d'Esmya (acétate d'ulipristalal) et novembre 2017. En outre, d'autres cas d'atteinte hépatique ont également été signalés après la mise sur le marché d'Esmya. L'exposition estimée à Esmya étant d'environ 200 000 à 275 000 patients-années, le nombre de cas d'atteinte hépatique grave donnant lieu à une transplantation hépatique semble plus élevé que prévu, même si l'incidence de base de l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse n'est pas clairement connue. Aucune information sur les effets hépatiques n'était à cette époque indiquée dans les informations sur le produit d'Esmya. Compte tenu de l'incertitude relative à l'incidence de base et des informations sur les cas signalés, la gravité des cas mentionnés suscite des inquiétudes. L'éventualité d'un lien de cause à effet entre le traitement par Esmya et l'insuffisance hépatique aiguë ne pouvant être exclue, ces cas ont incité à la réalisation d'un examen approfondi de ce risque et de son impact sur le rapport bénéfice/risque d'Esmya.

Le 30 novembre 2017, la Commission européenne a engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 sur la base de données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque d'Esmya et de formuler une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Esmya (acétate d'ulipristalal, 5 mg) est un médicament autorisé au niveau central indiqué pour le traitement préopératoire et le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

Le PRAC a examiné toutes les données soumises par le TAMM, ainsi que les données fournies par les autorités nationales compétentes, y compris les informations de suivi sur les cas de transplantation hépatique. Les vues exprimées par les experts *ad hoc* consultés au cours de la procédure ont également été prises en considération.

Les fibromes utérins sont les tumeurs pelviennes les plus fréquentes chez la femme. Bien que les fibromes utérins soient bénins, les formes modérées à sévères sont souvent associées à une morbidité importante, dont des saignements abondants, une anémie, des douleurs, un inconfort et une qualité de vie réduite. Telle qu'évaluée dans l'autorisation de mise sur le marché initiale d'Esmya, l'efficacité clinique de l'acétate d'ulipristalal dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer a été établie dans le cadre d'études à court terme démontrant la capacité du principe actif à réduire les saignements liés aux fibromes, l'anémie et la taille des fibromes en cas d'administration d'une dose quotidienne de 5 mg pendant une durée maximale de trois mois. L'autorisation de mise sur le marché d'Esmya a été étendue pour inclure l'indication thérapeutique relative au traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Cette indication a été autorisée sur la base des résultats d'une autre étude ayant fourni des données pour un maximum de quatre cycles de traitement séquentiels consécutifs par l'acétate d'ulipristalal d'une durée de trois mois chacun ainsi que sur des données issues des études antérieures dans le cadre desquelles des cycles de traitement répétés avaient été évalués. Grâce à une réduction prononcée des saignements, de l'anémie et des symptômes connexes, il a été démontré qu'Esmya contribue rapidement à l'amélioration de la qualité de vie des patientes qui n'ont pas subi de traitement chirurgical. Il est à noter que la ménopause constitue la fin naturelle du besoin de traitement.

Il a été noté qu'aucun signe de toxicité hépatique n'a été identifié dans les essais cliniques ou non cliniques sur Esmya. Toutefois, en raison des critères d'exclusion couvrant les patientes présentant des taux de transaminases élevées ou d'autres signes de maladie hépatique, ainsi que de la taille limitée de la base de données de sécurité dans ces études, l'absence de résultats dans les essais cliniques doit être interprétée avec prudence. De plus, en raison des différences hormonales entre les rongeurs et les humains, les résultats sur la sécurité toxicologique du foie obtenus chez les rongeurs ont été jugés moins pertinents pour les humains. Dans le contexte post-commercialisation, tous les cas signalés manquent d'information, ce qui entrave l'évaluation de la causalité, et la relation de cause à effet avec Esmya et l'atteinte hépatique grave n'est donc pas fermement établie. Cependant, ces cas apportent suffisamment d'informations pour conclure qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'Esmya puisse rarement contribuer à une atteinte hépatique.

Sur la base des résultats de sécurité et du mécanisme d'action possible, les experts du groupe d'experts *ad hoc* ont estimé qu'une association causale entre Esmya et une atteinte hépatique grave est plausible. En particulier, il y a eu consensus entre les hépatologues sur le fait que dans au moins deux cas signalés, une relation avec l'utilisation d'Esmya pouvait être observée.

Bien que les caractéristiques générales d'Esmya ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'un agent typique causant une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (DILI), sur la base de l'examen actuel et en tenant compte des vues des experts, le PRAC a conclu qu'Esmya (acétate d'ulipristalal) peut comporter un risque d'atteinte hépatique grave. Les données disponibles suscitent de graves inquiétudes, et justifient l'adoption de mesures de minimisation des risques.

Les fibromes utérins sont l'indication la plus courante pour l'hystérectomie¹. L'hystérectomie est une intervention chirurgicale curative très courante en gynécologie associée à une faible mortalité (les chiffres cités vont de 0,02 % à 0,17 %) et à un faible risque de complications intra- ou postopératoires (de 5 % à 8 %). D'autres traitements chirurgicaux tels que la myomectomie et l'embolisation des artères utérines sont également des alternatives valables à l'hystérectomie, mais ils ne conviennent pas à tous les cas et sont également associés à un taux de complications plus élevé que l'hystérectomie. Cependant, il est reconnu qu'un traitement chirurgical ne convient pas à toutes les femmes, en raison de leurs antécédents médicaux, de leurs comorbidités ou de leur volonté de préserver leur fertilité.

Au regard des préoccupations actuelles concernant les cas récemment signalés d'atteinte hépatique grave et reconnaissant que l'ampleur des bénéfices diffère selon les différentes situations cliniques, le PRAC a estimé que l'utilisation d'Esmya doit être limitée. Compte tenu de l'utilité clinique d'Esmya dans l'indication de traitement séquentiel, lorsqu'aucune autre alternative pharmacologique à long terme n'est autorisée, cette indication doit être limitée aux femmes adultes en âge de procréer, chez lesquelles la chirurgie n'est pas envisageable.

Le traitement préopératoire peut être considéré comme le moins bénéfique, car il reflète une situation où une intervention chirurgicale est prévue et néanmoins, la diminution de la taille du myome ainsi que la diminution des pertes sanguines et de l'anémie sont considérées comme ayant une importance clinique. Le PRAC a estimé qu'il faudrait préciser dans le libellé de l'indication que, conformément à la posologie actuelle, Esmya doit être utilisé pour un seul cycle de traitement en préopératoire.

Compte tenu des vues des experts sur le sujet et après un examen approfondi des données disponibles, le PRAC a estimé que les mesures de minimisation des risques suivantes doivent être recommandées.

Afin d'exclure du traitement par Esmya les patientes potentiellement plus vulnérables à une agression hépatique, le produit doit être contre-indiqué chez les patientes présentant un trouble hépatique sous-

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

jacent. De plus, le PRAC considère que des mises en garde concernant les critères de surveillance et d'arrêt doivent être mises en œuvre, afin d'identifier une atteinte hépatique de toute origine avant que le patient n'éprouve des symptômes, ce qui pourrait réduire le risque de développer une atteinte grave.

Par conséquent, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant de commencer le traitement par Esmya, tous les mois pendant les deux premiers cycles de traitement ainsi que deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement. Conformément aux critères d'exclusion des études cliniques sur Esmya, les patientes ayant des valeurs d'ALT ou AST > 2 x LSN (isolé ou en association avec de la bilirubine > 2 x LSN) ne doivent pas commencer le traitement. En outre, les patientes qui présentent des concentrations de transaminases (ALT ou AST) supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale au cours du traitement doivent interrompre le médicament et être étroitement surveillées. Habituellement, les événements DILI surviennent dans les 6 premiers mois suivant le début d'un nouveau médicament². D'après les cas signalés d'une atteinte hépatique potentielle après la mise sur le marché d'Esmya, et en supposant que tous ces cas sont dus à Esmya, quelle qu'en soit la cause, le délai maximal avant l'apparition d'une atteinte hépatique est d'environ 140 jours et la grande majorité des atteintes hépatiques potentielles d'origine médicamenteuse se produit entre 1 et 8 mois (2 cycles de traitement incluant une pause de 2 mois). C'est la raison qui justifie la surveillance obligatoire du foie au cours des deux premiers cycles de traitement, tandis que pendant les cycles ultérieurs, la surveillance est recommandée lorsque cela est cliniquement indiqué. Il est à noter que l'apparition d'une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse tend généralement à être un phénomène graduel, qui se développe en 1 à 4 semaines. Une surveillance plus fréquente qu'une surveillance mensuelle n'est pas jugée réalisable dans la pratique. Le PRAC considère qu'il est approprié de surveiller également la fonction hépatique 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement, puisque pour certains des cas signalés, des atteintes hépatiques ont été signalées quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Afin de s'assurer que les décisions concernant l'instauration et la poursuite du traitement sont prises par des médecins qui connaissent bien le diagnostic de fibrose utérine, le PRAC recommande également que l'instauration et la supervision du traitement par Esmya soient limitées aux médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.

Le matériel éducatif existant (guide du médecin) doit également être mis à jour avec ces recommandations, et l'émission d'une communication directe aux professionnels de la santé (CDPS) est également considérée comme appropriée, afin d'informer les professionnels de la santé des recommandations de la présente révision. Afin de s'assurer que les patientes sont correctement informées des risques éventuels d'atteinte hépatique et des mesures de minimisation des risques mises en œuvre, une carte-patient doit être délivrée. Les patientes doivent être informées des effets indésirables potentiels liés au foie qui pourraient être causés par l'utilisation d'Esmya, ainsi que de la nécessité d'avertir leur médecin de tout problème hépatique qu'elles peuvent avoir. Elles doivent informer les médecins de tout problème hépatique qu'elles peuvent avoir, et être informées des tests de surveillance de la fonction hépatique à effectuer avant le traitement, pendant le traitement et après son interruption.

Le PRAC a également estimé que les cas signalés d'atteinte hépatique doivent être surveillés de près. À cet effet, un questionnaire de suivi ciblé a été inclus dans un plan révisé de gestion des risques (PGR). Le TAMM doit mettre en œuvre ces questionnaires et leurs résultats doivent être discutés dans les futurs rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR).

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. Juillet 2014; 109(7):950-66.

Compte tenu des incertitudes qui subsistent, le PRAC est d'avis que des données supplémentaires sur Esmya et les atteintes hépatiques doivent être collectées. Le PRAC considère que des études *in vitro* doivent être réalisées par le TAMM, afin de mieux caractériser le profil mécaniste de l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse associée à Esmya. En outre, afin d'analyser les données sur le risque d'atteinte hépatique lié à Esmya et sur l'efficacité des mesures de minimisation des risques, des études observationnelles doivent être réalisées.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque d'Esmya restait favorable, sous réserve de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché. La mesure temporaire recommandée par le PRAC en février 2018, de ne pas traiter de nouvelles patientes annule et remplace ces nouvelles recommandations.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Esmya (acétate d'ulipristal).
- Le PRAC a examiné l'ensemble des données relatives au risque d'atteinte hépatique lié à Esmya fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités nationales compétentes sur les cas d'atteinte hépatique et de transplantation hépatique signalés depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché du produit. Les données extraites d'essais cliniques et d'études non cliniques, y compris d'essais *in vitro*, ont également été examinées. Le PRAC a également examiné les vues exprimées par les experts lors d'une réunion du groupe d'experts *ad hoc*.
- Le PRAC a conclu qu'Esmya (acétate d'ulipristal) peut comporter un risque d'atteinte hépatique grave. Alors qu'il subsiste des incertitudes quant à la causalité, le PRAC a reconnu les effets très graves des cas signalés d'atteinte hépatique. En mettant ceci en rapport avec les avantages que présente le traitement par Esmya des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins, le PRAC a conclu que la population indiquée doit être restreinte pour des raisons de sécurité. En outre, des mesures visant à réduire au minimum le risque d'atteinte hépatique doivent être mises en œuvre.
- Le PRAC a recommandé que le traitement séquentiel par Esmya des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins soit limité aux femmes adultes en âge de procréer, chez lesquelles la chirurgie n'est pas envisageable. Il est également précisé qu'Esmya peut être utilisé comme traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Le PRAC a également recommandé que l'instauration et la supervision du traitement par Esmya soient limitées aux médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins.
- Le PRAC a également conclu qu'Esmya doit être contre-indiqué chez les patientes présentant un trouble hépatique sous-jacent. En outre, le PRAC a recommandé l'exécution de tests de la fonction hépatique avant de commencer chaque cycle de traitement par Esmya, pendant le traitement ainsi que deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement. Des orientations sur l'instauration et l'interruption du traitement en fonction des résultats de ces tests sont incluses dans les informations sur le produit. Le traitement doit être interrompu chez les patientes présentant des signes ou symptômes compatibles avec une atteinte hépatique et la patiente doit être examinée immédiatement.
- Le PRAC a également jugé nécessaire d'introduire une carte-patient dans chaque boîte d'Esmya, afin de s'assurer que les patientes soient correctement informées des risques

éventuels d'atteinte hépatique et des mesures de minimisation des risques mises en œuvre. De plus, le guide actuel du médecin relatif à la prescription doit être mis à jour en conséquence.

- Le PRAC a également estimé que des études mécanistiques doivent être menées afin d'étudier plus précisément un mécanisme possible de toxicité hépatique. En outre, des études observationnelles doivent être effectuées pour mieux caractériser le risque hépatique et évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en œuvre.

Au vu des informations ci-dessus, le comité estime que le rapport bénéfice/risque d'Esmya (acétate d'ulipristal) reste favorable, sous réserve des modifications qu'il convient d'apporter aux informations sur le produit et des mesures supplémentaires de minimisation des risques. Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Esmya (acétate d'ulipristal).

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et les motifs de la recommandation.