

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Tra l'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya (ulipristal acetato) e il novembre 2017 sono stati segnalati 3 casi di lesione epatica grave che hanno portato al trapianto del fegato. Inoltre, sono stati riferiti anche altri casi di lesione epatica successivamente all'immissione in commercio di Esmya. Poiché, in base alle stime, l'esposizione a Esmya è pari a circa 200 000-275 000 anni-paziente, il numero di casi di lesione epatica grave che hanno portato al trapianto del fegato appare più elevato del previsto, benché l'incidenza di fondo sul danno epatico da farmaco sia incerta. In quel momento le informazioni sul prodotto di Esmya non contenevano dati sugli eventi epatici. Riconoscendo l'incertezza dell'incidenza di fondo e considerando le informazioni relative ai casi riportati, la gravità di questi ultimi desta preoccupazione. Poiché non è stato possibile escludere una possibile relazione causale tra Esmya e insufficienza acuta del fegato, tali casi hanno motivato un esame approfondito di questo rischio e del relativo impatto sul rapporto rischi/benefici di Esmya.

Il 30 novembre 2017 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di Esmya e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Esmya (ulipristal acetato, 5 mg) è un medicinale autorizzato con procedura centralizzata, indicato nel trattamento pre-operatorio e nel trattamento intermittente di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi dell'utero in donne adulte in età riproduttiva.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i dati forniti dalle autorità nazionali competenti, comprese le informazioni di follow-up sui casi di trapianto del fegato. Sono state altresì prese in considerazione le opinioni espresse da esperti *ad hoc* consultati nel corso della procedura.

I fibromi dell'utero costituiscono i tumori del bacino femminili più comuni. Sebbene i fibromi dell'utero siano benigni, le forme da moderate a gravi sono spesso associate a una significativa morbidità, come sanguinamento abbondante, anemia, dolore, fastidio e qualità della vita ridotta. Come valutato nell'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya, l'efficacia clinica di ulipristal acetato nel trattamento pre-operatorio di sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte in età riproduttiva si basava su studi a breve termine che dimostrano la capacità del principio attivo di ridurre il sanguinamento da fibroma, l'anemia e le dimensioni del fibroma qualora ne venga somministrata una dose giornaliera di 5 mg per un massimo di tre mesi. L'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya è stata ampliata per includere l'indicazione terapeutica per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi dell'utero in donne adulte in età riproduttiva. Quest'ultima indicazione è stata autorizzata sulla base dei risultati di un altro studio che fornisce dati per un massimo di 4 cicli di trattamento intermittente della durata di 3 mesi ciascuno con ulipristal acetato insieme ai dati su cicli di trattamento ripetuti provenienti da studi precedenti. Attraverso una marcata diminuzione del sanguinamento, riducendo l'anemia e i sintomi correlati, è stato dimostrato che Esmya contribuisce rapidamente al miglioramento della qualità della vita nelle pazienti non sottoposte a trattamento chirurgico. Va rilevato che la menopausa costituisce la conclusione naturale dell'esigenza di trattamento.

È stato osservato che nessun segnale di tossicità epatica è stato individuato da studi clinici o non clinici su Esmya. Tuttavia, a causa dei criteri di esclusione che riguardano le pazienti con transaminasi

elevate o altri segni di malattia epatica, nonché delle ridotte dimensioni della banca dati sulla sicurezza in questi studi, l'assenza di risultati nelle sperimentazioni cliniche deve essere interpretata con cautela. Inoltre, a causa delle differenze ormonali tra roditori ed esseri umani, i risultati tossicologici sulla sicurezza del fegato ottenuti nei roditori sono stati giudicati meno pertinenti per gli esseri umani. Nei contesti di post-immissione in commercio, tutti i casi segnalati sono carenti di informazioni, il che ostacola la valutazione della causalità; pertanto la relazione causale tra Esmya e la lesione epatica grave non è assolutamente accertata. Tuttavia, da questi casi provengono informazioni sufficienti per concludere che esiste almeno una ragionevole possibilità che Esmya possa contribuire di rado alla formazione di lesioni epatiche.

Sulla base dei risultati relativi alla sicurezza e del possibile meccanismo d'azione, gli esperti del gruppo di esperti *ad hoc* hanno concluso che un'associazione causale tra Esmya e la lesione epatica grave sia plausibile. In particolare, vi era consenso tra gli epatologi che in almeno 2 casi segnalati si potesse osservare una relazione con l'utilizzo di Esmya.

Sebbene le caratteristiche generali di Esmya non lo qualificano come un tipico agente che causa DILI, sulla base dell'attuale riesame e prendendo in considerazione le opinioni degli esperti, il PRAC è giunto alla conclusione che Esmya (ulipristal acetato) possa comportare un rischio di lesione epatica grave. I dati disponibili sollevano seri dubbi e giustificano l'adozione di misure di minimizzazione del rischio.

I fibromi dell'utero costituiscono l'unica indicazione più comune per l'isterectomia¹. L'isterectomia è una procedura chirurgica curativa molto comune in ginecologia, associata a una bassa mortalità (le cifre indicate relative alla mortalità variano dallo 0,02 % allo 0,17 %) e a un basso rischio di complicazioni intra-operatorie o post-operatorie (indicate dal 5 % all'8 %). Inoltre, altri trattamenti chirurgici, come la miomectomia e l'embolizzazione dell'arteria uterina, costituiscono valide alternative all'isterectomia, ma non sono appropriati per tutti i casi e sono anche associati a un tasso più elevato di complicazioni rispetto all'isterectomia. Tuttavia, è noto che non per tutte le donne è appropriato un trattamento chirurgico, a causa della loro anamnesi, delle comorbidità o della volontà di mantenere la fertilità.

Alla luce dei dubbi esistenti sui casi recentemente segnalati di lesione epatica grave e prendendo atto che l'entità del beneficio differisce a seconda delle diverse situazioni cliniche, il PRAC ha ritenuto che l'uso di Esmya debba essere limitato. Tenendo conto dell'utilità clinica di Esmya nell'indicazione relativa al trattamento intermittente, in cui non sono autorizzate altre alternative farmacologiche a lungo termine, questa indicazione deve essere limitata alle donne adulte in età riproduttiva che non sono idonee a essere sottoposte a intervento chirurgico.

Il trattamento pre-operatorio può essere considerato di minor beneficio in quanto rispecchia una situazione in cui è pianificato un intervento chirurgico; tuttavia, le riduzioni delle dimensioni del mioma e le riduzioni della perdita ematica e dell'anemia sono considerate di rilevanza clinica. Il PRAC ha ritenuto che nella formulazione dell'indicazione debba essere chiarito che, in linea con la posologia attuale, Esmya deve essere utilizzato per un singolo ciclo di trattamento in un contesto pre-operatorio.

Tenuto conto delle opinioni degli esperti sull'argomento, e dopo un approfondito riesame dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che le seguenti misure di minimizzazione del rischio debbano essere raccomandate.

Al fine di escludere le pazienti che sarebbero potenzialmente più suscettibili al danno epatico dal trattamento con Esmya, il prodotto deve essere controindicato nelle pazienti affette da malattia epatica sottostante. Inoltre, il PRAC ritiene che debbano essere adottate avvertenze riguardanti i criteri di monitoraggio e di interruzione al fine di individuare una lesione epatica di qualsiasi origine prima che la paziente manifesti sintomi, il che potrebbe ridurre il rischio di sviluppare lesioni gravi.

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

Pertanto, prima di iniziare il trattamento con Esmya, devono essere eseguiti test di funzionalità epatica ogni mese durante i primi due cicli di trattamento e 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento. In linea con i criteri di esclusione degli studi clinici di Esmya, le pazienti con ALT o AST > 2 x ULN (isolato o in combinazione con bilirubina > 2 x ULN) non devono iniziare il trattamento. Inoltre, le pazienti che sviluppano livelli di transaminasi (ALT o AST) > 3 x ULN nel corso del trattamento devono interromperlo ed essere strettamente monitorate. Di solito, gli eventi di DILI si verificano entro i primi 6 mesi dopo l'inizio di una nuova terapia². Sulla base dei casi post-immissione in commercio segnalati, relativi alla potenziale lesione epatica con Esmya, e ipotizzando che tutti questi siano dovuti a Esmya, indipendentemente dalla causalità, il tempo di picco massimo per l'insorgenza della lesione epatica è di circa 140 giorni e la grande maggioranza dei potenziali danni epatici da farmaci segnalati si verifica tra 1 e 8 mesi (2 cicli di trattamento inclusi 2 mesi di pausa). Questa è la motivazione logica che giustifica il monitoraggio obbligatorio del fegato entro i primi 2 cicli di trattamento, mentre durante i cicli successivi, il monitoraggio è raccomandato come clinicamente indicato. È degno di nota il fatto che lo sviluppo del danno epatico da farmaci tende generalmente a essere un fenomeno graduale, che evolve nell'arco di 1-4 settimane. Un monitoraggio più frequente rispetto a quello mensile non è considerato fattibile a livello pratico. Il PRAC ritiene appropriato monitorare la funzionalità epatica anche 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento, poiché per alcuni dei casi riportati è stata segnalata una lesione epatica poche settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Al fine di garantire che le decisioni sull'avvio e sulla continuazione del trattamento siano prese da medici che hanno familiarità con la diagnosi di fibrosi uterina, il PRAC raccomanda inoltre che l'inizio e la supervisione del trattamento con Esmya debbano essere limitati a medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei fibromi dell'utero.

Anche il materiale educativo (guida del medico) esistente deve essere aggiornato con queste raccomandazioni; inoltre si considera opportuna la diramazione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) al fine di informare gli stessi in merito alle raccomandazioni del presente riesame. Al fine di garantire che le pazienti siano adeguatamente informate sui possibili rischi di lesione epatica e sulle misure di minimizzazione del rischio messe in atto, è necessario rilasciare una scheda paziente. Le pazienti devono essere informate delle potenziali reazioni avverse correlate al fegato che potrebbero essere causate dall'uso di Esmya e della necessità di comunicare ai medici eventuali problemi epatici. Le pazienti devono informare i medici riguardo a eventuali problemi epatici che potrebbero riscontrare ed essere anche a conoscenza dei test di monitoraggio della funzionalità epatica da eseguire prima del trattamento, durante il trattamento e dopo la sua interruzione.

Il PRAC ha inoltre ritenuto che i casi segnalati di lesione epatica debbano essere attentamente monitorati; a tal fine, è stato incluso un questionario di follow-up mirato in un piano di gestione del rischio (RMP) riveduto. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve adottare questi questionari e i relativi risultati devono essere discussi nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

Alla luce delle incertezze rimanenti, il PRAC è del parere che debbano essere raccolti ulteriori dati su Esmya e sulla lesione epatica. Il PRAC ritiene che debbano essere eseguiti studi in vitro da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per caratterizzare meglio il profilo meccanicistico del DILI associato a Esmya. Inoltre, al fine di analizzare i dati sul rischio di lesione epatica correlato a Esmya e sull'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio, devono essere eseguiti studi osservazionali.

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

In conclusione, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per Esmya rimanga favorevole, purché siano apportate le modifiche ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio. La misura temporanea raccomandata dal PRAC nel febbraio 2018 di non trattare nuove pazienti è sostituita da queste nuove raccomandazioni.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Esmya (ulipristal acetato).
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati relativi al rischio di lesione epatica con Esmya forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dalle autorità nazionali competenti sui casi di lesione epatica e di trapianto del fegato segnalati fin dall'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Inoltre, sono stati esaminati i dati provenienti da sperimentazioni cliniche e da studi non clinici, compresi test in vitro. Il PRAC ha altresì preso in considerazione le opinioni espresse da esperti durante una riunione del gruppo di esperti *ad hoc*.
- Il PRAC è giunto alla conclusione che Esmya (ulipristal acetato) possa comportare un rischio di lesione epatica grave. Mentre permangono incertezze circa la causalità, il PRAC ha rilevato l'esito molto grave dei casi segnalati di lesione epatica. Confrontando questo aspetto con i benefici del trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi dell'utero con Esmya, il PRAC è giunto alla conclusione che la popolazione indicata debba essere limitata per motivi di sicurezza. Inoltre, devono essere attuate misure per minimizzare il rischio di lesione epatica.
- Il PRAC ha raccomandato che il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi dell'utero con Esmya debba essere limitato alle donne adulte in età riproduttiva che non sono idonee a essere sottoposte a intervento chirurgico. Viene anche chiarito che Esmya può essere utilizzato come singolo ciclo di terapia di un trattamento pre-operatorio dei sintomi, da moderati a gravi, dei fibromi dell'utero in donne adulte in età riproduttiva. Il PRAC ha inoltre raccomandato che l'inizio e la supervisione del trattamento con Esmya vengano effettuati solo da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei fibromi dell'utero.
- Il PRAC è altresì giunto alla conclusione che Esmya debba essere controindicato nelle pazienti affette da malattia epatica sottostante. Inoltre, il PRAC ha raccomandato l'esecuzione di test di funzionalità epatica prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento con Esmya, nel corso del trattamento e 2-4 settimane dopo la sua interruzione. Le linee guida sull'inizio e sull'interruzione del trattamento in base ai risultati di tali test sono incluse nelle informazioni sul prodotto. Il trattamento deve essere interrotto nelle pazienti che mostrano segni o sintomi compatibili con lesioni epatiche e la paziente deve essere immediatamente esaminata.
- Il PRAC ha anche ritenuto necessario introdurre una scheda da mettere a disposizione in ogni confezione di Esmya al fine di assicurare che le pazienti siano adeguatamente informate sui possibili rischi di lesione epatica e sulle misure di minimizzazione del rischio messe in atto. Inoltre, l'esistente guida del medico alla prescrizione deve essere aggiornata di conseguenza.
- Il PRAC era altresì del parere che debbano essere condotti studi meccanicistici per ricercare ulteriormente un possibile meccanismo di tossicità epatica. Inoltre, devono essere eseguiti studi osservazionali per caratterizzare ulteriormente il rischio epatico e valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio messe in atto.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per Esmya (ulipristal acetato), fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le altre attività

di minimizzazione del rischio. Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Esmya (ulipristal acetato).

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.