

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Três casos de lesão hepática grave conducentes a transplantes hepáticos foram notificados entre a concessão de autorização de introdução no mercado de Esmya (acetato de ulipristal) e novembro de 2017. Para além destes, foram notificados outros casos de lesão hepática após a introdução no mercado de Esmya. Sendo a exposição estimada ao Esmya de aproximadamente 200 000 a 275 000 pacientes-ano, o número de casos de compromisso hepático grave conducente a transplantes de fígado parece ser superior ao esperado, ainda que a incidência de base da lesão hepática induzida pelo medicamento não seja claramente conhecida. À data, não foi incluída qualquer informação relativa a eventos hepáticos na informação do medicamento de Esmya. Tendo em conta a incerteza relativamente à incidência de base e as informações sobre os casos notificados, a gravidade dos mesmos suscita preocupações. Dado que não pode ser excluída uma possível relação casual entre Esmya e a insuficiência hepática aguda, esses casos deram origem a uma investigação aprofundada deste risco e do respetivo impacto na relação benefício-risco de Esmya.

Em 30 de novembro de 2017, a Comissão Europeia iniciou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 com base nos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC uma avaliação das preocupações *supra* na relação benefício-risco de Esmya, bem como a formulação de uma recomendação quanto à manutenção, alteração ou suspensão das autorizações introdução no mercado em causa.

### Resumo global da avaliação científica pelo PRAC

Esmya (acetato de ulipristal, 5 mg) é um medicamento autorizado por procedimento centralizado indicado para o tratamento pré-operatório e intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

O PRAC analisou todos os dados submetidos pelo titular da AIM, bem como os dados fornecidos pelas autoridades nacionais competentes, incluindo informações de seguimento dos casos de transplantes hepáticos. Também foram tidas em consideração as opiniões expressas por peritos *ad hoc* consultados durante o procedimento.

Os miomas uterinos são o tumor pélvico mais frequente na mulher. Embora os miomas uterinos sejam benignos, as formas moderadas a graves estão muitas vezes associadas a uma morbilidade significativa, como fortes hemorragias menstruais, anemia, dor, desconforto e diminuição da qualidade de vida. De acordo com a avaliação da autorização de introdução no mercado inicial de Esmya, a eficácia clínica do acetato de ulipristal no tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva foi baseada em estudos de curta duração que demonstraram a capacidade de a substância ativa reduzir a hemorragia relacionada com miomas, a anemia e o tamanho do mioma, se administrado numa dose diária de 5 mg durante um máximo de três meses. A autorização de introdução no mercado de Esmya foi alargada a fim de incluir a indicação terapêutica de tratamento intermitente para sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva. Esta última indicação foi autorizada com base em resultados de outro estudo que forneceram dados para um máximo de 4 ciclos de tratamento intermitente de 3 meses cada com acetato de ulipristal, e com base em estudos anteriores em que tinham sido avaliados ciclos de tratamento repetidos. Uma redução acentuada das hemorragias e a redução da anemia e dos sintomas relacionados demonstraram que Esmya contribui rapidamente para a melhoria da qualidade de vida em doentes não submetidas a tratamento cirúrgico. Note-se que a menopausa constitui um termo natural para a necessidade de tratamento.

Verificou-se que não tinha sido identificado qualquer sinal de toxicidade hepática em ensaios clínicos ou não clínicos com Esmya. No entanto, atendendo ao critério de exclusão que abrangia doentes com níveis elevados de transaminases ou outros sinais de doença hepática, bem como ao tamanho limitado da base de dados de segurança nestes estudos, a ausência de conclusões nos ensaios clínicos deve ser interpretada com prudência. Além disso, dadas as diferenças hormonais entre roedores e humanos, os dados de segurança relativos à toxicidade hepática observados em roedores foram considerados menos relevantes para humanos. Nos contextos de pós-comercialização, todos os casos notificados carecem de informações, o que dificulta a avaliação da causalidade, pelo que não foi possível estabelecer uma firme relação causal entre Esmya e a lesão hepática grave. Contudo, as informações disponíveis sobre estes casos são suficientes para concluir que existe pelo menos uma possibilidade razoável de que Esmya possa, em casos raros, contribuir para a ocorrência de lesões hepáticas.

Com base nos dados de segurança e no possível mecanismo de ação, a opinião do grupo de peritos *ad hoc* foi de que era plausível uma associação causal entre Esmya e a lesão hepática grave. Em particular, os hepatologistas concordaram consensualmente que em pelo menos 2 dos casos notificados podia observar-se uma relação com o uso de Esmya.

Embora as características gerais de Esmya não corroborem que este seja um agente típico de lesão hepática mediada por fármacos (DILI), com base na presente revisão, e tendo em conta a opiniões dos peritos, o PRAC concluiu que Esmya (acetato de ulipristal) pode comportar um risco de lesão hepática grave. Os dados disponíveis suscitam sérias preocupações e justificam a adoção de medidas de minimização do risco.

Os miomas uterinos por si só são a indicação mais frequente para histerectomia.<sup>1</sup> A histerectomia é um procedimento cirúrgico curativo muito comum em contexto ginecológico, e está associada a uma baixa mortalidade (os valores de mortalidade referidos oscilam entre 0,02 % e 0,17 %) e a um baixo risco de complicações intra ou pós-operatórias (entre 5 % e 8 %). Outros tratamentos cirúrgicos como a miomectomia e a embolização das artérias uterinas constituem igualmente alternativas válidas à histerectomia, mas não se adequam a todos os casos, estando também associadas a uma taxa mais elevada de complicações do que a histerectomia. Reconhece-se, no entanto, que o tratamento cirúrgico não é adequado para todas as mulheres, tendo em conta o seu historial médico, as comorbilidades e o desejo de preservar a fertilidade.

Tendo em conta as preocupações existentes com os casos de lesões hepáticas graves recentemente notificados e que a amplitude dos benefícios é diferente consoante a situação clínica, o PRAC considerou que o uso de Esmya deve ser limitado. Tendo em consideração a utilidade clínica de Esmya na indicação de tratamento intermitente, para o qual não está autorizada nenhuma outra alternativa terapêutica a longo prazo, esta indicação deve ser limitada a mulheres adultas em idade reprodutiva não elegíveis para cirurgia.

O tratamento pré-operatório pode ser considerado pouco vantajoso já que reflete uma situação em que existe indicação para cirurgia; no entanto, a redução do tamanho dos miomas, bem como a redução das hemorragias e da anemia são consideradas clinicamente significativas. O PRAC considerou que deve ser clarificado no texto das indicações que, em conformidade com a posologia atual, Esmya deve ser usado num único ciclo de tratamento em contexto pré-operatório.

Tendo em conta as opiniões dos peritos sobre esta matéria, e após uma análise aprofundada dos dados disponíveis, o PRAC considerou que devem ser recomendadas as seguintes medidas de minimização do risco.

Por forma a excluir as doentes potencialmente mais suscetíveis de sofrerem agressão hepática do tratamento com Esmya, o medicamento deve ser contraindicado em doentes com doença hepática

---

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

subjacente. Além disso, o PRAC considera que devem ser introduzidas advertências relativas à monitorização e aos critérios de interrupção do tratamento, de modo a identificar qualquer tipo de lesão hepática antes de a doente apresentar sintomas, o que poderá reduzir o risco de desenvolver lesões graves.

Por conseguinte, devem ser realizados testes da função hepática antes do início do tratamento com Esmya, uma vez por mês durante os dois primeiros ciclos de tratamento e duas a quatro semanas após a descontinuação do mesmo. De acordo com os critérios de exclusão utilizados nos ensaios clínicos com Esmya, as doentes com níveis de ALT ou AST superiores ao dobro do limite normal (LSN) (isoladamente ou associados a níveis de bilirrubina superiores ao dobro do limite normal) não devem iniciar o tratamento. Além disso, as doentes que desenvolvam níveis de transaminases (ALT ou AST) superiores ao triplo do limite normal durante o tratamento devem interromper o tratamento e ser atentamente monitorizadas. De um modo geral, os eventos DILI ocorrem nos primeiros 6 meses após o início da administração de um novo medicamento<sup>2</sup>. Com base nos casos notificados de potenciais lesões hepáticas com Esmya na fase pós-comercialização, e partindo do princípio que todos esses casos se devem a Esmya independentemente da relação de causalidade, o pico de tempo para o aparecimento de lesões hepáticas é de cerca de 140 dias e a grande maioria das potenciais lesões hepáticas mediadas por fármacos notificadas ocorrem entre 1 e 8 meses (2 ciclos de tratamento incluindo 2 meses de pausa). Este é o fundamento que justifica a monitorização hepática obrigatória durante os 2 primeiros ciclos de tratamento, sendo recomendada uma monitorização de acordo com a indicação clínica nos ciclos subsequentes. Importa destacar que o aparecimento de lesões hepáticas mediadas por fármacos tende a ser um fenómeno gradual que se desenvolve ao longo de um período de 1-4 semanas. Na prática, não se considera viável efetuar esta monitorização mais do que uma vez por mês. O PRAC também considera adequado monitorizar a função hepática 2 a 4 semanas após a descontinuação do tratamento, pois em alguns dos casos notificados a lesão hepática foi notificada algumas semanas após a descontinuação do tratamento.

A fim de assegurar que as decisões sobre o início e a continuidade do tratamento são tomadas por médicos familiarizados com o diagnóstico de miomas uterinos, o PRAC recomenda igualmente que o início e a supervisão do tratamento com Esmya deve ser limitado aos médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento de miomas uterinos.

O material educacional existente (guia do médico) deve também ser atualizado de acordo com estas recomendações e também se considera adequado distribuir uma comunicação direta aos profissionais de saúde (DHPC) para os informar das recomendações da presente revisão. A fim de assegurar que as doentes sejam devidamente informadas sobre os possíveis riscos de lesão hepática e sobre as medidas de minimização do risco implementadas, deve ser emitido um cartão do doente. As doentes devem ser informadas sobre as potenciais reações adversas relacionadas com o fígado que podem ser causadas pela utilização de Esmya, bem como sobre a necessidade de alertar o médico para quaisquer problemas hepáticos que possam ter. As doentes devem informar o médico sobre quaisquer problemas hepáticos que possam apresentar e ter conhecimento dos testes de monitorização da função hepática realizados antes do tratamento, durante o tratamento e após a sua descontinuação.

O PRAC considerou também que os casos notificados de lesão hepática deveriam ser atentamente monitorizados; para esse efeito, foi incluído um questionário de seguimento específico no plano de gestão do risco (PGR) revisto. O titular da AIM deverá implementar esse questionário e os respetivos resultados deverão ser discutidos em futuros relatórios periódicos de segurança (RPS).

---

<sup>2</sup> 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.

Considerando as incertezas que subsistem, o PRAC considera que devem ser recolhidos dados adicionais sobre Esmya e a lesão hepática. O PRAC considera que o titular da AIM deve realizar estudos *in vitro* para melhor caracterizar o perfil mecanístico da DILI associada a Esmya. Além disso, recomenda a realização de estudos observacionais a fim de analisar os dados sobre o risco de lesão hepática relacionada com Esmya e sobre a eficácia das medidas de minimização do risco.

Em conclusão, o PRAC considerou que a relação benefício-risco de Esmya se mantém favorável, sob reserva das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado. A medida temporária recomendada pelo PRAC, em fevereiro de 2018, de não tratar novas doentes é substituída por estas novas recomendações.

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

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos a Esmya (acetato de ulipristal).
- O PRAC reviu o conjunto dos dados relativos ao risco de lesão hepática com Esmya disponibilizados pelo titular da autorização de introdução no mercado e pelas autoridades nacionais competentes sobre os casos de lesão hepática e de transplante hepático notificados desde a autorização de introdução no mercado inicial do medicamento. Dados de ensaios clínicos e de ensaios não clínicos, incluindo testes *in vitro* foram também revistos. O PRAC também teve em consideração as opiniões expressas por peritos na reunião do grupo de peritos *ad hoc*.
- O PRAC concluiu que Esmya (acetato de ulipristal) pode comportar um risco de lesões hepáticas graves. Embora subsistam incertezas quanto à causalidade, o PRAC reconheceu as consequências graves dos casos notificados de lesão hepática. Ponderando este risco face aos benefícios do uso de Esmya para o tratamento dos sintomas moderados a graves de miomas uterinos, o PRAC concluiu que a população-alvo deveria ser limitada por razões de segurança. Além disso, devem ser implementadas medidas para minimizar o risco de lesão hepática.
- O PRAC recomendou que o tratamento intermitente dos sintomas moderados a graves de miomas uterinos com Esmya deve ser limitado a mulheres adultas em idade reprodutiva não elegíveis para cirurgia. Foi também clarificado que Esmya pode ser usado em contexto pré-operatório como ciclo único de tratamento de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva. O PRAC recomendou igualmente limitar o início e a supervisão do tratamento com Esmya a médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento de miomas uterinos.
- O PRAC concluiu ainda que Esmya deve ser contraindicado em doentes com doença hepática subjacente. Além disso, o PRAC recomendou a realização de testes da função hepática antes do início de cada ciclo de tratamento com Esmya, durante o tratamento, bem como duas a quatro semanas após a sua descontinuação. Na informação do medicamento foram incluídas orientações sobre o início e a descontinuação do tratamento com base nos resultados destes testes. Se uma doente apresentar sinais ou sintomas compatíveis com lesão hepática, o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser imediatamente avaliada.
- O PRAC também considerou necessário introduzir um cartão do doente, a incluir em todas as embalagens de Esmya, a fim de garantir que as doentes sejam devidamente informadas sobre os possíveis riscos de lesão hepática e as medidas de minimização do risco implementadas. Além disso, o guia do médico para prescrever Esmya existente deve ser atualizado em conformidade.

- O PRAC também considerou que devem ser realizados estudos mecanísticos para investigar de forma mais aprofundada o possível mecanismo de toxicidade hepática. Por último, devem ser realizados estudos observacionais para caracterizar de forma mais aprofundada o risco hepático e para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco implementadas.

Tendo em conta o acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de Esmya (acetato de ulipristal) continua a ser favorável, sob reserva das alterações acordadas para a informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização do risco. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Esmya (acetato de ulipristal).

#### **Parecer do CHMP**

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