

**Anexa IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

De la acordarea autorizației de punere pe piață pentru Esmya (ulipristal acetat) și până în noiembrie 2017 au fost raportate trei cazuri de afectare hepatică gravă care a dus la transplant hepatic. În plus, după punerea pe piață a Esmya, au mai fost raportate și alte cazuri de afectare hepatică. Având în vedere expunerea estimată la Esmya a aproximativ 200 000 până la 275 000 de pacienți-ani, numărul de cazuri de afectare hepatică gravă care a dus la transplant hepatic pare a fi mai mare decât se aștepta, deși incidența de fond a afectării hepatice induse de medicament este incertă. La momentul respectiv, nu era inclusă nicio informație privind evenimentele hepatice în informațiile referitoare la medicament pentru Esmya. Recunoscând incertitudinea privind incidența de fond și informațiile din cazurile raportate, gravitatea cazurilor raportate ridică motive de îngrijorare. Întrucât nu a putut fi exclusă o posibilă relație de cauzalitate între Esmya și insuficiența hepatică acută, aceste cazuri au determinat inițierea unei investigații aprofundate a acestui risc și a impactului acestuia asupra raportului beneficiu-risc pentru Esmya.

La 30 noiembrie 2017, Comisia Europeană a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Esmya și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Esmya (ulipristal acetat, 5 mg) este un medicament autorizat prin procedură centralizată, indicat în tratamentul preoperator, precum și în tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă.

PRAC a analizat toate datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, precum și datele furnizate de autoritățile naționale competente, inclusiv informațiile din perioada de urmărire a cazurilor de transplant hepatic. De asemenea, au fost luate în considerare opiniile exprimate de experții *ad-hoc* consultați în cursul procedurii.

Fibroamele uterine sunt cea mai frecventă cauză a tumorilor pelviene la femei. Cu toate că fibroamele uterine sunt benigne, formele moderate până la severe sunt adesea asociate cu morbidități semnificative, cum ar fi sângerare abundentă, anemie, durere, disconfort și scăderea calității vieții. Conform evaluării din autorizația inițială de punere pe piață pentru Esmya, eficacitatea clinică a ulipristalului acetat în tratamentul preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă s-a bazat pe studii de scurtă durată care au demonstrat capacitatea substanței active de a reduce sângerările asociate fibromului, anemia și dimensiunea fibromului, dacă se administrează într-o doză zilnică de 5 mg timp de până la trei luni. Autorizația de punere pe piață pentru Esmya a fost extinsă astfel încât să includă indicația terapeutică pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă. Această din urmă indicație terapeutică a fost autorizată pe baza rezultatelor unui alt studiu care a furnizat date pentru până la 4 cicluri de tratament intermitent, fiecare cu o durată de 3 luni, cu ulipristal acetat, împreună cu date privind ciclurile de tratament repetat din studiile anterioare. Printr-o reducere pronunțată a sângerării, ameliorarea anemiei și a simptomelor asociate, s-a demonstrat că Esmya contribuie rapid la îmbunătățirea calității vieții pacientelor care nu au fost supuse unui tratament chirurgical. De reținut faptul că menopauza constituie un sfârșit natural pentru necesitatea tratamentului.

S-a remarcat că în studiile clinice și non-clinice efectuate cu Esmya nu a fost identificat niciun semn de toxicitate hepatică. Cu toate acestea, din cauza criteriilor de excludere care vizează pacienți cu niveluri crescute ale transaminazelor sau cu alte semne de boală hepatică, precum și a dimensiunii reduse a bazei de date privind siguranța din aceste studii, absența constatărilor din studiile clinice trebuie să fie interpretată cu prudență. De asemenea, din cauza diferențelor hormonale dintre rozătoare și oameni, rezultatele toxicologice privind siguranța hepatică obținute la rozătoare au fost evaluate ca fiind mai puțin relevante la om. În toate cazurile raportate ulterior punerii pe piață lipsesc informațiile, ceea ce împiedică evaluarea cauzalității, legătura de cauzalitate dintre Esmya și afectarea hepatică gravă nefiind așadar stabilită cu certitudine. Cu toate acestea, există suficiente informații preluate din aceste cazuri pentru a concluziona că există cel puțin o posibilitate rezonabilă ca Esmya să contribuie sporadic la afectarea hepatică.

Pe baza rezultatelor privind siguranța și a mecanismului de acțiune posibil, membrii grupului de experți ad-hoc au considerat că este plauzibilă o asociere cauzală între Esmya și afectarea hepatică gravă. A existat în mod special un consens în rândul hepatologilor cu privire la faptul că în cel puțin 2 dintre cazurile raportate s-a putut observa o legătură cu utilizarea Esmya.

Deși caracteristicile generale ale Esmya nu sprijină clasificarea sa drept un medicament tipic care poate cauza afectare hepatică indusă de medicament (Drug Induced Liver Injury, DILI), pe baza analizei actuale și luând în considerare opiniile experților, PRAC a concluzionat că Esmya (ulipristal acetat) poate prezenta un risc de afectare hepatică gravă. Datele disponibile ridică motive serioase de îngrijorare și justifică luarea unor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Fibroamele uterine reprezintă cea mai frecventă indicație pentru histerectomie<sup>1</sup>. Histerectomia este o procedură chirurgicală curativă foarte frecventă în ginecologie asociată cu o rată scăzută a mortalității (ratele mortalității citate variază de la 0,02 % până la 0,17 %) și cu un risc scăzut de complicații intra sau postoperatorii (între 5 % și 8 %). Alte tratamente chirurgicale, precum miomectomia și embolizarea arterelor uterine, reprezintă de asemenea alternative valide la histerectomie, însă acestea nu sunt indicate în toate cazurile și, în plus, sunt asociate cu o rată mai mare de complicații decât histerectomia. Cu toate acestea, este recunoscut faptul că tratamentul chirurgical nu este indicat pentru toate femeile, din cauza antecedentelor medicale ale acestora, comorbidităților sau dorinței de a-și păstra fertilitatea.

Având în vedere motivele de îngrijorare existente privind cazurile recent raportate de afectare hepatică gravă și recunoscând faptul că amploarea beneficiului diferă în funcție de diferitele situații clinice, PRAC a considerat că utilizarea Esmya trebuie să fie limitată. Luând în considerare utilitatea clinică a Esmya în indicația de tratament intermitent, în care nu este autorizată nicio altă alternativă farmacologică pe termen lung, această indicație trebuie să fie limitată la femeile adulte aflate la vârsta fertilă care nu sunt eligibile pentru tratament chirurgical.

Tratamentul preoperator poate fi considerat ca având cel mai mic beneficiu, întrucât reflectă o situație în care intervenția chirurgicală este planificată; cu toate acestea, reducerea în dimensiune a mioamelor precum și reducerea sângerărilor și ameliorarea anemiei sunt considerate ca având semnificație clinică. PRAC a considerat că este necesară clarificarea în formularea indicației a faptului că, în concordanță cu posologia actuală, în context preoperator Esmya trebuie utilizat pentru un singur ciclu de tratament.

Luând în considerare opiniile experților cu privire la acest subiect și în urma unei analize aprofundate a datelor disponibile, PRAC a considerat că trebuie să fie recomandate următoarele măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Pentru a exclude pacientele care ar putea fi mai predispuse la afectare hepatică în urma tratamentului cu Esmya, medicamentul trebuie să fie contraindicat la pacientele cu tulburări hepatice preexistente. În

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

plus, PRAC consideră că, pentru a putea identifica o afectare hepatică de orice origine înainte ca pacienta să manifeste simptome, trebuie introduse atenționări privind criteriile de monitorizare și de oprire, care ar putea reduce riscul de dezvoltare a unei afectări grave.

Prin urmare, este necesară efectuarea de teste ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu Esmya, lunar în timpul primelor două cicluri de tratament, precum și la două până la patru săptămâni după întreruperea tratamentului. În concordanță cu criteriile de excludere din studiile clinice cu Esmya, tratamentul nu trebuie să fie inițiat la pacientele cu valori ale ALT sau AST  $> 2 \times$  LSVN (izolate sau în combinație cu valori ale bilirubinei  $> 2 \times$  LSVN). În plus, pacientele la care, în timpul tratamentului, se observă niveluri ale transaminazelor (ALT sau AST)  $> 3 \times$  LSVN trebuie să oprească tratamentul și să fie atent monitorizate. De regulă, evenimentele de afectare hepatică induse de medicamente apar în primele 6 luni după inițierea unui nou tratament<sup>2</sup>. Pe baza cazurilor de afectare hepatică potențială asociată cu Esmya raportate ulterior punerii pe piață și presupunând că toate aceste cazuri sunt cauzate de Esmya, indiferent de cauzalitate, timpul maxim până la debutul afectării hepatice este de circa 140 de zile, iar marea majoritate a afectărilor hepatice potențial induse de medicament raportate au apărut între 1 și 8 luni (2 cicluri de tratament care au inclus o pauză de 2 luni). Acesta este argumentul care justifică monitorizarea obligatorie a funcției hepatice în timpul primelor 2 cicluri de tratament, pe când în timpul ciclurilor ulterioare, monitorizarea este recomandată dacă acest lucru este indicat clinic. Trebuie reținut faptul că dezvoltarea afectării hepatice induse de medicament tinde, în general, să fie un fenomen treptat, dezvoltându-se în decursul unei perioade de 1-4 săptămâni. O monitorizare cu o frecvență mai mare decât una lunară nu este considerată fezabilă din punct de vedere practic. PRAC consideră potrivită și monitorizarea funcției hepatice la 2 până la 4 săptămâni după oprirea tratamentului, deoarece, în unele dintre cazurile raportate, afectarea hepatică a fost raportată la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului.

Pentru a se asigura că deciziile privind inițierea și continuarea tratamentului sunt luate de medici care sunt familiarizați cu diagnosticarea fibroamelor uterine, PRAC mai recomandă ca inițierea și supravegherea tratamentului cu Esmya să fie limitate la medicii cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibroamelor uterine.

Materialul educațional existent (ghidul medicului) trebuie, de asemenea, să fie actualizat cu aceste recomandări și, în plus, se consideră adecvată emiterea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a-i informa cu privire la recomandările prezentei evaluări. Pentru a se asigura că pacientele sunt informate în mod corespunzător cu privire la riscurile posibile de afectare hepatică și cu privire la măsurile aplicate pentru reducerea la minimum a riscurilor, trebuie emis un card pentru pacient. Pacientele trebuie să fie informate cu privire la reacțiile adverse hepatice potențiale care ar putea fi cauzate de utilizarea Esmya, precum și cu privire la necesitatea de a-și informa medicii în legătură cu eventualele probleme hepatice pe care le-ar putea avea. Pacientele trebuie să își informeze medicii cu privire la orice probleme hepatice pe care le-ar putea avea și, de asemenea, trebuie să fie informate cu privire la testele pentru monitorizarea funcției hepatice care trebuie efectuate înainte, în timpul și după întreruperea tratamentului.

De asemenea, PRAC a considerat că trebuie monitorizate atent cazurile de afectare hepatică raportate; în acest sens, un chestionar de urmărire specific a fost inclus într-un plan revizuit de gestionare a riscurilor (PMR). Deținătorul autorizației de punere pe piață a trebuie să utilizeze aceste chestionare, iar rezultatele acestora trebuie să fie discutate în viitoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS).

---

<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. iulie 2014; 109(7):950-66.

Având în vedere incertitudinile rămase, PRAC consideră că trebuie colectate date suplimentare privind Esmya și afectarea hepatică. PRAC consideră că deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să realizeze studii in vitro, pentru a putea caracteriza mai bine profilul mecanicist al afectării hepatice induse de medicament asociată cu Esmya. În plus, pentru a analiza datele privind riscul de afectare hepatică asociat cu Esmya și eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, trebuie realizate studii observaționale.

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Esmya rămâne favorabil, sub rezerva modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață. Măsura provizorie recomandată de PRAC în februarie 2018, de a nu trata nicio pacientă nouă, este înlocuită cu aceste noi recomandări.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât,

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor legate de farmacovigilență pentru Esmya (ulipristal acetat);
- PRAC a reevaluat ansamblul datelor privind riscul de afectare hepatică asociat cu Esmya prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață și de autoritățile naționale competente cu privire la cazurile de afectare hepatică și transplant hepatic raportate de la autorizarea inițială de punere pe piață a medicamentului. De asemenea, au fost evaluate date din studii clinice, studii non-clinice, inclusiv testări in vitro. PRAC a luat în considerare și opiniile exprimate de experți în cadrul unei reuniuni a grupului de experți ad hoc;
- PRAC a concluzionat că Esmya (ulipristal acetat) poate prezenta un risc de afectare hepatică gravă. Deși rămân incertitudini în ceea ce privește cauzalitatea, PRAC a recunoscut consecințele foarte grave ale cazurilor de afectare hepatică raportate. Punând acest lucru în balanță cu beneficiile tratamentului cu Esmya pentru simptomele moderate până la severe ale fibroamelor uterine, PRAC a concluzionat că, din motive de siguranță, populația indicată trebuie să fie limitată. În plus, trebuie puse în aplicare măsuri pentru reducerea la minimum a riscului de afectare hepatică;
- PRAC a recomandat ca tratamentul intermitent cu Esmya al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine să fie limitat la femeile adulte aflate la vârsta fertilă care nu sunt eligibile pentru tratament chirurgical. De asemenea, s-a clarificat și faptul că Esmya poate fi utilizat ca un singur ciclu de tratament preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă. PRAC a mai recomandat ca inițierea și supravegherea tratamentului cu Esmya să fie limitate la medicii cu experiență în diagnosticarea și tratarea fibroamelor uterine;
- PRAC a concluzionat, de asemenea, că Esmya trebuie să fie contraindicat la paciente cu afecțiuni hepatice preexistente. În plus, PRAC a recomandat efectuarea de teste ale funcției hepatice înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu Esmya, în timpul tratamentului, precum și la două până la patru săptămâni după întreruperea tratamentului. În informațiile referitoare la medicament sunt incluse recomandări privind inițierea și întreruperea tratamentului pe baza rezultatelor acestor teste. Tratamentul trebuie oprit la pacientele care prezintă semne sau simptome compatibile cu afectarea hepatică, iar pacienta trebuie să fie supusă imediat unor investigații;
- De asemenea, PRAC a considerat necesară introducerea unui card pentru pacient care să fie furnizat în fiecare ambalaj al Esmya, pentru a se asigura că pacientele sunt informate în mod corespunzător cu privire la riscurile posibile de afectare hepatică și la măsurile aplicate pentru

reducerea la minimum a riscurilor. În plus, ghidul medicului pentru prescriere existent trebuie actualizat în mod corespunzător;

- PRAC a mai considerat că este necesară efectuarea unor studii mecaniciste, pentru a investiga mai aprofundat un mecanism posibil pentru toxicitatea hepatică. În plus, trebuie realizate studii observaționale pentru a caracteriza mai mult riscul hepatic și pentru a evalua eficacitatea măsurilor aplicate pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Esmya (ulipristal acetat) rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament și a luării de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Esmya (ulipristal acetat).

#### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.