

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Se han notificado cuatro casos de lesión hepática grave que condujo a un trasplante hepático desde la autorización de comercialización de Esmya. Además, se han notificado otros casos de insuficiencia hepática asociada al uso del producto. Dado que la exposición estimada a Esmya es de aproximadamente 175 000 años-paciente, parece que el número de casos de insuficiencia hepática grave subaguda que condujo a un trasplante de hígado observados con Esmya es mayor del esperado, si bien la incidencia general de lesión hepática farmacógena es incierta. En la ficha técnica de Esmya no se incluye actualmente información sobre acontecimientos hepáticos. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la incidencia general y la información en los casos notificados, la gravedad de dichos casos suscita preocupación. Tres de estos cuatro casos de lesión hepática grave se notificaron a las autoridades competentes antes de noviembre de 2017. La posible relación causal entre Esmya y la insuficiencia hepática aguda de estos tres casos motivó 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.

Se notificó un cuarto caso de insuficiencia hepática que condujo a un trasplante el 30 de enero de 2018. Teniendo en cuenta este nuevo caso y la totalidad de los casos notificados, el PRAC llevó a cabo una revisión y evaluación preliminar de todos los datos disponibles, a fin de determinar si se necesitaban medidas provisionales mientras se estudiaba el problema más a fondo. La revisión preliminar concluyó el 8 de febrero de 2018. La recomendación actual hace referencia únicamente a las medidas provisionales recomendadas por el PRAC con respecto a Esmya sobre la base de los datos preliminares disponibles en este momento. Estas medidas provisionales se entienden sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso conforme al artículo 20.

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.

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 indicación terapéutica en el tratamiento intermitente de los síntomas moderados o intensos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil 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. En las pacientes con hemorragia menstrual intensa asociada a fibromas uterinos, los ciclos repetidos de 3 meses de tratamiento con acetato de ulipristal representan una alternativa médica a la cirugía y podrían reducir la necesidad de una intervención quirúrgica.

El PRAC analizó todos los datos disponibles en la actualidad procedentes de la actividad posterior a la comercialización y de los ensayos clínicos, así como las respuestas presentadas por el titular de la autorización de comercialización sobre los casos de lesión hepática grave notificados con Esmya.

Además, se realizó una evaluación preliminar de un caso de trasplante de hígado con desenlace mortal notificado recientemente. El PRAC estudió también la información de seguimiento sobre este caso, así como la información adicional facilitada por el titular de la autorización de comercialización mientras la evaluación estaba en curso.

No se identificó ninguna señal de toxicidad hepática durante la revisión de los ensayos preclínicos o clínicos de Esmya. La ausencia de hallazgos en los ensayos clínicos ha de interpretarse con precaución, ya que los valores anormales de ALT/AST eran un criterio de exclusión en los protocolos.

En la actividad posterior a la comercialización se han notificado en total cuatro casos de insuficiencia hepática aguda que condujo a un trasplante de hígado, incluido uno con desenlace mortal, en pacientes expuestos a Esmya. Además, se han notificado varios casos de lesión hepática en pacientes tratados con Esmya. En la actualidad, no se puede evaluar con certeza la repercusión de los nuevos hallazgos de seguridad en las indicaciones actualmente autorizadas de Esmya, ya que se dispone de pocos datos. Se necesita una evaluación minuciosa para demostrar con certeza los factores que podrían haber causado las lesiones hepáticas graves notificadas. Por tanto, es demasiado pronto para concluir que el riesgo de hepatotoxicidad se asocia al uso de Esmya en todos los casos. Sin embargo, hay algunos casos de lesión hepática grave en los que no se ha identificado otra explicación evidente, a pesar de la incertidumbre en relación con posibles factores de confusión. Entre ellos hay casos de interrupción de la exposición positivos. Además, el PRAC considera que la implicación de Esmya por lo menos en dos de los cuatro casos de trasplante notificados y en otros dos casos menos graves es, cuando menos, verosímil. No obstante, la revisión de los casos notificados en total durante la actividad posterior a la comercialización no permite una conclusión firme en estos momentos. Aunque a estas alturas no está claro si la vigilancia de las transaminasas evitaría necesariamente nuevos casos graves, se espera que la vigilancia de la función hepática sea una medida importante para detectar una lesión hepática durante el tratamiento y probablemente reduzca la incidencia de casos graves.

Dado que la exposición estimada a Esmya es de aproximadamente 175 000 años-paciente, el número de casos de insuficiencia hepática grave subaguda que condujo a un trasplante de hígado observados con Esmya es mayor del esperado (4 casos de trasplante en 175 000 años-paciente, un total de 7 casos con insuficiencia hepática grave en 175 000 años-paciente; aunque la relación causal es dudosa en algunos de estos casos).

Aunque no se pueden extraer conclusiones firmes de que estos casos estuvieran causados por Esmya, los datos disponibles plantean serias dudas. Aunque se están analizando en profundidad la magnitud y la naturaleza (p. ej., patrón de hepatotoxicidad y posible mecanismo de acción) del riesgo, tras analizar la gravedad del riesgo, el PRAC consideró que lo anterior planteaba una duda razonable que justifica la adopción de medidas provisionales.

El PRAC tuvo en cuenta el posible riesgo de hepatotoxicidad del producto, junto con el hecho de que Esmya es un tratamiento sintomático, y no curativo, que podría reducir la necesidad de una intervención quirúrgica. El PRAC consideró la duración del tratamiento con Esmya, los plazos de la evaluación científica actual y las pacientes que están actualmente en tratamiento. Teniendo en cuenta todos estos factores, para recomendar la medida que sería más proporcionada, el PRAC ha llegado a la conclusión de limitar provisionalmente el uso del medicamento a las pacientes que están actualmente en tratamiento con fines terapéuticos. En lo que respecta a las pacientes en tratamiento intermitente, no debe repetirse la administración del medicamento en las pacientes que hayan finalizado un ciclo de tratamiento previo. Además, en las pacientes que estén recibiendo tratamiento, se realizará una vigilancia de las concentraciones séricas de transaminasas al menos una vez al mes y de forma inmediata en caso de que aparezcan signos y síntomas de lesión hepática. Las pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de una lesión hepática deberán consultar cuanto antes a un profesional sanitario. Además, debe repetirse la vigilancia hepática cuatro semanas después de la interrupción del

tratamiento. Los profesionales sanitarios deben ser informados de los casos de lesión hepática e insuficiencia hepática notificados con el uso de Esmya durante la actividad posterior a la comercialización. El umbral de elevación de las transaminasas en las pacientes no incluidas en ensayos clínicos, que es dos veces el límite superior de la normalidad, debe considerarse el umbral a partir del cual se recomienda suspender el tratamiento. Las pacientes que superen este umbral deben ser vigiladas estrechamente tras la interrupción del tratamiento.

Las medidas provisionales anteriores deben reflejarse en los términos de la autorización de comercialización, incluida la información sobre el producto de Esmya, y ponerse en conocimiento de los profesionales sanitarios a través de una comunicación directa. La idoneidad de estas medidas provisionales se evaluará en el marco del artículo 20 en curso.

Fundamentos 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), en concreto, la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- Durante la evaluación en curso de los datos de seguridad y eficacia en relación con el riesgo global de lesión hepática con Esmya, el PRAC analizó todos los datos disponibles en la actualidad procedentes de la actividad posterior a la comercialización y de los ensayos clínicos, así como las respuestas facilitadas por el titular de la autorización de comercialización sobre los casos de lesión hepática grave notificados con Esmya.
- El PRAC señaló que se han notificado con Esmya cuatro casos de insuficiencia hepática aguda que condujo a un trasplante de hígado, incluido uno con desenlace mortal. El PRAC llegó a la conclusión de que el uso de Esmya podría asociarse a un riesgo de lesión hepática grave. En vista de la gravedad de los casos, el PRAC consideró que se necesitan medidas provisionales para reducir al mínimo este riesgo y proteger a las pacientes mientras la revisión se encuentra en curso y se realiza una evaluación minuciosa de todos los datos disponibles sobre la relación riesgo/beneficio de Esmya.
- El PRAC recomienda que no se trate a nuevas pacientes con el medicamento mientras se realiza la revisión. Las medidas provisionales propuestas por el PRAC también incluyen la limitación del uso del medicamento a las pacientes que actualmente están recibiendo tratamiento con fines terapéuticos. En lo que respecta a las pacientes en tratamiento intermitente, debe suspenderse la administración del medicamento en las pacientes que hayan finalizado un ciclo de tratamiento previo.
- El PRAC recomendó vigilar la función hepática al menos una vez al mes durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de la interrupción del tratamiento. Estas pruebas deben realizarse inmediatamente en caso de que una paciente presente signos o síntomas compatibles con lesión hepática. Las pacientes que presenten niveles de transaminasas que superen en más de 2 veces el nivel superior de la normalidad durante el tratamiento con Esmya deben interrumpir el tratamiento y ser vigiladas estrechamente.
- Además, el PRAC recomendó que se difundiera una comunicación a los profesionales sanitarios para informarles de las medidas de precaución, a la espera del resultado de la revisión completa de Esmya.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Esmya sigue siendo favorable, siempre que se adopten las medidas provisionales acordadas.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización de Esmya.

Esta recomendación se emite sin perjuicio de las conclusiones finales del procedimiento en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.