

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Quatre cas d'atteinte hépatique grave donnant lieu à une transplantation hépatique ont été signalés depuis qu'une autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour Esmya. De plus, plusieurs autres cas d'insuffisance hépatique associés à l'utilisation du médicament ont été signalés. L'exposition estimée à Esmya étant d'environ 175 000 patients-années, le nombre de cas d'insuffisance hépatique subaiguë sévère 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'est actuellement 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. Trois de ces quatre cas d'atteinte hépatique grave ont été déclarés auprès des autorités compétentes avant novembre 2017. L'éventualité d'un lien de cause à effet entre le traitement par Esmya et ces trois cas d'insuffisance hépatique aiguë a incité à la réalisation d'un examen approfondi de ce risque et justifie également une évaluation 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.

Un quatrième cas d'insuffisance hépatique donnant lieu à une transplantation hépatique a été signalé le 30 janvier 2018. Compte tenu de ce nouveau cas et de la totalité des cas signalés, le PRAC a réalisé une évaluation préliminaire et un examen de toutes les données disponibles afin de déterminer s'il était nécessaire de prendre des mesures provisoires tant que la question faisait l'objet d'un autre examen. L'évaluation préliminaire est arrivée à son terme le 8 février 2018. La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour Esmya sur la base des données préliminaires alors disponibles. Ces mesures provisoires sont sans préjudice des résultats de l'examen en cours au titre de la procédure prévue par l'article 20.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Esmya (ulipristal acétate, 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.

L'efficacité clinique de l'ulipristal acétate 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 de la substance active 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'indication thérapeutique relative au traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer reposait sur les résultats d'une autre étude ayant fourni des données pour un maximum de quatre cycles de traitement séquentiels consécutifs par ulipristal acétate 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. Chez les patientes souffrant de saignements menstruels abondants associés à des fibromes utérins, des cycles de traitement répétés d'une durée de trois mois par ulipristal acétate constituent une alternative médicale à la chirurgie et permettent de réduire la nécessité d'une intervention chirurgicale.

Le PRAC a examiné toutes les données actuellement disponibles issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché du médicament et d'essais cliniques, ainsi que les réponses fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant les cas d'atteinte hépatique grave signalés avec Esmya. En complément de cet examen, un cas récemment signalé de transplantation hépatique dont l'issue a été fatale a fait l'objet d'une évaluation préliminaire. Le PRAC a également examiné les données de suivi relatives à ce cas, de même que les données supplémentaires fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché alors que l'examen était en cours.

Aucun signe de toxicité hépatique n'a été identifié pendant l'examen des données issues d'essais cliniques ou non cliniques relatifs à la toxicité hépatique potentiellement induite par Esmya. Cette absence de signes au cours des essais cliniques doit être interprétée avec prudence car la présence de valeurs anormales d'ALT/AST constituait un critère d'exclusion selon les protocoles.

Dans le cadre de l'expérience acquise après la mise sur le marché du médicament, au total, quatre cas d'insuffisance hépatique aiguë donnant lieu à une transplantation hépatique, y compris un cas dont l'issue a été fatale, ont été signalés chez des patientes exposées à Esmya. Plusieurs cas d'atteinte hépatique ont également été signalés chez des patientes utilisant Esmya. L'impact des nouveaux résultats en matière de sécurité pour les indications actuellement autorisées d'Esmya ne peut pas être évalué avec certitude pour le moment car les données disponibles sont limitées. Une évaluation approfondie est nécessaire afin d'établir avec certitude les facteurs susceptibles d'avoir induit les atteintes hépatiques graves qui ont été signalées. Il est donc trop tôt pour conclure que le risque d'hépatotoxicité est associé à l'utilisation d'Esmya dans tous les cas. Néanmoins, quelques cas d'atteinte hépatique grave sont survenus sans que l'on puisse identifier une autre cause évidente, malgré le caractère incertain lié à la présence possible de facteurs confondants. Parmi ceux-ci, des cas d'effet positif du retrait du médicament ont été observés. De plus, le PRAC estime que le rôle contributif d'Esmya est à tout le moins plausible dans au moins deux des quatre cas de transplantation signalés et dans deux cas supplémentaires moins graves. Néanmoins, l'examen des cas signalés de façon cumulative après la mise sur le marché du médicament ne permet pas de tirer de conclusion ferme à ce stade. Même s'il n'est pas clairement établi, à ce stade, qu'une surveillance des taux de transaminases permettrait nécessairement de prévenir la survenue d'autres cas sévères, la surveillance de la fonction hépatique semble être une mesure importante pour détecter une atteinte hépatique pendant le traitement et réduire probablement l'incidence des cas sévères.

L'exposition estimée à Esmya étant d'environ 175 000 patients-années, le nombre de cas d'insuffisance hépatique subaiguë sévère donnant lieu à une transplantation hépatique est plus élevé que prévu (quatre cas de transplantation pour 175 000 patients-années – un total de sept cas d'insuffisance hépatique sévère pour 175 000 patients-années, même si le lien de cause à effet n'est pas établi avec certitude dans certains de ces cas).

Même s'il est impossible de conclure avec certitude que ces cas ont été provoqués par Esmya, les données disponibles suscitent de sérieuses préoccupations. Alors que l'importance et la nature (p. ex. type d'hépatotoxicité et mécanisme d'action possible) du risque font actuellement l'objet d'un examen approfondi, compte tenu de la gravité de ce risque, le PRAC a estimé que les éléments susmentionnés suscitaient un doute raisonnablement justifié pour imposer l'adoption immédiate de mesures provisoires.

Le PRAC a pris en considération le risque potentiel d'hépatotoxicité lié au médicament et le fait qu'Esmya est un traitement symptomatique et non curatif qui permet de réduire la nécessité d'une intervention chirurgicale. Il a également pris en considération la durée du traitement par Esmya, les échéances de l'évaluation scientifique en cours et les patientes actuellement sous traitement. Compte tenu de tous ces facteurs et afin de recommander les mesures qui seraient les plus proportionnées, le PRAC a conclu qu'il était préférable de limiter provisoirement l'utilisation du médicament aux patientes

qui sont actuellement sous traitement thérapeutique. Pour les patientes sous traitement séquentiel, l'utilisation du médicament ne doit pas être répétée chez celles qui ont terminé un cycle de traitement précédent. De plus, chez les patientes actuellement sous traitement, les taux sériques de transaminases doivent faire l'objet d'un contrôle au moins mensuel et immédiat en cas d'apparition de signes et symptômes d'atteinte hépatique. Les patientes présentant des signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique doivent contacter rapidement un professionnel de la santé. Un contrôle de la fonction hépatique doit également avoir lieu au maximum quatre semaines après l'arrêt du traitement. Les professionnels de la santé doivent être informés des cas d'atteinte hépatique et d'insuffisance hépatique signalés suite à l'utilisation d'Esmya dans le cadre de l'expérience acquise après la mise sur le marché du médicament. Le seuil d'élévation des taux de transaminases appliqué aux patientes non incluses dans des essais cliniques, autrement dit une valeur deux fois plus élevée que la limite supérieure de la normale, doit être considéré comme le seuil indiquant qu'il est recommandé d'arrêter le traitement. Les patientes présentant des valeurs dépassant ce seuil doivent faire l'objet d'une surveillance étroite après l'arrêt du traitement.

Les mesures provisoires mentionnées ci-dessus doivent être indiquées dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris dans les informations sur le produit relatives à Esmya, et communiquées aux professionnels de la santé au moyen d'une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC). L'adéquation de ces mesures provisoires sera examinée dans le cadre de la procédure en cours au titre de l'article 20.

#### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 sur la base de données de pharmacovigilance relatives à Esmya (ulipristal acétate), notamment en ce qui concerne la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, dudit règlement.
- Dans le cadre de l'examen en cours des données de sécurité et d'efficacité relatives au risque global d'atteinte hépatique lié à Esmya, le PRAC a examiné toutes les données actuellement disponibles issues de l'expérience acquise après la mise sur le marché du médicament et d'essais cliniques, ainsi que les réponses fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur les cas d'atteinte hépatique grave signalés avec Esmya.
- Le PRAC a noté que quatre cas d'insuffisance hépatique aiguë donnant lieu à une transplantation hépatique, y compris un cas dont l'issue a été fatale, avaient été signalés avec Esmya. Le PRAC a conclu que l'utilisation d'Esmya pourrait être potentiellement associée à un risque d'atteinte hépatique grave. Compte tenu de la gravité des cas signalés, le PRAC a estimé qu'il est maintenant nécessaire d'adopter des mesures provisoires afin de minimiser ce risque et de protéger les patientes, pendant que l'examen est en cours et que toutes les données disponibles relatives au rapport bénéfice/risque d'Esmya font l'objet d'une évaluation approfondie.
- Le PRAC recommande qu'aucune nouvelle patiente ne reçoive le médicament tant que l'examen est en cours. Les mesures provisoires proposées par le PRAC incluent également la limitation de l'utilisation du médicament chez les patientes actuellement sous traitement thérapeutique. Pour les patientes sous traitement séquentiel, l'utilisation du médicament doit être interrompue chez celles qui ont terminé un cycle de traitement précédent.

- Le PRAC recommande une surveillance de la fonction hépatique au moins une fois par mois chez les patientes sous traitement et au maximum quatre semaines après l'arrêt du traitement. Ces investigations doivent être immédiates si une patiente présente des signes ou symptômes compatibles avec une atteinte hépatique. Les patientes présentant des taux de transaminases qui dépassent deux fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement par Esmya doivent arrêter le traitement et faire l'objet d'une surveillance étroite.
- De plus, le PRAC recommande la diffusion d'une communication aux professionnels de la santé pour les informer sur les mesures de précaution à prendre, en attendant le résultat de l'examen complet relatif à Esmya.

Au vu des considérations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque d'Esmya reste favorable, sous réserve des mesures provisoires convenues.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Esmya.

Cette recommandation est sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.