

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

Da quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio di Esmya sono stati riportati quattro casi di gravi lesioni epatiche che hanno portato al trapianto del fegato; inoltre sono stati segnalati diversi altri casi di insufficienza epatica associata all'uso del prodotto. Poiché, in base alle stime, l'esposizione a Esmya è pari a 175 000 anni-paziente, il numero di casi di grave insufficienza epatica subacuta segnalati con questo farmaco che hanno portato al trapianto del fegato appare più elevato del previsto, benché l'incidenza di fondo sul danno epatico indotto da farmaci sia incerta. Attualmente le informazioni sul prodotto di Esmya non contengono 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. Tre dei quattro casi suddetti di gravi lesioni epatiche sono stati segnalati alle autorità competenti prima del novembre 2017; data la possibile relazione causale tra Esmya e l'insufficienza epatica acuta rilevata nei tre casi, è stato eseguito tempestivamente un esame approfondito su questo rischio e il suo impatto sul rapporto rischi/benefici di Esmya è giustificato.

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.

Il 30 gennaio 2018 è stato segnalato un quarto caso di insufficienza epatica che ha portato al trapianto. Tenendo conto di questo nuovo caso e della totalità di quelli riportati, il PRAC ha eseguito un esame preliminare e una valutazione di tutti i dati disponibili per stabilire se fossero necessarie misure provvisorie durante la revisione. L'esame preliminare si è concluso l'8 febbraio 2018. La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per Esmya in base ai dati preliminari attualmente disponibili; tali misure provvisorie non pregiudicano il risultato della procedura di revisione in corso ai sensi dell'articolo 20.

### **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 uterini in donne adulte in età riproduttiva.

L'efficacia clinica di ulipristal acetato nel trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva si basa su studi a breve termine che dimostrano la capacità del principio attivo di ridurre il sanguinamento causato da fibromi, l'anemia e le dimensioni dei fibromi qualora ne venga somministrata una dose giornaliera di 5 mg per un massimo di tre mesi. Le indicazioni terapeutiche per il trattamento intermittente di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva si basano sui risultati di un altro studio che ha fornito dati per un massimo di 4 cicli di trattamento intermittente della durata di 3 mesi, ciascuno dei quali con ulipristal acetato, unitamente a dati (tratti dagli studi precedenti) relativi a cicli di trattamento ripetuti. Nelle pazienti con sanguinamento mestruale abbondante connesso a fibromi uterini, i cicli di trattamento ripetuti di 3 mesi con ulipristal acetato costituiscono un'alternativa medica all'intervento chirurgico, riducendo potenzialmente la necessità di ricorrervi.

Il PRAC ha esaminato tutti i dati attualmente disponibili relativi alle fasi successive alla commercializzazione e relativi alle sperimentazioni cliniche, oltre alle risposte fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito ai casi di gravi lesioni epatiche segnalati con

Esmya. Inoltre è stata eseguita una valutazione preliminare di un caso, recentemente riportato, di trapianto del fegato con esito fatale. Il PRAC ha esaminato anche le informazioni sul *follow-up* di questo caso e le informazioni aggiuntive fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mentre la revisione era in corso.

Da una rassegna di studi clinici e non clinici sull'eventuale induzione di tossicità epatica da parte di Esmya non sono stati riscontrati segnali di tossicità epatica. L'assenza di effetti riscontrati nelle sperimentazioni cliniche deve essere interpretata con cautela, in quanto i valori anomali di ALT/AST costituivano un criterio di esclusione *in base* ai protocolli.

Nelle fasi successive all'immissione in commercio, per quanto riguarda i pazienti trattati con Esmya, sono stati segnalati in tutto quattro casi di insufficienza epatica acuta (ivi compreso uno con esito fatale) che hanno portato al trapianto del fegato. Inoltre sono stati riportati diversi casi di lesioni epatiche presso pazienti che utilizzavano Esmya. Al momento l'impatto dei nuovi risultati relativi alla sicurezza nelle indicazioni del farmaco attualmente approvate non può essere valutato con certezza a causa degli scarsi dati disponibili ed è necessaria una valutazione approfondita per determinare con chiarezza i fattori che possono aver provocato le gravi lesioni epatiche segnalate. Pertanto è troppo presto per concludere che in tutti i casi il rischio di epatotossicità sia connesso all'uso di Esmya. Tuttavia, vi sono alcuni casi di gravi lesioni epatiche in cui non è stata individuata nessun'altra spiegazione evidente, nonostante l'incertezza dovuta alle possibilità di confusione; tra questi casi ve ne sono alcuni di *dechallenge* positivo. Inoltre il PRAC ritiene che il coinvolgimento di Esmya in almeno due dei quattro casi di trapianto segnalati e in due casi supplementari meno gravi sia quanto meno plausibile. Nondimeno, la revisione dei casi riportati cumulativamente dopo l'immissione in commercio non permette di trarre conclusioni solide in questa fase. Anche se al momento non è chiaro se il monitoraggio delle transaminasi prevenga necessariamente ulteriori casi gravi, il monitoraggio della funzionalità epatica dovrebbe costituire una misura importante per rilevare eventuali lesioni epatiche nel corso del trattamento e ridurrà probabilmente l'incidenza dei casi gravi.

Poiché, in base alle stime, l'esposizione a Esmya è di circa 175 000 anni-paziente, il numero di casi di grave insufficienza epatica subacuta segnalati con questo farmaco che hanno portato al trapianto del fegato è più elevato del previsto (4 casi di trapianto e, in totale, 7 casi di grave insufficienza epatica su 175 000 anni-paziente, benché la relazione causale sia incerta per alcuni di questi casi).

Nonostante non si possa concludere con certezza che tali casi siano stati provocati da Esmya, i dati disponibili sollevano seri dubbi. Per quanto l'entità e la natura (ad esempio il modello dell'epatotossicità e il possibile meccanismo d'azione) del rischio siano stati esaminati in modo approfondito, tenendo conto della gravità del rischio, il PRAC ha ritenuto che le considerazioni precedenti abbiano sollevato un ragionevole dubbio che giustifica la contestuale adozione di misure provvisorie.

Il PRAC ha considerato il potenziale rischio di epatotossicità del prodotto, unitamente al fatto che Esmya è un trattamento sintomatico e non curativo che riduce potenzialmente la necessità di un intervento chirurgico. Il PRAC ha tenuto presenti la durata della terapia con Esmya, le tempistiche della valutazione scientifica in corso e i pazienti attualmente sotto trattamento. Considerando tutti questi fattori, al fine di raccomandare la misura che dovrebbe essere più proporzionata, il PRAC ha deciso in conclusione di limitare provvisoriamente l'uso del medicinale ai pazienti attualmente sottoposti a trattamento terapeutico; per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trattamento intermittente, l'uso del medicinale non deve essere ripetuto nei pazienti che hanno completato un ciclo di trattamento in precedenza. Inoltre, per i pazienti attualmente sotto trattamento, occorre monitorare i livelli delle transaminasi sieriche almeno una volta al mese e monitorarli immediatamente in caso di incidenza di segni e sintomi di lesioni epatiche. I pazienti che presentano segni e sintomi suggestivi di lesioni epatiche devono contattare tempestivamente un operatore sanitario. Il monitoraggio epatico deve essere inoltre eseguito fino a quattro settimane dopo la sospensione del trattamento e, nella fase

successiva all'immissione in commercio, gli operatori sanitari devono essere informati in merito ai casi di lesioni epatiche e di insufficienza epatica segnalati con l'uso di Esmya. La soglia di aumento delle transaminasi per i pazienti non inclusi nelle sperimentazioni cliniche è pari al doppio del limite superiore dei valori normali e dovrebbe essere considerato il valore limite al di sopra del quale si raccomanda la sospensione del trattamento. Una volta sospeso quest'ultimo, i pazienti che superano tale soglia devono essere attentamente monitorati.

Le misure provvisorie suddette devono riflettersi nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ivi compreso nelle informazioni sul prodotto di Esmya, e notificate ai professionisti in campo sanitario mediante una comunicazione diretta agli operatori sanitari. L'adeguatezza di tali misure provvisorie verrà riesaminata nell'ambito dell'attuale articolo 20.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 per Esmya;
- durante la revisione in corso dei dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia in relazione al rischio generale di lesioni epatiche con Esmya, il PRAC ha esaminato tutti i dati attualmente disponibili relativi alle fasi successive alla commercializzazione e relativi alle sperimentazioni cliniche, oltre alle risposte fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito ai casi di gravi lesioni epatiche segnalati con Esmya;
- il PRAC ha osservato che con Esmya sono stati segnalati quattro casi di insufficienza epatica acuta (ivi compreso uno con esito fatale) che hanno portato al trapianto del fegato e ha concluso che l'utilizzo di Esmya potrebbe essere connesso ad un rischio di gravi lesioni epatiche. Considerata la gravità dei casi, il PRAC ha ritenuto necessaria l'adozione di misure provvisorie per ridurre al minimo tale rischio e proteggere i pazienti mentre la revisione è in corso. Inoltre è stata eseguita una valutazione approfondita di tutti i dati disponibili relativi al rapporto rischi/benefici di Esmya;
- il PRAC raccomanda di non trattare nuovi pazienti con il medicinale in oggetto mentre la revisione è in corso. Le misure provvisorie proposte dal PRAC includono altresì la limitazione dell'uso del farmaco ai pazienti attualmente sottoposti a trattamento terapeutico. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trattamento intermittente, l'uso del medicinale deve essere sospeso nei pazienti che hanno completato un ciclo di trattamento in precedenza;
- il PRAC ha raccomandato di effettuare almeno una volta al mese il monitoraggio della funzionalità epatica dei pazienti sotto trattamento e di monitorarla fino a quattro settimane dopo la sospensione del trattamento. Questi esami devono essere svolti immediatamente se il paziente mostra segni o sintomi compatibili con le lesioni epatiche. I pazienti che sviluppano livelli di transaminasi superiori al doppio del limite superiore dei valori normali durante il trattamento con Esmya devono interrompere il trattamento ed essere attentamente monitorati;
- inoltre, il PRAC ha raccomandato di divulgare una comunicazione diretta agli operatori sanitari per informarli in merito alle misure precauzionali, in attesa dell'esito della revisione del medicinale.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Esmya rimanga favorevole, fatte salve le misure provvisorie concordate.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Esmya.

La presente raccomandazione non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.