

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foram relatados quatro casos de lesão hepática grave que conduziram a transplantes hepáticos desde a autorização de introdução no mercado do Esmya. Para além disso, foram relatados vários outros casos de compromisso hepático associados à utilização do medicamento. Dada a exposição estimada ao Esmya de aproximadamente 175 000 pacientes-ano, o número de casos de compromisso hepático grave subagudo que conduziram a transplantes de fígado com o Esmya parece ser superior ao esperado, embora a incidência de base na lesão hepática induzida pelo medicamento seja incerta. Atualmente, não se encontra incluída qualquer informação relativa a eventos hepáticos na Informação do Medicamento do Esmya. O reconhecimento da incerteza relativamente à incidência de base e às informações sobre os casos relatados e a gravidade dos mesmos suscitam preocupações. Três desses quatro casos de lesão hepática grave foram relatados às autoridades competentes antes de novembro de 2017. A possível relação casual entre o Esmya e a insuficiência hepática aguda nesses três casos deu origem a uma investigação aprofundada deste risco que procura perceber o respetivo impacto na relação risco-benefício do Esmya.

Por conseguinte, 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 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação risco-benefício do Esmya e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado correspondentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Foi relatado um quarto caso de insuficiência hepática que conduziu a um transplante em 30 de janeiro de 2018. Tendo em consideração este novo caso e o conjunto dos casos relatados, foi realizada pelo PRAC uma análise preliminar e uma avaliação de todos os dados disponíveis, de forma a ponderar a necessidade de medidas provisórias enquanto o problema era alvo de análise adicional. A análise preliminar foi concluída em 8 de fevereiro de 2018. A recomendação atual diz apenas respeito às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para o Esmya, com base nos dados preliminares disponíveis neste momento. Estas medidas provisórias não afetam o resultado da análise em curso no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 20.º.

Resumo global da avaliação científica pelo PRAC

O Esmya (acetato de ulipristal, 5 mg) é um medicamento autorizado a nível central indicado para o tratamento pré-operatório, bem como para o tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

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 o princípio ativo reduzir a hemorragia relacionada com miomas, a anemia e a dimensão do mioma se administrado numa dose diária de 5 mg até três meses. A indicação terapêutica para o tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva baseou-se em resultados de outro estudo que fornece dados para até 4 períodos de tratamento intermitentes de 3 meses cada com acetato de ulipristal, bem como em dados para períodos de tratamento repetidos dos estudos anteriores. No caso dos pacientes que sofrem de fortes hemorragias menstruais associados a miomas uterinos, os períodos de tratamento repetidos de 3 meses com acetato de ulipristal constituem uma alternativa médica à cirurgia e têm o potencial de reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica.

O PRAC analisou todos os dados atualmente disponíveis de contextos de pós-comercialização no mercado e de ensaios clínicos, bem como as respostas fornecidas pelo titular da autorização de

introdução no mercado relativamente a casos de lesão hepática grave relatados durante a administração do Esmya. Para além destes, foi realizada uma avaliação preliminar de um caso recente de transplante de fígado com um resultado fatal. O PRAC analisou ainda as informações de acompanhamento deste caso, bem como as informações adicionais fornecidas pelo titular da autorização de introdução no mercado enquanto a análise estava em curso.

Não foi identificado qualquer sinal de toxicidade hepática durante a análise dos ensaios clínicos ou não clínicos para determinar se o Esmya induz a toxicidade hepática. A ausência de conclusões nos ensaios clínicos deve ser interpretada com cautela, uma vez que os valores anormais de alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase representaram um critério de exclusão de acordo com os protocolos

Em contextos de pós-comercialização no mercado, foram relatados no total quatro casos de insuficiência hepática aguda que conduziram a transplantes de fígado, incluindo um caso com resultado fatal, em pacientes expostos ao Esmya. Para além destes, foram relatados vários casos de lesão hepática em pacientes que utilizam o Esmya. Face aos dados limitados disponíveis, presentemente não é possível avaliar com certeza o impacto das conclusões de segurança nas indicações atualmente autorizadas do Esmya. É necessária uma avaliação aprofundada para estabelecer com certeza os fatores que podem ter causado as lesões hepáticas graves relatadas. É, por isso, muito prematuro concluir que o risco da hepatotoxicidade esteja associado à utilização do Esmya em todos os casos. Contudo, existem alguns casos de lesão hepática grave nos quais não foi identificada qualquer outra explicação óbvia, apesar da incerteza relativamente a uma possível confusão. Entre estes, existem casos positivos de suspensão do medicamento. Para além disso, o PRAC considera que a influência do Esmya em pelo menos dois dos quatro casos de transplante relatados e em dois casos adicionais com menor gravidade é pelo menos plausível. Contudo, a análise dos casos de pós-comercialização no mercado cumulativamente relatados não permite uma conclusão sólida nesta fase. Embora não seja claro nesta fase se o controlo das transaminases impediria necessariamente mais casos graves futuros, é expectável que o controlo da função hepática constitua uma medida importante para a deteção da lesão hepática durante o tratamento e para a redução provável da incidência de casos graves.

Dada a exposição estimada ao Esmya de aproximadamente 175 000 pacientes-ano, o número de casos de compromisso hepático grave subagudo que conduziram a transplantes de fígado com o Esmya é superior ao esperado (4 casos de transplante entre 175 000 pacientes-ano - um total de 7 casos com compromisso hepático grave entre 175 000 pacientes-ano; embora a causalidade seja incerta para alguns destes casos).

Embora não seja possível retirar conclusões sólidas de que estes casos foram causados pelo Esmya, os dados disponíveis suscitam sérias preocupações. Embora a magnitude e natureza (por exemplo, o padrão da hepatotoxicidade e o possível mecanismo de ação) do risco estejam a ser alvo de análise aprofundada, tendo em conta a gravidade do risco, o PRAC considerou que o supramencionado suscitou uma dúvida razoável que justifica a adoção de medidas provisórias até ser concluída a análise.

O PRAC teve em consideração o potencial risco de hepatotoxicidade do medicamento, juntamente com o facto de que o Esmya é um tratamento sintomático e não curativo, com o potencial de reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica. O PRAC teve em consideração a duração do tratamento com o Esmya, a cronologia da avaliação científica atual e os pacientes que estão atualmente em tratamento. Tendo em consideração todos estes fatores, a fim de recomendar a medida que seria a mais adequada, o PRAC concluiu que deveria ser limitada provisoriamente a utilização do medicamento a pacientes que estão atualmente em tratamento terapêutico. Relativamente aos pacientes em tratamento intermitente, a utilização do medicamento não deve ser repetida em pacientes que terminaram um período de tratamento anterior. Para além disso, no caso de pacientes atualmente em tratamento, deve ser realizado um controlo dos níveis das transaminases séricas pelo menos mensalmente e de

forma imediata em caso de incidência de sinais e sintomas de lesão hepática. Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de lesões hepáticas devem contactar imediatamente um profissional de saúde. Também é necessário realizar um controlo hepático até quatro semanas após a descontinuação do tratamento. Os profissionais de saúde devem ser informados sobre os casos de lesão hepática e de insuficiência hepática relatados com a utilização do Esmya na experiência pós-comercialização no mercado. O limiar da elevação das transaminases em pacientes não incluído em ensaios clínicos, que corresponde a duas vezes o limite superior normal, deve ser considerado o limiar no qual é recomendada a descontinuação do tratamento. Os pacientes que ultrapassarem este limiar devem ser monitorizados atentamente após a descontinuação do tratamento.

As medidas provisórias acima mencionadas devem ser refletidas nos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo na Informação do Medicamento do Esmya, e comunicadas aos profissionais de saúde através das comunicações dirigidas aos profissionais de saúde. A adequação destas medidas provisórias irá ser analisada como parte do artigo 20.º corrente.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos ao Esmya (acetato de ulipristal), em particular no que diz respeito à necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.
- Durante a análise em curso dos dados em matéria de segurança e eficácia relativamente ao risco geral de lesão hepática com o Esmya, o PRAC analisou todos os dados atualmente disponíveis de contextos de pós-comercialização no mercado e de ensaios clínicos, bem como as respostas fornecidas pelo titular da autorização de introdução no mercado relativamente a casos de lesão hepática grave relatados com o Esmya.
- O PRAC verificou que, relativamente ao Esmya, foram relatados quatro casos de insuficiência hepática aguda que conduziram a transplantes de fígado, incluindo um caso com resultado fatal. O PRAC concluiu que a utilização do Esmya poderia potencialmente ser associada ao risco de lesão hepática grave. Tendo em conta a gravidade dos casos, o PRAC considerou que são agora necessárias medidas provisórias para minimizar este risco e proteger os pacientes enquanto decorre a análise e é realizada uma avaliação aprofundada de todos os dados disponíveis relativos ao risco-benefício do Esmya.
- O PRAC recomenda que não deve ser aplicado o tratamento com o medicamento a novos pacientes enquanto decorre a análise. As medidas provisórias propostas pelo PRAC também incluem a limitação da utilização do medicamento em doentes que estão atualmente em tratamento terapêutico. Relativamente aos pacientes em tratamento intermitente, a utilização do medicamento deve ser descontinuada em pacientes que terminaram um período de tratamento anterior.
- O PRAC recomendou o controlo da função hepática pelo menos mensalmente em pacientes em tratamento, bem como até quatro semanas após a descontinuação do tratamento. Estas investigações devem ocorrer imediatamente caso um paciente demonstre sinais ou sintomas compatíveis com lesão hepática. Os pacientes que desenvolvem níveis de transaminases > 2 vezes o nível superior normal durante o tratamento com o Esmya devem interromper o tratamento e ser monitorizados atentamente.

- Para além disso, o PRAC recomendou a distribuição de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para informar estes profissionais sobre as medidas de precaução enquanto aguardam o resultado da análise completa do Esmya.

Tendo em conta o anteriormente referido, o Comité considera que a relação risco-benefício do Esmya permanece favorável, sob reserva das medidas provisórias acordadas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado do Esmya.

Esta recomendação não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.