

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

De la acordarea autorizației de punere pe piață pentru Esmya au fost raportate patru cazuri de afectare hepatică gravă care a dus la transplant hepatic. În plus, au mai fost raportate alte câteva cazuri de insuficiență hepatică asociată cu utilizarea medicamentului. Având în vedere expunerea estimată la Esmya de aproximativ 175 000 de pacienți-ani, numărul de cazuri de insuficiență hepatică severă subacută care a dus la transplant hepatic asociate cu Esmya pare a fi mai mare decât se aștepta, deși incidența de fond a afectării hepatice induse de acest medicament este incertă. În prezent, nu este inclusă nicio informație privind evenimentele hepatice în informațiile referitoare la produs pentru Esmya. Recunoscând incertitudinea privind incidența de fond și informațiile din cazurile raportate, gravitatea cazurilor raportate ridică motive de îngrijorare. Trei dintre cele patru cazuri de afectare hepatică gravă au fost raportate autorităților competente înainte de noiembrie 2017. Posibila relație de cauzalitate dintre Esmya și insuficiența hepatică acută a acestor trei cazuri a justificat 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.

La 30 ianuarie 2018 a fost raportat un al patrulea caz de insuficiență hepatică care a dus la transplant. Luând în considerare acest nou caz și totalitatea cazurilor raportate, PRAC a efectuat o analiză preliminară și o evaluare a tuturor datelor disponibile pentru a determina dacă sunt necesare măsuri provizorii cât timp problema continuă să fie analizată. Analiza preliminară s-a încheiat la 8 februarie 2018. Recomandările actuale se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru Esmya, pe baza datelor preliminare disponibile în acest moment. Aceste măsuri provizorii nu aduc atingere rezultatului procedurii de evaluare aflate în curs în temeiul articolului 20.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

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

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. Indicația terapeutică pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte aflate la vârsta fertilă s-a bazat pe rezultatele 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. La pacientele care suferă de sângerări menstruale abundente asociate fibroamelor uterine, ciclurile de tratament repetat cu ulipristal acetat, cu o durată de 3 luni, oferă o alternativă medicală la intervenția chirurgicală și au potențialul de a reduce necesitatea intervenției chirurgicale.

PRAC a evaluat toate datele disponibile în prezent după punerea pe piață și din studiile clinice, precum și răspunsurile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind cazurile de afectare hepatică gravă raportate în asociere cu Esmya. În plus, a fost efectuată o evaluare preliminară a unui

caz recent raportat de transplant hepatic cu evoluție letală. De asemenea, PRAC a evaluat informațiile privind monitorizarea ulterioară a acestui caz, precum și informațiile suplimentare prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în cursul evaluării.

Nu a fost identificat niciun semnal de toxicitate hepatică în timpul evaluării studiilor non-clinice sau al studiilor clinice privind inducerea toxicității hepatice de către Esmya. Absența constatărilor din studiile clinice trebuie interpretată cu prudență, deoarece valorile anormale ale ALT/AST au reprezentat un criteriu de excludere conform protocoalelor.

După punerea pe piață, la pacientele expuse la Esmya au fost raportate în total patru cazuri de insuficiență hepatică acută care a dus la transplant hepatic, inclusiv unul cu evoluție letală. În plus, au fost raportate mai multe cazuri de afectare hepatică la pacientele care utilizează Esmya. Având în vedere datele disponibile limitate, nu poate fi evaluat cu precizie în acest moment impactul noilor rezultate privind siguranța în indicațiile autorizate în prezent pentru Esmya. Este necesară o evaluare aprofundată pentru a se stabili cu certitudine factorii care este posibil să fi cauzat afectările hepatice grave raportate. Prin urmare, este prea devreme să se concluzioneze că riscul de hepatotoxicitate este asociat cu utilizarea Esmya în toate cazurile. Cu toate acestea, există câteva cazuri de afectare hepatică gravă în care nu a fost identificată nicio altă explicație evidentă, în pofida incertitudinii legate de existența unor posibile confuzii. Printre acestea, există cazuri de evoluție pozitivă la întreruperea administrării. În plus, PRAC consideră că implicarea Esmya în cel puțin două din cele patru cazuri de transplant raportate și în alte două cazuri suplimentare mai puțin grave este cel puțin plauzibilă. Cu toate acestea, evaluarea cazurilor raportate cumulativ ulterior punerii pe piață nu permite formularea unei concluzii ferme în acest stadiu. Deși nu este clar în acest stadiu dacă monitorizarea transaminazelor ar preveni neapărat apariția altor cazuri grave, monitorizarea funcției hepatice este de așteptat să fie o măsură importantă în detectarea afectării hepatice în timpul tratamentului și este posibil să reducă incidența cazurilor grave.

Având în vedere expunerea estimată la Esmya de aproximativ 175 000 de pacienți-ani, numărul de cazuri de insuficiență hepatică severă subacută care duce la transplant hepatic în asociere cu Esmya este mai mare decât se aștepta (4 cazuri de transplant la 175 000 de pacienți-ani – un număr total de 7 cazuri de insuficiență hepatică gravă la 175 000 de pacienți-ani, deși cauzalitatea este incertă în unele dintre aceste cazuri).

Deși nu se poate concluziona ferm că aceste cazuri au fost provocate de Esmya, datele disponibile ridică motive serioase de îngrijorare. Cu toate că amploarea și natura riscului (de exemplu, modelul de hepatotoxicitate și posibilul mecanism de acțiune) sunt analizate în mod aprofundat, având în vedere gravitatea riscului, PRAC a considerat că cele menționate anterior ridică suspiciuni întemeiate care justifică adoptarea, între timp, a unor măsuri provizorii.

PRAC a luat în considerare riscul potențial de hepatotoxicitate al medicamentului, împreună cu faptul că Esmya este un tratament simptomatic și nu curativ, care are potențialul de a reduce necesitatea intervenției chirurgicale. PRAC a luat în considerare durata tratamentului cu Esmya, termenele evaluării științifice actuale și pacientele aflate în prezent sub tratament. Având în vedere toți acești factori, pentru a recomanda măsura care ar fi cea mai proporțională, PRAC a hotărât să limiteze provizoriu utilizarea medicamentului la pacientele care se află în prezent sub tratament terapeutic. În ceea ce privește pacientele aflate sub tratament intermitent, utilizarea medicamentului nu trebuie repetată în cazul celor care au finalizat un ciclu de tratament anterior. În plus, în cazul pacientelor aflate în prezent sub tratament, nivelurile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puțin lunar și imediat în cazul incidenței semnelor și simptomelor de afectare hepatică. Pacientele care prezintă semne și simptome sugestive de afectare hepatică trebuie să se adreseze imediat unui profesionist în domeniul sănătății. Funcția hepatică trebuie monitorizată, de asemenea, timp de până la patru săptămâni după întreruperea tratamentului. Profesiștii în domeniul sănătății (HCP) trebuie informați

cu privire la cazurile de afectare hepatică și de insuficiență hepatică raportate în asociere cu utilizarea Esmya în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Pragul de creștere a transaminazelor pentru pacientele neincluse în studiile clinice, care este de două ori limita superioară a valorilor normale, trebuie considerat drept pragul la care se recomandă întreruperea tratamentului. Pacientele care depășesc acest prag trebuie monitorizate cu atenție după întreruperea tratamentului.

Măsurile provizorii menționate mai sus trebuie să se reflecte în condițiile autorizației de punere pe piață, inclusiv în informațiile referitoare la produs pentru Esmya și trebuie comunicate profesioniștilor în domeniul sănătății (HCP) printr-o comunicare DHPC. Caracterul adecvat al acestor măsuri provizorii va fi evaluat în cadrul procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigență pentru Esmya (ulipristal acetat), în special având în vedere necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- În timpul evaluării în curs a datelor privind siguranța și eficacitatea în legătură cu riscul general de afectare hepatică asociat cu Esmya, PRAC a examinat toate datele disponibile în prezent după punerea pe piață și din studiile clinice, precum și informațiile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu cazurile de afectare hepatică gravă raportată în asociere cu Esmya.
- PRAC a luat notă de faptul că au fost raportate patru cazuri de insuficiență hepatică acută care a dus la transplant hepatic, inclusiv unul care cu evoluție letală, asociate cu Esmya. PRAC a concluzionat că utilizarea Esmya ar putea fi asociată cu un risc de afectare hepatică gravă. Având în vedere gravitatea cazurilor, PRAC a considerat că, în prezent, sunt necesare măsuri provizorii pentru a minimiza acest risc și pentru a proteja pacientele, cât timp evaluarea este în curs și se realizează o evaluare aprofundată a tuturor datelor disponibile privind raportul beneficiu-risc pentru Esmya.
- PRAC recomandă ca nicio pacientă nouă să nu mai fie tratată cu acest medicament cât timp evaluarea este în curs. Măsurile provizorii propuse de PRAC includ, de asemenea, limitarea utilizării medicamentului la pacientele care se află în prezent sub tratament terapeutic. În ceea ce privește pacientele aflate sub tratament intermitent, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă în cazul celor care au finalizat un ciclu de tratament anterior.
- PRAC a recomandat monitorizarea funcției hepatice cel puțin lunar la pacientele aflate sub tratament, precum și timp de până la patru săptămâni după întreruperea tratamentului. Aceste investigații trebuie să aibă loc imediat în cazul în care o pacientă prezintă semne sau simptome compatibile cu afectarea hepatică. Pacientele la care, în timpul tratamentului cu Esmya, se observă niveluri ale transaminazelor de 2 ori mai mari decât nivelul superior al valorilor normale trebuie să înceteze tratamentul și trebuie să fie monitorizate atent.
- În plus, PRAC a recomandat transmiterea unei comunicări către profesioniștii în domeniul sănătății pentru a îi informa cu privire la măsurile de precauție, în așteptarea rezultatului evaluării complete a Esmya.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Esmya rămâne favorabil, sub rezerva măsurilor provizorii aprobate.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru Esmya.

Această recomandare nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.