

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

El acetato de ulipristal 5 mg (Esmya) se autorizó por primera vez en todos los Estados miembros de la UE y del EEE el 23 de febrero de 2012 mediante un procedimiento centralizado. Desde 2019, se han autorizado medicamentos genéricos con acetato de ulipristal 5 mg mediante procedimientos nacionales en varios países de la UE con diversos nombres comerciales. La exposición posterior a la comercialización de acetato de ulipristal 5 mg se estimó en 960 414 pacientes, de forma acumulada hasta el 29 de febrero de 2020.

El acetato de ulipristal obtuvo la autorización de comercialización de la UE inicialmente para el tratamiento preoperatorio de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil con un ciclo de tratamiento con una duración limitada de 3 meses debido a la ausencia de datos de seguridad a largo plazo para un período superior a 3 meses. Cuando se dispuso de datos a largo plazo, se autorizó una segunda indicación en 2015 para permitir ciclos de tratamiento intermitente repetidos en mujeres en las que no estaba prevista la cirugía.

En mayo de 2018, el PRAC finalizó una revisión de la relación beneficio-riesgo de Esmya en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, iniciada debido a la notificación de tres casos de lesión hepática grave que necesitaron un trasplante de hígado. Durante esta revisión, se notificó un caso adicional de insuficiencia hepática aguda asociada con el uso de acetato de ulipristal 5 mg. Como resultado de la revisión, y tomando en consideración todos los datos disponibles, el PRAC recomendó un conjunto de medidas para minimizar el riesgo de lesión hepática grave asociada con acetato de ulipristal 5 mg, incluidas restricciones de las indicaciones. El CHMP aprobó las recomendaciones del PRAC en mayo de 2018. El acetato de ulipristal está autorizado actualmente en la UE/el EEE para las indicaciones siguientes:

- *un ciclo de tratamiento* preoperatorio de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.
- *tratamiento intermitente* de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil *que no sean candidatas a cirugía*.

En diciembre de 2019, la EMA fue informada de un nuevo caso de lesión hepática grave que necesitó un trasplante de hígado después de la exposición a acetato de ulipristal (5.º caso acumulado).

La gravedad de los casos notificados, la relación causal entre el acetato de ulipristal 5 mg y la insuficiencia hepática aguda, así como su frecuencia a pesar del cumplimiento de las medidas aplicadas para minimizar los riesgos se consideraron una reserva importante que exigía una investigación en profundidad del impacto en la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal y una consideración adicional de la eficacia de las medidas aplicadas para minimizar los riesgos.

El 5 de marzo de 2020, la Comisión Europea (CE) inició un procedimiento en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó a la Agencia que evaluara las reservas anteriores y su impacto en la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal 5 mg y que emitiera un dictamen sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse su autorización de comercialización. La CE también solicitó que la Agencia emitiera su dictamen sobre si eran necesarias medidas provisionales.

El 12 de marzo de 2020, después de revisar los datos disponibles y, en concreto, del 5.º caso acumulado de lesión hepática grave que necesitó un trasplante de hígado, el PRAC recomendó, como medida temporal, la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg hasta que se tomara una decisión definitiva.

El 3 de septiembre de 2020, el PRAC adoptó una recomendación de revocar la autorización de comercialización de los productos afectados que fue estudiada por el CHMP, conforme al artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La eficacia del acetato de ulipristal 5 mg en el tratamiento de los síntomas de los miomas uterinos se demostró en el momento de la autorización de comercialización inicial de Esmya. Los beneficios clínicos del tratamiento preoperatorio se pueden considerar limitados ya que se reduce a un ciclo de tratamiento antes de la intervención quirúrgica y hay otras alternativas de tratamiento a corto plazo disponibles. Los beneficios del acetato de ulipristal se consideran mayores en la indicación de tratamiento intermitente, por ejemplo, para pacientes que no sean candidatas a cirugía, ya que las alternativas de tratamiento para estas pacientes son limitadas. Las pacientes no candidatas a cirugía pueden ser mujeres que, por varios motivos, presenten un riesgo quirúrgico, por ejemplo, por ser obesas, padecer una enfermedad concomitante, recibir tratamiento con determinados medicamentos o por querer preservar la fertilidad. Por consiguiente, el acetato de ulipristal 5 mg puede ofrecer beneficios clínicamente significativos para las mujeres que no son candidatas a cirugía, cuya salud y calidad de vida se ven afectadas por los síntomas de los miomas uterinos, en particular, hemorragias intensas.

El riesgo de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) asociado con el uso de acetato de ulipristal 5 mg se ha revisado exhaustivamente en la revisión previa de Esmya conforme al artículo 20. Como resultado de esta revisión, se estableció «insuficiencia hepática» como reacción adversa al fármaco y la DILI como un riesgo identificado importante para el acetato de ulipristal, se limitaron ambas indicaciones autorizadas y se aplicaron varias medidas de minimización de riesgos. Asimismo, se solicitó al TAC de Esmya que realizara varios estudios que incluyeran el mecanismo del acetato de ulipristal asociado con la lesión hepática para caracterizar este riesgo con mayor detalle. Sin embargo, estos estudios no han servido para desvelar el mecanismo de la lesión hepática asociada con acetato de ulipristal 5 mg y, según las pruebas disponibles, la hepatotoxicidad asociada al acetato de ulipristal 5 mg se considera que es de carácter idiosincrático, por lo que es difícil identificar a pacientes propensas que puedan presentar un mayor riesgo.

Desde la revisión anterior, Gedeon Richter apuntó que la exposición de las pacientes a Esmya había registrado una disminución significativa (más del 50 %). Entre el 1 de marzo de 2018 y el 29 de febrero de 2020, se comunicaron 476 nuevos casos dentro de la SMQ de trastornos hepáticos (acontecimientos graves y no graves); de estos, 97 casos fueron graves con 7 casos en los que se dispuso de información suficiente o parcialmente suficiente para la evaluación de la causalidad, incluido un caso de lesión hepática grave con necesidad de trasplante hepático (5.º caso acumulado). Para este caso no se identificaron variables de confusión y se descartaron otras etiologías plausibles; por consiguiente, la causalidad entre el acetato de ulipristal y la hepatitis aguda que produjo insuficiencia hepática aguda y necesitó un trasplante de hígado se determinó como probable/muy probable, es decir, con un grado de certeza considerablemente elevado.

También se destaca que no se pudo evitar la progresión en el desarrollo de una insuficiencia hepática que necesitó un trasplante de hígado. Por tanto, este caso confirma que las recomendaciones para la vigilancia hepática incluidas en la información sobre el producto además de la consulta anterior no fueron capaces de prevenir las lesiones hepáticas graves que necesitaron un trasplante de hígado en todas las pacientes.

En el contexto de esta revisión, se solicitó a los TAC que debatieran la necesidad y practicabilidad de cualquier medida adicional de minimización de riesgos para mitigar el riesgo de toxicidad hepática grave, incluidos cambios en la información del producto, así como propuestas para monitorizar su eficacia.

Para minimizar aún más el riesgo, se propuso al TAC del producto originador Esmya que retirara la indicación para el tratamiento preoperatorio, indicando que el tratamiento preoperatorio podía

sustituirse por el uso a corto plazo de un agonista de GnRH. Según lo indicado por algunos expertos consultados en el contexto de esta revisión, la reducción del volumen de los miomas mediante acetato de ulipristal 5 mg no se considera muy elevada, por lo que el uso de este producto en el contexto preoperatorio no tiene un impacto profundo en el éxito de la cirugía. La mayoría de expertos también señalaron que existen alternativas para esta indicación en la fase preoperatoria. En vista de lo anterior y teniendo en cuenta el riesgo de lesión hepática grave con necesidad de trasplante hepático con acetato de ulipristal 5 mg, la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal 5 mg en el tratamiento preoperatorio de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos se considera desfavorable para esta indicación, por lo que esta debería eliminarse.

Para minimizar aún más el riesgo, el TAC de Esmya también propuso una limitación de la población diana para la indicación intermitente para las pacientes *no candidatas a histerectomía*. No obstante, se plantearon reservas en torno a la definición de este subconjunto de pacientes. A partir de los debates en el grupo de expertos reunido en el contexto de esta revisión, se hizo evidente que la descripción/definición propuesta de este subconjunto de pacientes parece muy amplia (por ejemplo, mujeres con contraindicaciones médicas aparentes para la cirugía, mujeres en las que han fracasado otras opciones de tratamiento, mujeres que desean preservar la fertilidad y mujeres que no desean someterse a cirugía). En función de la interpretación en la práctica clínica de «pacientes que no desean someterse a cirugía» o «pacientes no aptas para la cirugía/histerectomía», esta indicación puede aplicarse a muchas pacientes, por lo que la limitación de la indicación a «pacientes no candidatas a cirugía/histerectomía» no es sólida como medida de minimización de riesgos. Los expertos también reconocieron que actualmente se carece de datos sobre los beneficios del acetato de ulipristal 5 mg más allá del alivio de los síntomas, por ejemplo, para evitar la cirugía/histerectomía a largo plazo.

Los expertos consultados durante la revisión recomendaron que se informe de forma suficiente a las pacientes sobre los beneficios y los riesgos del acetato de ulipristal (el más importante es el riesgo de lesión hepática) y subrayaron la importancia de situar estos beneficios y riesgos en el contexto de los beneficios y riesgos de todas las demás opciones disponibles. El PRAC consideró las reflexiones de los expertos, que consideran que las alternativas al tratamiento quirúrgico para tratar los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos no están exentas de riesgos. Sin embargo, el PRAC consideró que hacer una comparación equitativa entre los tratamientos quirúrgicos y farmacológicos era complicado, ya que tendría que incluir diferentes tipos de resultados a corto y largo plazo para la salud de cualquiera de los tratamientos, preferiblemente basados en estudios comparativos. El tratamiento quirúrgico puede producir la cura inmediata pero, en casos raros, puede entrañar un riesgo de secuelas a corto o largo plazo, mientras que los tratamientos farmacológicos principalmente producen el alivio de los síntomas pero, en casos raros, pueden producir efectos adversos graves. Gedeon Richter, el TAC de Esmya, también reconoció que debe considerarse la practicabilidad de garantizar que todas las pacientes tengan las mismas oportunidades de tomar una decisión informada, incluida la facilitación de información adecuada por el médico responsable del tratamiento en relación con los riesgos de las opciones de tratamiento y sus consecuencias pertinentes y que, según las herramientas y los canales de comunicación disponibles, podían identificarse limitaciones significativas.

El PRAC consideró que los cambios propuestos en las indicaciones (por ejemplo, eliminación de la indicación preoperatoria y limitación de la indicación intermitente a no candidatas a cirugía/histerectomía) podrían reducir el número de pacientes expuestas a acetato de ulipristal 5 mg. Sin embargo, según reconoció el TAC de Esmya, el grupo de pacientes para las que es adecuado el tratamiento no se puede definir bien científicamente, por lo que la decisión de un tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg es bastante subjetiva. Asimismo, en vista del carácter idiosincrático del riesgo y la dificultad para predecir su ocurrencia (por ejemplo, identificación de los factores de riesgo pertinentes), el PRAC consideró que el riesgo de lesión hepática grave no se reduciría suficientemente en las pacientes todavía expuestas. Los expertos consultados tampoco pudieron identificar una población en la que el riesgo pudiera predecirse y, por consiguiente, prevenirse. El PRAC también

señaló las limitaciones de practicabilidad para garantizar que se facilite suficiente información a todas las pacientes para una decisión informada y consideró que no se pueden aplicar medidas de minimización de riesgos adicionales que prevengan el riesgo de lesiones hepáticas graves. En vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal 5 mg era desfavorable como tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos.

En vista de la gravedad y el carácter idiosincrático del riesgo de lesión hepática grave, la aparición de insuficiencia hepática a pesar de las medidas de minimización de riesgos aplicadas, de que no se identificaron medidas de riesgo adicionales para prevenir y reducir el riesgo ni una subpoblación en la que la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal 5 mg pudiera ser positiva, el PRAC concluyó que este riesgo supera los beneficios del acetato de ulipristal 5 mg en todas sus indicaciones. Dado que ninguna condición, si se cumpliera en el futuro, podría demostrar una relación beneficio-riesgo positiva para estos productos, el PRAC recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg.

Medicamento con autorización anulada

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE como resultado de la evaluación de los datos de actividades de farmacovigilancia, para los medicamentos que contienen acetato de ulipristal 5 mg;
- El PRAC revisó la información disponible para el Comité sobre el acetato de ulipristal 5 mg y el riesgo de lesión hepática grave, incluidos los datos facilitados por los titulares de la autorización de comercialización de acetato de ulipristal 5 mg por escrito y en explicaciones orales y el resultado de la consulta con el grupo especial de expertos reunido en el contexto de este procedimiento;
- El PRAC revisó todos los casos de lesión hepática grave notificados en mujeres tratadas con acetato de ulipristal 5 mg para el tratamiento de los síntomas de los miomas uterinos, incluido un nuevo caso de lesión hepática grave que necesitó un trasplante de hígado (5.º caso acumulado) notificado, aunque se siguieron las medidas de minimización de riesgos acordadas como resultado de la consulta previa conforme al artículo 20. El PRAC concluyó que la asociación causal del acetato de ulipristal 5 mg con una lesión hepática grave era probable/muy probable y señaló que no se puede evitar una progresión del desarrollo de insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático.
- El PRAC debatió propuestas de minimización de riesgos adicionales y no pudo identificar medidas adicionales que garantizaran la minimización eficaz de los riesgos a un nivel aceptable. En vista de la gravedad y el carácter idiosincrático del riesgo, el PRAC concluyó que este riesgo supera los beneficios del acetato de ulipristal 5 mg en el tratamiento de los síntomas de miomas uterinos. No se pudo identificar ningún subgrupo de pacientes en que los beneficios de acetato de ulipristal 5 mg superasen los riesgos;
- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición cuyo cumplimiento permitiera demostrar una relación beneficio-riesgo favorable de los medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg.

El Comité, como consecuencia, considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg para el tratamiento de los síntomas de miomas uterinos no es favorable y recomienda, en virtud del artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg.

Explicación detallada del CHMP sobre los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CHMP consideró la recomendación del PRAC y la información adicional facilitada por los TAC, así como el resultado de la consulta con el grupo especial de expertos reunido en el contexto de este procedimiento. Basándose en estos datos, el CHMP se mostró en desacuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Puntos de divergencia entre la recomendación del PRAC y los fundamentos científicos para el dictamen del CHMP

Aspectos de seguridad

El riesgo de lesión hepática grave con acetato de ulipristal 5 mg se evaluó en el contexto de la revisión conforme al artículo 20 de Esmya en 2018 y el PRAC y el CHMP concluyeron que el medicamento puede presentar un riesgo de lesión hepática grave. Aunque la incertidumbre en torno a la causalidad persistió, el PRAC y el CHMP reconocieron el desenlace muy grave de los casos notificados de lesión hepática y se aplicó un conjunto de medidas de minimización de riesgos para Esmya, incluida una restricción de la indicación, la introducción de una contraindicación en pacientes con un trastorno hepático subyacente, una recomendación de realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento y la aplicación de material educativo, incluida una tarjeta de información del paciente en cada envase de acetato de ulipristal 5 mg para informar suficientemente a las pacientes sobre los posibles riesgos de lesión hepática. Una vez comunicado claramente el riesgo a las pacientes y a los profesionales sanitarios, se esperaba que si se hubieran producido más casos de lesión hepática grave con necesidad de trasplante hepático, estos se notificarían oportunamente.

Una evaluación de la eficacia de las medidas de minimización de riesgos tomadas en 2018 indicó que la limitación de la población mediante la restricción de las dos indicaciones había producido una gran disminución del número de pacientes tratadas hasta aproximadamente el 25-30 % de la proporción de pacientes antes de la consulta conforme al artículo 20 de 2108. El CHMP señaló que la tasa de notificación de lesiones hepáticas graves que necesitaron un trasplante de hígado de 0,52/100 000 basada en 4/765 000 pacientes expuestas a acetato de ulipristal 5 mg antes del procedimiento previo conforme al artículo 20 y 0,51/100 000 basada en 1/194 614 pacientes expuestas a acetato de ulipristal 5 mg desde el procedimiento previo conforme al artículo 20, se mantuvo idéntica. También se indicó que estas incidencias están en consonancia con una incidencia previa conservadora de muerte/trasplante hepático de 0,55 casos por cada 100 000 habitantes descrita por Ibáñez en 2002¹.

El CHMP también señaló que los resultados de un número limitado de pacientes con resultados elevados de pruebas de función hepática durante el uso de acetato de ulipristal 5 mg mostraron una mejora o normalización de los valores más elevados de la prueba de función hepática tras la interrupción de ulipristal. Aunque estos datos son limitados, sugieren que la realización de pruebas de la función hepática es útil en la prevención de la progresión de los daños hepáticos. Sin embargo, el CHMP reconoció que el 5.º caso de lesión hepática grave notificado en diciembre de 2019 presentaba una relación causal probable/muy probable con el acetato de ulipristal 5 mg y que este caso se produjo a pesar de las medidas de minimización de riesgos aplicadas y que no se podía evitar una progresión en el desarrollo de insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático.

¹ Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002 Nov;37(5):592-600.

Aspectos de eficacia

- Tratamiento preoperatorio de síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos

Al final de un ciclo de tratamiento (3 meses), el 73,4 % y el 75,3 %, respectivamente, de las pacientes en dos estudios de fase III diferentes notificaron amenorrea y la mediana del volumen de los miomas se había reducido en comparación con el valor inicial en un 21,2 % y un 35,6 %, respectivamente.

La reducción del tamaño de los miomas, que puede facilitar la cirugía, así como la reducción de la pérdida de sangre y la anemia, que mejorarán la salud general de la paciente, se consideran clínicamente relevantes. Sin embargo, los beneficios clínicos del tratamiento preoperatorio se consideran limitados y existe otra alternativa de tratamiento preoperatorio a corto plazo, un agonista de GnRH.

- Tratamiento intermitente de síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos

Al final del cuarto ciclo de tratamiento, correspondiente aproximadamente a dos años de tratamiento (4 ciclos de 3 meses con ciclos de retratamiento iniciados en la primera semana de la segunda menstruación después de completar el ciclo de tratamiento anterior), el 69,6 % de las pacientes notificaron amenorrea y la reducción mediana del volumen del mioma respecto al valor inicial fue del 71,8 % en un estudio de fase III.

Los beneficios del acetato de ulipristal 5 mg se consideran máximos en la indicación de tratamiento intermitente, es decir, para pacientes cuya salud y calidad de vida se ven afectadas por los síntomas de los miomas uterinos, en particular, hemorragias intensas, pero que no son aptas para la cirugía, ya que para estas pacientes que requieren un tratamiento más largo no hay otras alternativas de tratamiento farmacológico evidentes. Las pacientes no aptas para la cirugía pueden incluir mujeres que, por varios motivos, presenten un riesgo quirúrgico, como obesidad, mujeres con un mayor riesgo de trombosis venosa, con una enfermedad concomitante o que reciban medicamentos concomitantes. Asimismo, la cirugía puede no ser adecuada para mujeres que deseen conservar la posibilidad de quedarse embarazadas.

Relación beneficio-riesgo

El CHMP señaló que el 5.º caso de lesión hepática grave notificada con acetato de ulipristal 5 mg presenta una relación causal probable/muy probable con el acetato de ulipristal 5 mg y reconoció que este caso se produjo a pesar de las medidas de minimización de riesgos aplicadas y que no se podía evitar una progresión en el desarrollo de una insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático. Sin embargo, el CHMP señaló que la incidencia de lesión hepática grave con necesidad de trasplante hepático con acetato de ulipristal 5 mg está en consonancia con una incidencia previa conservadora de muerte/trasplante de hígado.

El CHMP consideró asimismo la propuesta del TAC de Esmya de retirar la indicación de tratamiento preoperatorio para limitar la exposición al acetato de ulipristal y minimizar así el riesgo. La indicación de un ciclo de tratamiento preoperatorio refleja una situación en la que está prevista la cirugía; sin embargo, la reducción del tamaño de los miomas y la disminución de la pérdida de sangre y la anemia tienen importancia clínica. No obstante, el CHMP señaló que algunos expertos consultados en el contexto de esta revisión destacaron que la reducción del volumen de los miomas por medio del acetato de ulipristal 5 mg no se consideró muy elevada, por lo que el uso de este producto en el contexto preoperatorio no tuvo un impacto profundo en el éxito de la cirugía. El CHMP también señaló que todos los expertos destacaron que existen alternativas para esta indicación en la fase preoperatoria. En vista de lo anterior y teniendo en consideración el riesgo de lesión hepática grave con necesidad de trasplante hepático con acetato de ulipristal 5 mg, el CHMP acordó con el PRAC que el acetato de ulipristal 5 mg no se siga utilizando como tratamiento preoperatorio de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos y, por consiguiente, esta indicación debe eliminarse.

En CHMP señaló que el PRAC también consideraba que la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal 5 mg era desfavorable como tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos. Sin embargo, el CHMP opinaba que los beneficios del acetato de ulipristal 5 mg en la indicación de tratamiento intermitente seguían siendo pertinentes para un subgrupo de mujeres con síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos cuando las opciones de embolización de los miomas uterinos o del tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado, ya que para estas pacientes solo hay alternativas de tratamiento muy limitadas.

Los expertos consultados durante una reunión de un grupo especial de expertos acordaron que al considerar el acetato de ulipristal 5 mg como un tratamiento intermitente es muy importante tener en cuenta los riesgos relacionados con las opciones alternativas (histerectomía y los tratamientos quirúrgicos alternativos menos invasivos, como miomectomía abdominal o conversión intraoperatoria a histerectomía). Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta es que cada opción quirúrgica entraña su riesgo, por ejemplo, el índice de mortalidad después de una histerectomía se sitúa entre 1 de cada 500 y 1 de cada 3000, mientras que las complicaciones importantes, como hemorragia y perforación intestinal presentan una frecuencia de 1 de cada 100. La recurrencia de los miomas tras una miomectomía es frecuente y puede requerirse un tratamiento adicional (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2008). La miomectomía abdominal también presenta riesgos significativos en relación con la fertilidad, incluido un riesgo de entre el 3 % y el 4 % de conversión intraoperatoria a histerectomía y el desarrollo frecuente de adhesiones intrauterinas postoperatorias. Los índices de grandes complicaciones tras la embolización son similares a los que se producen tras la cirugía, pero la embolización se asocia con un mayor riesgo de complicaciones menores y la necesidad de una intervención quirúrgica adicional (generalmente histerectomía)².

El grupo de expertos indicó que también es importante tener en consideración la población de pacientes que no desea someterse a cirugía, como pacientes más jóvenes que al negarse a la histerectomía conservarían la posibilidad de quedarse embarazadas. En este contexto, la mayoría de los expertos consultados en el contexto de una reunión de un grupo especial de expertos destacaron la necesidad de disponer del acetato de ulipristal 5 mg como una opción para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos.

También se señaló que los expertos habían destacado la importancia de realizar un análisis detallado de los riesgos y una revisión exhaustiva de cada caso antes de tomar cualquier decisión sobre el tratamiento y que el asesoramiento de las pacientes debe ser el elemento fundamental de la toma de decisiones. El representante de las pacientes presente en la reunión compartió su opinión y destacó la importancia de la elección y la decisión informada de las personas, teniendo en consideración todas las opciones disponibles.

El CHMP acordó que la decisión sobre si la cirugía es la mejor opción, incluida la histerectomía, debe tomarse entre el médico responsable del tratamiento y la paciente en un contexto de toma de decisiones informadas. El CHMP también opinaba que, dado que los beneficios y los riesgos del acetato de ulipristal 5 mg y otras opciones de tratamiento se comunican suficientemente a los profesionales sanitarios y a los pacientes, el acetato de ulipristal 5 mg debe seguir estando disponible para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos para mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia cuando la embolización del mioma uterino o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado.

Para minimizar aún más los riesgos y mejorar la comunicación sobre los riesgos asociados con el acetato de ulipristal 5 mg, el CHMP recomendó que se actualizara la información sobre el producto para reflejar que, en algunos casos de lesión hepática, se requirió un trasplante de hígado. El CHMP también recomendó una actualización del material educativo, tanto para los prescriptores como para las pacientes, para aumentar la concienciación sobre el riesgo de lesión hepática grave y destacar la

² Stewart E. Uterine fibroids. N Engl J Med 2015; 372:1646-1655

necesidad de asesorar a los pacientes sobre el riesgo y los beneficios de las opciones de tratamiento disponibles para permitir que tomen una decisión informada.

Resumen de las nuevas medidas recomendadas

Modificaciones de la información sobre el producto

El CHMP consideró que las modificaciones de las secciones 4.1, 4.4 y 4.8 de la ficha técnica eran necesarias para minimizar el riesgo de lesión hepática grave asociada con el uso de acetato de ulipristal 5 mg.

La indicación se limitó al tratamiento intermitente de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de los miomas uterinos o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. La indicación de un ciclo de tratamiento preoperatorio se eliminó, ya que el acetato de ulipristal 5 mg no debe continuar utilizándose en esta indicación.

Asimismo, se modificaron la sección de advertencias y precauciones para el uso de la información sobre el producto (sección 4.4), así como la descripción de la reacción adversa de insuficiencia hepática en la sección 4.8 para reflejar que en algunos casos de lesión hepática e insuficiencia hepática notificados con acetato de ulipristal 5 mg se requirió trasplante hepático.

El prospecto se modificó en consecuencia.

Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC debería poner en funcionamiento un sistema de gestión de riesgos descrito en un plan de gestión de riesgos revisado con las modificaciones siguientes.

El CHMP consideró que la guía de prescripción para el médico existente debe modificarse para reflejar la indicación revisada, el hecho de que algunos casos de lesión hepática e insuficiencia hepática notificados con acetato de ulipristal 5 mg requirieron trasplante hepático y destacar que se desconoce la frecuencia de los factores de insuficiencia hepática y los factores de riesgo del paciente. Los prescriptores también deberían informar a las pacientes sobre el riesgo y los beneficios de las opciones de tratamiento disponibles para permitir que tomen una decisión informada.

También se consideró que debía modificarse la tarjeta de información para el paciente para aclarar que en un pequeño número de casos se requirió un trasplante hepático.

Comunicación directa a los profesionales sanitarios y plan de comunicación

El Comité adoptó la redacción de una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informar a los profesionales sanitarios sobre el resultado de esta revisión, incluida la indicación limitada para el acetato de ulipristal, facilitar información de referencia previa sobre el riesgo de lesión hepática grave y aconsejar a los profesionales sanitarios que informen a las pacientes sobre los posibles signos y síntomas de una lesión hepática, así como sobre el riesgo y los beneficios de todas las alternativas disponibles para permitir que puedan tomar una decisión informada. El Comité también acordó un plan de comunicación.

Fundamentos del dictamen del CHMP y las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El CHMP tuvo en consideración la recomendación del PRAC sobre el acetato de ulipristal 5 mg y todos los datos facilitados por los titulares de las autorizaciones de comercialización del acetato de ulipristal 5 mg;
- El CHMP señaló que la asociación causal del acetato de ulipristal 5 mg con el 5.º caso de lesión hepática grave que necesitó un trasplante de hígado se ha evaluado como probable/muy probable y reconoció que no se podía evitar la progresión en el desarrollo de la insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático, aunque se siguieron las medidas de minimización de riesgos acordadas como resultado de la consulta previa conforme al artículo 20.
- El CHMP acordó que el riesgo de lesión hepática grave supera los beneficios del acetato de ulipristal en forma de un ciclo de tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil y que esta indicación debe eliminarse, por lo tanto, de conformidad con los TAC;
- Sin embargo, el CHMP opinaba que la relación beneficio-riesgo del acetato de ulipristal en la indicación de tratamiento intermitente solo se considera que sigue siendo favorable en un subgrupo de mujeres con síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos que no han alcanzado la menopausia y para las cuales la embolización de los miomas uterinos o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado, siempre que los riesgos se comuniquen suficientemente a las pacientes y los prescriptores por escrito en la información sobre el producto y el material educativo para garantizar decisiones bien informadas sobre el tratamiento además de las medidas de minimización de riesgos ya aplicadas como resultado de la revisión anterior.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ulipristal 5 mg sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto y de las medidas de minimización de riesgos adicionales descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen acetato de ulipristal 5 mg.