

**ANNEXE IV**  
**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Conclusions scientifiques

L'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya) a été autorisé pour la première fois dans tous les pays de l'UE/EEE le 23 février 2012 par l'intermédiaire d'une procédure centralisée. Depuis 2019, les médicaments génériques à base d'acétate d'ulipristal 5 mg sont autorisés par l'intermédiaire des procédures nationales dans plusieurs pays de l'UE sous différents noms commerciaux. L'exposition après mise sur le marché de l'acétate d'ulipristal 5 mg a été estimée à 960 414 patientes au total jusqu'au 29 février 2020.

Une autorisation de mise sur le marché de l'UE a été initialement accordée à l'acétate d'ulipristal pour le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer, avec une durée de traitement limitée à 3 mois en raison de l'absence de données de sécurité à long terme pour une période supérieure à 3 mois. Lorsque des données à long terme sont devenues disponibles, une deuxième indication a été approuvée en 2015 pour permettre des traitements intermittents répétés chez les femmes chez lesquelles une intervention chirurgicale n'était pas envisagée.

En mai 2018, le PRAC a finalisé un réexamen du rapport bénéfice/risque d'Esmya au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, entamé à la suite du signalement de trois cas de lésions hépatiques graves ayant entraîné une greffe hépatique. Au cours de ce réexamen, un cas supplémentaire a été signalé concernant une insuffisance hépatique aiguë associée à l'utilisation de l'acétate d'ulipristal 5 mg. En conclusion de son réexamen, et en tenant compte de toutes les données disponibles, le PRAC a recommandé un ensemble de mesures visant à minimiser le risque de lésions hépatiques graves associées à l'acétate d'ulipristal 5 mg, y compris des restrictions des indications. Les recommandations du PRAC ont été approuvées par le CHMP en mai 2018. L'acétate d'ulipristal est actuellement approuvé dans l'UE/EEE pour les indications suivantes:

- *un cycle* de traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer;
- le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer, chez laquelle *la chirurgie n'est pas envisageable*.

En décembre 2019, l'EMA a été informée d'un nouveau cas de lésion hépatique grave donnant lieu à une greffe hépatique à la suite d'une exposition à l'acétate d'ulipristal (5<sup>e</sup> cas au total).

La gravité du cas signalé, la relation de cause à effet entre l'acétate d'ulipristal 5 mg et l'insuffisance hépatique aiguë, et sa survenue malgré le respect des mesures de minimisation des risques mises en œuvre ont été considérés comme une préoccupation majeure justifiant une enquête approfondie de l'incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal ainsi qu'un examen plus approfondi de l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en œuvre.

Le 5 mars 2020, la Commission européenne (CE) a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé à l'Agence d'évaluer les préoccupations susmentionnées et leur incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal 5 mg, et de rendre son avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché de l'acétate d'ulipristal 5 mg. De plus, la CE a demandé à l'Agence de donner son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires.

Le 12 mars 2020, après examen des données disponibles et plus particulièrement du 5<sup>e</sup> cas cumulé de lésions hépatiques graves entraînant une greffe hépatique, le PRAC a recommandé, à titre de mesure temporaire, la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments à base d'acétate d'ulipristal 5 mg jusqu'à ce qu'une décision définitive puisse être prise.

Le PRAC a adopté une recommandation le 3 septembre 2020 visant à retirer l'autorisation de mise sur le marché des produits concernés, qui a été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

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

L'efficacité de l'acétate d'ulipristal 5 mg dans le traitement des symptômes des fibromes utérins a été démontrée lors de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché d'Esmya. Les bénéfices cliniques du traitement préopératoire pourraient être considérés comme limités, dans la mesure où ce dernier se limite à un seul traitement avant l'intervention chirurgicale et où il existe d'autres alternatives de traitement à court terme. Les bénéfices de l'acétate d'ulipristal sont considérés comme les plus importants dans l'indication de traitement séquentiel, c'est-à-dire pour les patientes qui ne sont pas admissibles à la chirurgie, puisque pour ces patientes, les alternatives thérapeutiques sont limitées. Les femmes qui, pour diverses raisons, constituent un risque chirurgical, notamment pour cause d'obésité, de maladies concomitantes, de traitement par certains médicaments ou de volonté de préserver la fertilité, peuvent ne pas être admissibles à la chirurgie. Ainsi, l'acétate d'ulipristal 5 mg peut apporter des bénéfices cliniquement pertinents aux femmes chez lesquelles la chirurgie n'est pas envisageable et dont la santé et la qualité de vie sont affectées par les symptômes des fibromes utérins, notamment des saignements abondants.

Le risque de lésions hépatiques induites par les médicaments en association avec l'utilisation de l'acétate d'ulipristal 5 mg a été examiné de manière approfondie lors du précédent examen d'Esmya au titre de l'article 20. À l'issue de cet examen, l'*«insuffisance hépatique»* a été considérée comme un effet indésirable du médicament et les *«lésions hépatiques induites par les médicaments»* comme un risque important identifié pour l'acétate d'ulipristal, les deux indications approuvées ont été restreintes et plusieurs mesures de minimisation des risques ont été mises en œuvre. En outre, il a été demandé au TAMM d'Esmya de réaliser plusieurs études, portant notamment sur le mécanisme des lésions hépatiques associées à l'acétate d'ulipristal, afin de mieux caractériser ce risque. Toutefois, ces études n'ont pas contribué à élucider davantage le mécanisme des lésions hépatiques en association avec l'acétate d'ulipristal 5 mg et, sur la base des preuves disponibles, l'hépatotoxicité associée à l'acétate d'ulipristal est considérée comme étant de nature idiosyncrasique, ce qui rend difficile l'identification des patientes sensibles qui seraient exposées à un risque accru.

Depuis le précédent examen, Gedeon Richter a observé que l'exposition des patientes à Esmya avait enregistré une baisse significative (plus de 50 %). Entre le 1<sup>er</sup> mars 2018 et le 29 février 2020, 476 nouveaux cas ont été reçus dans le cadre des questions MedDRA normalisées (SMQ) des affections hépatiques (événements graves et non graves); parmi ceux-ci, 97 cas étaient graves et 7 cas contenaient des informations suffisantes/partiellement suffisantes pour l'évaluation de la causalité, dont un cas de lésion hépatique grave ayant entraîné une greffe hépatique (5<sup>e</sup> cas cumulé). Pour ce cas, aucun facteur aggravant n'a été identifié et d'autres étiologies plausibles ont été écartées; par conséquent, la relation de cause à effet entre l'acétate d'ulipristal et l'hépatite aiguë entraînant une insuffisance hépatique aiguë et une greffe hépatique a été évaluée comme probable/très probable, c'est-à-dire avec un degré de certitude considérablement plus élevé.

Il a également été observé qu'une progression dans l'évolution de l'insuffisance hépatique conduisant à la greffe hépatique ne pouvait pas être empêchée. Ce cas confirme donc que les recommandations relatives à la surveillance hépatique, telles qu'elles figurent dans les informations sur le produit depuis la procédure de saisine antérieure, n'ont pas permis d'éviter des lésions hépatiques graves entraînant une greffe hépatique chez toutes les patientes.

Dans le cadre de cet examen, il a été demandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de discuter de la nécessité et de la faisabilité de toute autre mesure de minimisation des risques visant à atténuer davantage le risque de toxicité hépatique grave, y compris des modifications des informations sur le produit, ainsi que des propositions visant à contrôler leur efficacité.

Afin de minimiser davantage le risque, le TAMM du produit d'origine Esmya a proposé de retirer l'indication pour le traitement préopératoire, indiquant que ce dernier pourrait être remplacé par l'utilisation d'un agoniste de la GnRH à court terme. Comme l'ont souligné certains experts consultés dans le cadre de cet examen, la réduction du volume des fibromes par l'acétate d'ulipristal 5 mg n'est pas considérée comme très élevée et, partant, l'utilisation de ce produit dans le cadre préopératoire n'a pas d'incidence profonde sur la réussite de la chirurgie. La plupart des experts ont également indiqué qu'il existe des alternatives pour cette indication au stade préopératoire. Au vu de ce qui précède et compte tenu du risque de lésions hépatiques graves entraînant une greffe hépatique avec l'acétate d'ulipristal 5 mg, le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal 5 mg dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins est considérée comme défavorable pour cette indication. Il convient donc de supprimer cette indication.

Pour minimiser davantage le risque, le TAMM d'Esmya a également proposé de limiter la population cible pour l'indication séquentielle aux patientes *chez lesquelles une hystérectomie n'est pas envisageable*. Toutefois, la définition de ce sous-ensemble de patientes a suscité quelques inquiétudes. Il ressort des discussions du groupe d'experts réuni dans le cadre de cet examen que la description/définition proposée pour ce sous-ensemble de patientes semble très vaste (par exemple, les femmes présentant des contre-indications médicales manifestes à la chirurgie, les femmes chez lesquelles d'autres options thérapeutiques n'ont pas fonctionné, les femmes souhaitant préserver leur fertilité et les femmes ne souhaitant pas subir d'intervention chirurgicale). Selon l'interprétation donnée dans la pratique clinique aux «patientes ne souhaitant pas subir d'intervention chirurgicale» ou aux «patientes pour lesquelles une intervention chirurgicale ou une hystérectomie n'est pas envisageable», cette indication peut s'appliquer à de nombreuses patientes, ce qui affaiblit la restriction de l'indication aux «patientes chez lesquelles une intervention chirurgicale ou une hystérectomie n'est pas envisageable» en tant que mesure de minimisation des risques. Les experts ont également admis que les données sur les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg, au-delà du soulagement des symptômes, c'est-à-dire éviter la chirurgie/hystérectomie à long terme, font actuellement défaut.

Les experts consultés lors de l'examen ont recommandé que les bénéfices et les risques de l'acétate d'ulipristal soient suffisamment communiqués aux patientes (surtout le risque de lésions hépatiques) et ont souligné l'importance de placer ces bénéfices et ces risques dans le contexte des bénéfices et des risques de toutes les autres options disponibles. Le PRAC a pris en compte les réflexions des experts selon lesquelles les alternatives de traitement chirurgical pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ne sont pas sans risque. Toutefois, le PRAC a estimé qu'il était difficile d'établir une comparaison équitable entre les traitements chirurgicaux et pharmacologiques, car il faudrait inclure différents types de résultats à court et à long termes sur la santé par l'un ou l'autre traitement, de préférence en se fondant sur des études comparatives. Le traitement chirurgical peut conduire à une guérison immédiate mais peut comporter, dans de rares cas, un risque de séquelles à court ou à long terme, tandis que les traitements pharmacologiques entraînent principalement un soulagement des symptômes mais, dans de rares cas, peuvent provoquer des effets indésirables graves. Gedeon Richter, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'Esmya, a également admis que la possibilité de garantir que toutes les patientes aient les mêmes chances de prendre une décision en connaissance de cause, ce qui inclut un partage approprié des informations par le médecin traitant concernant les risques des options thérapeutiques et leurs conséquences pertinentes, devrait être prise en considération, et que sur la base des outils et des canaux de communication disponibles, des limites importantes pourraient être identifiées.

Le PRAC a estimé que les modifications proposées des indications (à savoir la suppression de l'indication préopératoire et la restriction de l'indication séquentielle aux patientes *chez lesquelles une intervention chirurgicale ou une hystérectomie n'est pas envisageable*) pourraient réduire davantage le nombre des patientes exposées à l'acétate d'ulipristal 5 mg. Cependant, ainsi que l'admet le TAMM d'Esmya, le groupe de patientes pour lequel le traitement est adapté ne peut être scientifiquement bien défini, ce qui rendrait la décision d'un traitement par acétate d'ulipristal 5 mg plutôt subjective. En outre, compte tenu de la nature idiosyncrasique du risque et de la difficulté à en prévoir l'occurrence (par exemple en identifiant les facteurs de risque pertinents), le PRAC a estimé que le risque de lésions

hépatiques graves ne serait pas suffisamment réduit chez les personnes qui seraient encore exposées. Les experts consultés n'ont pas non plus été en mesure d'identifier une population chez laquelle le risque pourrait être prédit et donc évité. Le PRAC a également indiqué les limites de la faisabilité de garantir que des informations adéquates soient mises à la disposition de toutes les patientes pour leur permettre de prendre une décision éclairée et il a estimé qu'aucune autre mesure de minimisation des risques ne pourrait être mise en œuvre pour prévenir le risque de lésions hépatiques graves. Au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal 5 mg était défavorable en tant que traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins. Compte tenu de la gravité et de la nature idiosyncrasique du risque de lésions hépatiques graves, de la survenue d'une insuffisance hépatique malgré les mesures de minimisation des risques mises en œuvre, du fait qu'aucune autre mesure de prévention et de réduction du risque n'a été identifiée pas plus qu'une sous-population pour laquelle le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal 5 mg pourrait être positif, le PRAC a conclu que ce risque l'emporte sur les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg dans toutes ses indications. Comme aucune condition, si elle était remplie à l'avenir, ne permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque favorable pour ces produits, le PRAC a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments à base d'acétate d'ulipristal 5 mg.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance, pour les médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal 5 mg;
- le PRAC a examiné les informations dont dispose le comité sur l'acétate d'ulipristal 5 mg et le risque de lésions hépatiques graves, y compris les données fournies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de l'acétate d'ulipristal 5 mg par écrit et par le biais d'explications orales, ainsi que les résultats de la consultation du groupe d'experts ad hoc réuni dans le cadre de cette procédure;
- le PRAC a examiné tous les cas de lésions hépatiques graves signalés parmi les femmes traitées par l'acétate d'ulipristal 5 mg pour le traitement des symptômes des fibromes utérins, y compris un nouveau cas de lésion hépatique grave conduisant à une greffe hépatique (le 5<sup>e</sup> cas cumulé) signalé alors que les mesures de minimisation des risques convenues à la suite de la précédente saisine au titre de l'article 20 avaient été respectées. Le PRAC a conclu que l'association causale de l'acétate d'ulipristal 5 mg avec de graves lésions hépatiques était probable/très probable et a indiqué qu'une progression dans l'évolution de l'insuffisance hépatique conduisant à une greffe hépatique ne pouvait pas être empêchée;
- le PRAC a examiné d'autres propositions de minimisation des risques et n'a pu identifier aucune mesure supplémentaire capable de garantir une minimisation efficace du risque à un niveau acceptable. Compte tenu de la gravité et de la nature idiosyncrasique du risque, le PRAC a conclu que ce risque l'emportait sur les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg dans le traitement des symptômes des fibromes utérins. Aucun sous-groupe de patientes chez lesquelles les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg l'emporteraient sur les risques n'a pu être identifié;
- qui plus est, le PRAC n'a pu identifier aucune condition qui, si elle était satisfaite, permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque favorable pour les médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal 5 mg.

En conséquence, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'acétate d'ulipristal 5 mg pour le traitement des symptômes des fibromes utérins n'est pas favorable et recommande, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le retrait des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments à base d'acétate d'ulipristal 5 mg.

## **Explication détaillée par le CHMP des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Le CHMP a examiné la recommandation du PRAC et les informations complémentaires fournies par les TAMM ainsi que les résultats de la consultation du groupe d'experts ad hoc réuni dans le cadre de cette procédure. Sur la base de ces données, le CHMP n'a pas approuvé l'ensemble des conclusions du PRAC ni les motifs de la recommandation.

### ***Points de divergence par rapport à la recommandation du PRAC et justification scientifique de l'avis du CHMP***

#### Aspects liés à la sécurité

Le risque de lésions hépatiques graves associé à l'acétate d'ulipristal 5 mg a été évalué dans le contexte du réexamen d'Esmya au titre de l'article 20 en 2018 et il a été conclu par le PRAC et le CHMP que le produit pouvait comporter un risque de lésions hépatiques graves. Bien que des incertitudes subsistaient quant au lien de cause à effet, le PRAC et le CHMP ont admis les conséquences très graves des cas de lésions hépatiques signalés et un ensemble de mesures de minimisation des risques a été mis en œuvre pour Esmya, notamment une restriction de l'indication, l'introduction d'une contre-indication chez les patientes souffrant de troubles hépatiques sous-jacents, une recommandation d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement, et la mise en œuvre de matériel éducatif, notamment d'une carte à l'intention de la patiente dans chaque boîte d'acétate d'ulipristal 5 mg afin d'informer les patientes sur les possibles risques de lésions hépatiques. Le risque étant clairement communiqué aux patientes et aux professionnels de santé, on s'attendait à ce que si les cas de lésions hépatiques graves ayant entraîné une greffe hépatique avaient été plus nombreux, ils auraient alors été signalés.

Une évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques prises en 2018 a indiqué que la limitation de la population obtenue par la restriction des deux indications avait donné lieu à une forte diminution du nombre de patientes traitées à environ 25-30 % de la proportion de patientes enregistrée avant la procédure de saisine au titre de l'article 20 en 2018. Le CHMP a souligné que le taux de notification de lésions hépatiques graves entraînant une greffe hépatique, qui était de 0,52/100 000 sur la base de 4/765 000 patientes exposées à l'acétate d'ulipristal 5 mg avant la précédente procédure de saisine au titre de l'article 20, et qui est désormais de 0,51/100 000 sur la base de 1/194 614 patientes exposées à l'acétate d'ulipristal 5 mg depuis la précédente procédure de saisine au titre de l'article 20, était resté identique. Il a également été observé que ces incidences correspondent à une incidence de référence prudente de 0,55 cas de décès/greffe hépatique pour 100 000 habitants, telle que décrite par Ibáñez en 2002<sup>1</sup>.

Le CHMP a également souligné que les résultats obtenus chez un nombre limité de patientes présentant des résultats élevés au test de la fonction hépatique pendant l'utilisation de l'acétate d'ulipristal 5 mg ont montré une amélioration ou une normalisation des valeurs élevées au test de la fonction hépatique après l'arrêt de l'ulipristal. Bien que ces données soient limitées, elles suggèrent que la réalisation de tests de la fonction hépatique est utile dans la prévention de la progression des lésions hépatiques. Le CHMP a toutefois reconnu que le 5<sup>e</sup> cas de lésion hépatique grave signalé en décembre 2019 avait une relation de cause à effet probable/très probable avec l'acétate d'ulipristal 5 mg et que ce cas s'était produit malgré les mesures de minimisation des risques mises en place et qu'une progression dans l'évolution de l'insuffisance hépatique conduisant à une greffe hépatique ne pouvait pas être empêchée.

<sup>1</sup> 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.

## Aspects liés à l'efficacité

- Traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins

À la fin d'un cycle de traitement (3 mois), 73,4 % et 75,3 %, respectivement, des patientes incluses dans deux études de phase III différentes ont signalé une aménorrhée et le volume médian des fibromes avait été réduit de 21,2 % et 35,6 % respectivement par rapport aux valeurs initiales.

La réduction de la taille du myome, ce qui pouvait faciliter la chirurgie, ainsi que la réduction de la perte de sang et de l'anémie, ce qui améliorera l'état de santé général de la patiente, sont considérées comme cliniquement pertinentes. Toutefois, les bénéfices cliniques du traitement préopératoire sont considérés comme limités et il existe une autre alternative thérapeutique préopératoire à court terme, à savoir un agoniste de la GnRH.

- Traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins

À la fin du quatrième cycle de traitement, correspondant à environ deux ans de traitement (4 cycles de 3 mois avec des cycles de retraitement commençant au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent), 69,6 % des patientes ont fait état d'une aménorrhée et la réduction moyenne du volume des myomes par rapport au départ était de 71,8 % dans une étude de phase III.

Les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg sont considérés comme les plus importants dans l'indication de traitement séquentiel, c'est-à-dire pour les patientes dont l'état de santé et la qualité de vie sont affectés par les symptômes des fibromes utérins, en particulier par les saignements abondants, mais chez lesquelles l'intervention chirurgicale n'est pas envisageable, car pour ces patientes qui ont besoin d'un traitement plus long, il n'existe pas d'autres alternatives de traitement pharmacologique manifestes. Les patientes chez lesquelles l'intervention chirurgicale n'est pas envisageable peuvent inclure les femmes qui, pour diverses raisons, présentent un risque chirurgical, telles que les femmes qui présentent une obésité, un risque accru de thrombose veineuse, une maladie concomitante ou qui suivent des traitements médicamenteux concomitants. La chirurgie peut également ne pas convenir aux femmes désireuses de préserver leurs chances de tomber enceinte.

## Rapport bénéfice/risque

Le CHMP a indiqué que le 5<sup>e</sup> cas de lésion hépatique grave signalé avec l'acétate d'ulipristal 5 mg avait une relation de cause à effet probable/très probable avec l'acétate d'ulipristal 5 mg et a admis que ce cas s'était produit malgré les mesures de minimisation des risques mises en place et qu'une progression dans l'évolution de l'insuffisance hépatique conduisant à une greffe hépatique ne pouvait pas être empêchée. Le CHMP a toutefois indiqué que l'incidence des lésions hépatiques graves entraînant une greffe hépatique avec l'acétate d'ulipristal 5 mg correspond à une incidence de référence prudente de décès/greffe hépatique.

Le CHMP a également examiné la proposition du TAMM d'Esmyna de retirer l'indication de traitement préopératoire afin de limiter l'exposition à l'acétate d'ulipristal et, ainsi, de minimiser davantage le risque. L'indication d'un cycle de traitement préopératoire traduit une situation dans laquelle une intervention chirurgicale est envisagée; néanmoins, la diminution de la taille du myome ainsi que la réduction des pertes de sang et de l'anémie sont considérées comme ayant une importance clinique. Le CHMP a toutefois indiqué que certains experts consultés dans le cadre de cet examen avaient souligné que la réduction du volume des fibromes par l'acétate d'ulipristal 5 mg n'était pas considérée comme très élevée et, partant, que l'utilisation de ce produit dans le cadre préopératoire n'avait pas d'incidence profonde sur la réussite de la chirurgie. Le CHMP a également fait remarquer que les experts avaient souligné qu'il existait des alternatives pour cette indication au stade préopératoire. Au vu de ce qui précède et compte tenu du risque de lésions hépatiques graves conduisant à une greffe hépatique avec l'acétate d'ulipristal 5 mg, le CHMP est convenu avec le

PRAC que l'acétate d'ulipristal 5 mg ne devait plus être utilisé comme traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et que cette indication devait donc être supprimée.

Le CHMP a indiqué que le PRAC était également d'avis que le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal 5 mg était défavorable en tant que traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins. Le CHMP a toutefois estimé que les bénéfices de l'acétate d'ulipristal 5 mg dans l'indication de traitement séquentiel restent pertinents pour un sous-groupe de femmes présentant des symptômes modérés à sévères de fibromes utérins lorsque l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne sont pas adaptées ou ont échoué, car pour ces patientes, les alternatives thérapeutiques sont très limitées.

Les experts consultés lors d'une réunion du groupe d'experts ad hoc (GEAH) sont convenus qu'au moment d'envisager l'acétate d'ulipristal 5 mg dans le cadre d'un traitement séquentiel, il est très important de tenir compte des risques liés aux autres options (hystérectomie et traitements chirurgicaux alternatifs moins invasifs, tels que la myomectomie abdominale ou la conversion peropératoire en hystérectomie). Un aspect important à prendre en considération réside dans le fait que chaque option chirurgicale présente son propre risque, par exemple le taux de mortalité après une hystérectomie varie entre 1 pour 500 à 1 pour 3 000, alors que les complications majeures telles que l'hémorragie ou la perforation intestinale présentent une fréquence de 1 pour 100. La récidive des fibromes après une myomectomie est courante et un traitement supplémentaire peut être nécessaire (American college of Obstetricians and gynaecologists, 2008). La myomectomie abdominale présente également des risques importants par rapport à la fertilité, notamment un risque de 3 à 4 % de conversion peropératoire en hystérectomie et le développement fréquent d'adhérences intra-utérines postopératoires. Les taux de complications majeures après embolisation sont similaires à ceux observés après chirurgie, mais l'embolisation est associée à un risque plus élevé de complications mineures et à la nécessité d'une intervention chirurgicale supplémentaire (généralement une hystérectomie)<sup>2</sup>.

Le groupe d'experts a indiqué qu'il est également important de prendre en considération la population de patientes qui ne souhaitent pas subir d'intervention chirurgicale, notamment les patientes jeunes pour lesquels le refus de l'hystérectomie préserveraît la possibilité de tomber enceinte. Dans ce contexte, la plupart des experts consultés dans le cadre de la réunion du groupe d'experts ad hoc ont souligné la nécessité de disposer de l'acétate d'ulipristal 5 mg comme option pour le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Il a également été mis en avant que les experts avaient souligné l'importance d'une analyse détaillée des risques et d'un examen attentif du cas individuel avant de prendre toute décision sur le traitement et que le conseil aux patientes devrait être au centre de la prise de décision. Le représentant des patientes présent à la réunion a partagé cet avis, soulignant l'importance du choix et de la décision éclairée des personnes prenant en considération toutes les options disponibles.

Le CHMP est convenu que la décision d'établir si l'intervention chirurgicale est la meilleure option, ce qui inclut l'hystérectomie, doit être prise au niveau du médecin traitant et de la patiente, dans un cadre de prise de décision éclairée. Le CHMP était également d'avis que, à condition que les bénéfices et les risques de l'acétate d'ulipristal 5 mg et des autres options thérapeutiques disponibles soient suffisamment communiqués aux professionnels de santé et aux patientes, l'acétate d'ulipristal 5 mg devrait rester disponible pour le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause lorsque les options d'embolisation des fibromes utérins et/ou de traitement chirurgical ne sont pas adaptées ou ont échoué.

Afin de réduire davantage les risques et d'améliorer la communication sur les risques associés à l'acétate d'ulipristal 5 mg, le CHMP a recommandé la mise à jour des informations sur le produit de façon à indiquer que, dans certains cas de lésions hépatiques, une greffe hépatique est nécessaire. Le

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

CHMP a également recommandé une mise à jour du matériel éducatif destiné à la fois aux prescripteurs et aux patientes afin d'accroître la sensibilisation au risque de lésion hépatique grave et de souligner la nécessité de conseiller les patientes sur les risques et les bénéfices des options thérapeutiques disponibles pour leur permettre de prendre une décision éclairée.

### **Synthèse des nouvelles mesures recommandées**

#### *Modifications des informations sur le produit*

Le CHMP a estimé qu'il était nécessaire d'apporter des modifications aux rubriques 4.1, 4.4 et 4.8 du RCP pour minimiser le risque de lésions hépatiques graves associées à l'utilisation de l'acétate d'ulipristal 5 mg.

L'indication a été limitée au traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte n'ayant pas atteint la ménopause, lorsque l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne sont pas adaptées ou ont échoué. L'indication relative à un cycle de traitement préopératoire a été supprimée car l'acétate d'ulipristal 5 mg ne devrait plus être utilisé dans cette indication.

En outre, la rubrique consacrée aux mises en garde et précautions d'emploi des informations sur le produit (rubrique 4.4) ainsi que la description de l'effet indésirable de l'insuffisance hépatique dans la rubrique 4.8 ont été modifiées de façon à indiquer que certains cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique signalés avec l'acétate d'ulipristal 5 mg ont nécessité une greffe hépatique.

La notice a été modifiée en conséquence.

#### *Mesures additionnelles de minimisation des risques*

Les TAMM devraient appliquer un système de gestion des risques décrit dans une version révisée de leur plan de gestion des risques, contenant les modifications suivantes.

Le CHMP a estimé que le Guide du médecin relatif à la prescription actuel devrait être modifié pour tenir compte de l'indication révisée, du fait que certains cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique signalés avec l'acétate d'ulipristal 5 mg nécessitaient une greffe hépatique et pour souligner que la fréquence de l'insuffisance hépatique et les facteurs de risque des patientes sont inconnus. Les prescripteurs doivent également conseiller les patientes sur les risques et les bénéfices des options thérapeutiques disponibles afin de leur permettre de prendre une décision éclairée.

Il a également été considéré que la carte patiente existante devrait être modifiée afin de préciser que, dans un faible nombre de cas, une greffe hépatique est nécessaire.

#### *Communication directe avec les professionnels de santé et plan de communication*

Le comité a adopté la formulation d'une communication directe aux professionnels de santé (DHPC), afin d'informer les professionnels de santé des résultats de cet examen, y compris de la restriction de l'indication de l'acétate d'ulipristal, de fournir des informations générales sur le risque de lésions hépatiques graves et de conseiller aux professionnels de santé d'informer les patientes sur les signes et symptômes éventuels de lésions hépatiques ainsi que sur le risque et les bénéfices de toutes les alternatives disponibles afin de leur permettre de prendre une décision éclairée. Le comité a également convenu d'un plan de communication.

#### ***Motifs de l'avis du CHMP et des différences par rapport à la recommandation du PRAC***

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a pris en considération la recommandation du PRAC sur l'acétate d'ulipristal 5 mg ainsi que toutes les données transmises par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de l'acétate d'ulipristal 5 mg;
- Le CHMP a indiqué que l'association de cause à effet de l'acétate d'ulipristal 5 mg avec le 5<sup>e</sup> cas de lésion hépatique grave conduisant à une greffe hépatique a été évaluée comme probable/très probable, et il a admis qu'une progression dans l'évolution de l'insuffisance hépatique conduisant à une greffe hépatique ne pouvait pas être empêchée bien que les mesures de minimisation des risques convenues à l'issue de la précédente procédure de saisine au titre de l'article 20 aient été respectées;
- Le CHMP est convenu que le risque de lésions hépatiques graves l'emporte sur les bénéfices de l'acétate d'ulipristal en tant que traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer et que cette indication devrait donc être supprimée en accord avec les TAMM;
- Le CHMP a toutefois estimé que le rapport bénéfice/risque de l'acétate d'ulipristal dans l'indication de traitement séquentiel n'est considéré comme favorable que pour un sous-groupe de femmes présentant des symptômes modérés à sévères de fibromes utérins qui n'ont pas atteint la ménopause et chez lesquelles l'embolisation des fibromes utérins et/ou les options de traitement chirurgical ne sont pas adaptées ou ont échoué, sous réserve que les risques soient suffisamment communiqués aux patientes et aux prescripteurs par une formulation dans les informations sur le produit et le matériel éducatif pour garantir des décisions de traitement suffisamment éclairées, en plus des mesures de minimisation des risques déjà mises en œuvre à la suite de l'examen précédent.

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal 5 mg demeure favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des mesures supplémentaires de minimisation des risques décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'acétate d'ulipristal 5 mg.