

## **ANEXA IV**

### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE**

## Concluzii științifice

Ulipristal acetat 5 mg (Esmya) a fost mai întâi autorizat în toate țările UE/SEE pe 23 februarie 2012 prin procedură centralizată. Începând cu 2019, variante generice de ulipristal acetat 5 mg au fost autorizate prin proceduri naționale în mai multe țări UE sub denumiri comerciale diferite. Se estimează că expunerea ulterioară punerii pe piață la ulipristal acetat 5 mg ajunge la 960 414 pacienți, considerată cumulativ până la 29 februarie 2020.

Ulipristal acetat a primit autorizație de punere pe piață în UE inițial pentru tratamentul preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte de vârstă fertilă, durata unui ciclu de tratament fiind limitată la 3 luni din cauza absenței datelor privind profilul de siguranță pe termen mai lung de 3 luni. În momentul în care au devenit disponibile datele pe termen lung, a fost aprobată o a doua indicație în 2015 pentru a permite administrarea mai multor cicluri de tratament intermitent la femeile la care nu se urmărea planificarea unei intervenții chirurgicale.

În mai 2018, PRAC a finalizat o recenzie a raportului beneficiu-risc pentru Esmya în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 inițiată din cauza raportării a trei cazuri de afectare hepatică severă care a dus la transplant hepatic. În timpul recenziei, a survenit raportarea unui caz suplimentar de insuficiență hepatică acută asociat utilizării de ulipristal acetat 5 mg. În urma acestei recenzii și ținând cont de toate datele disponibile, PRAC a recomandat un set de măsuri în vederea minimizării riscului de leziuni hepatice severe asociate utilizării de ulipristal acetat 5 mg, inclusiv restricționarea indicațiilor. Recomandările PRAC au primit susținerea CHMP în mai 2018. Ulipristalul acetat este aprobat în prezent în UE/SEE pentru următoarele indicații terapeutice:

- *pentru un ciclu de tratament preoperator al simptomelor de la moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte de vârstă fertilă.*
- *pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femei adulte de vârstă fertilă, care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală.*

În decembrie 2019, EMA a fost informată cu privire la un nou caz de afectare hepatică severă care a dus la transplant hepatic în urma expunerii la ulipristal acetat (al cincilea caz cumulativ).

Severitatea cazului raportat, legătura de cauzalitate dintre utilizarea de ulipristal acetat 5 mg și insuficiența hepatică acută și apariția acesteia în pofida respectării măsurilor implementate în vederea reducerii la minimum a riscului au fost considerate foarte îngrijorătoare și motiv de evaluare aprofundată a impactului asupra raportului beneficiu-risc al ulipristalului acetat și de evaluare a eficacității măsurilor implementate pentru reducerea la minimum a riscului.

Pe 5 martie 2020, Comisia Europeană (CE) a inițiat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat Agenției să evalueze îngrijorările de mai sus și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al ulipristalului acetat 5 mg și să formuleze o opinie cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață a ulipristal acetat 5 mg. De asemenea, CE a solicitat Agenției să formuleze o opinie cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii.

Pe 12 martie 2020, după recenzia datelor disponibile și mai ales a apariției celui de-al cincilea caz cumulativ de afectare hepatică severă care a impus necesitatea transplantului hepatic, PRAC a recomandat, ca măsură temporară, suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ulipristal acetat 5 mg până la luarea unei decizii definitive.

Pe 3 septembrie 2020 PRAC a adoptat o recomandare de revocare a autorizației de punere pe piață a medicamentelor vizate care a fost analizată de către CHMP, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Eficacitatea ulipristal acetat 5 mg în tratamentul simptomelor fibroamelor uterine a fost demonstrată la momentul acordării primei autorizații de punere pe piață pentru Esmya. Beneficiile clinice ale tratamentului preoperator ar putea fi considerate limitate având în vedere restricționarea la un singur ciclu de tratament înainte de intervenția chirurgicală și existența altor alternative de tratament acut. Se consideră că beneficiile ulipristalului acetat sunt maxime în indicația de tratament intermitent, la paciente care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală, deoarece în cazul lor alternativele terapeutice sunt limitate. Printre pacientele neeligibile pentru intervenție chirurgicală se pot număra cele care, din diverse motive, prezintă un factor de risc chirurgical, cum ar fi obezitate, comorbidități, tratament cu anumite medicamente sau dorința de menținere a potențialului fertil. Astfel, ulipristalul acetat 5 mg poate oferi beneficii semnificative clinic femeilor care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală, a căror stare de sănătate și calitate a vieții au de suferit din cauza simptomelor asociate fibroamelor uterine, mai ales sângerările masive.

Riscul de leziuni hepatice induse de medicament (LHIM) asociate utilizării de ulipristal acetat 5 mg a fost analizat atent în recenzia anterioară privind Esmya efectuată în temeiul articolului 20. În urma acestei recenzii, „insuficiența hepatică” a fost adjudecată drept reacție adversă la medicament și LHIM ca risc identificat important pentru ulipristal acetat, ambele indicații aprobate au fost restricționate și au fost implementate o serie de măsuri de reducere la minimum a riscului. În plus, DAPP pentru Esmya i s-a solicitat să efectueze mai multe studii inclusiv în ceea ce privește mecanismul subiacent afectării hepatice induse de ulipristal acetat în vederea descrierii suplimentare a acestui risc. Studiile nu au contribuit însă la caracterizarea aprofundată a mecanismului care mediază afectarea hepatică asociată cu ulipristalul acetat 5 mg și, pe baza dovezilor existente, hepatotoxicitatea asociată ulipristal acetat este considerată idiosincrazie, ceea ce îngreunează identificarea pacienților predispuși, care ar putea avea risc crescut.

De la recenzia anterioară, Gedeon Richter a observat că nivelul de expunere a pacienților la Esmya a înregistrat o scădere semnificativă (de peste 50 %). Între 1 martie 2018 și 29 februarie 2020, 476 de cazuri noi au fost primite în clasa de tulburare hepatică conform căutărilor standardizate MeDRA (evenimente severe și respectiv diferite de cele severe); dintre acestea, 97 de cazuri au fost severe, 7 cazuri conținând informații suficiente/parțial suficiente pentru evaluarea cauzalității, inclusiv un caz de afectare hepatică severă care a dus la transplant hepatic (al cincilea caz cumulativ). Pentru acest caz nu au fost identificați factori generatori de confuzie, iar alte patologii au fost excluse; în consecință, legătura de cauzalitate dintre ulipristal acetat și hepatita acută care duce la insuficiența hepatică acută și transplant hepatic a fost evaluată ca probabilă/foarte probabilă, ceea ce înseamnă cu un grad considerabil mai mare de certitudine.

S-a observat, de asemenea, că nici caracterul progresiv al instalării insuficienței hepatice care duce la transplant hepatic nu poate fi prevenit. Prin urmare, acest caz confirmă că recomandările privind monitorizările funcției hepatice așa cum sunt incluse în informațiile de prescriere în urma sesizării anterioare nu au reușit să prevină afectarea hepatică severă care duce la necesitatea unui transplant hepatic la toți pacienții.

În contextul acestei recenzii, DAPP li s-a cerut să discute necesitatea și fezabilitatea altor măsuri de reducere la minimum a riscului pentru a putea diminua cât mai mult toxicitatea hepatică, inclusiv modificări ale informațiilor de prescriere, dar și propuneri privind monitorizarea eficacității.

În vederea reducerii suplimentare la minimum a riscului, DAPP pentru produsul original Esmya a propus retragerea indicației privind tratamentul preoperator, cu sugestia că acesta ar putea fi înlocuit de utilizarea unui agonist al GnRH pentru terapie pe termen scurt. După cum au evidențiat o serie de experți consultați în contextul acestei recenzii, reducerea volumului fibroamelor de către ulipristal acetat 5 mg nu este considerată foarte mare, astfel încât utilizarea acestui produs în context preoperator nu are un impact marcat asupra succesului intervenției chirurgicale. De asemenea, majoritatea

experților au remarcat faptul că există alternative pentru această indicație de tratament preoperator. Având în vedere cele de mai sus și riscul de afectare hepatică severă care duce la necesitatea transplantului hepatic asociată cu ulipristal acetat 5 mg, raportul beneficiu-risc al ulipristal acetat 5 mg în tratamentul preoperator al simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine este considerat nefavorabil pentru această indicație, astfel încât aceasta trebuie eliminată.

În vederea reducerii suplimentare la minimum a riscului, DAPP pentru Esmya propune și restricționarea populației țintă pentru indicația de tratament intermitent la pacientele *care nu sunt eligibile pentru histerectomie*. Au apărut însă îngrijorări referitoare la definiția acestui subset de paciente. Pe baza discuțiilor din cadrul grupului de experți întrunit în contextul acestei recenzii, a devenit evident că descrierea/definiția propusă a acestui subset de paciente pare foarte amplă (de exemplu, femei cu contraindicații medicale manifeste pentru intervenție chirurgicală, femei cu eșec la alte opțiuni de tratament, femei care doresc menținerea potențialului fertil și femei care nu doresc să fie tratate chirurgical). În funcție de interpretarea în practica clinică a definiției „paciente care nu doresc să fie tratate chirurgical” sau „paciente care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală/histerectomie”, această indicație se poate aplica multor paciente, ceea ce subminează restricționarea indicației la „neeligibile pentru intervenție chirurgicală/ histerectomie” ca măsură de reducere la minimum a riscului. De asemenea, experții au recunoscut că datele referitoare la beneficiile ulipristalului acetat 5 mg dincolo de reducerea simptomatologiei, mai precis evitarea intervenției chirurgicale/histerectomiei pe termen lung sunt, în prezent, inexistente.

Experții consultați în cadrul acestei recenzii au recomandat că beneficiile și riscurile asociate ulipristal acetat trebuie comunicate în manieră satisfăcătoare pacientelor – cu precădere cel referitor la riscul de afectare hepatică – și a insistat asupra importanței poziționării acestor beneficii și riscuri în contextul beneficiilor și riscurilor asociate tuturor celorlalte opțiuni de tratament. PRAC a avut în vedere opiniile experților că alternativele de tratament chirurgical pentru tratamentul simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine nu sunt lipsite de riscuri. Cu toate acestea, PRAC a considerat că efectuarea unei comparații juste între tratamentele chirurgicale și medicamentoase este dificilă, având în vedere necesitatea includerii unor tipuri diferite de consecințe pe termen scurt și lung asupra stării de sănătate asociate oricăruia dintre cele două tratamente, de preferat pe baza studiilor comparative. Tratamentul chirurgical poate permite vindecarea chirurgicală imediată, dar poate comporta, în cazuri rare, un risc de sechele pe termen scurt sau lung, în timp ce tratamentele medicamentoase duc în principal la reducerea simptomatologiei însă, în situații rare, pot duce la evenimente adverse severe. Gedeon Richter, care este DAPP pentru Esmya, a recunoscut de asemenea că trebuie ținut cont de fezabilitatea demersului de asigurare a faptului că toate pacientele beneficiază de oportunitatea egală de a lua o decizie informată în manieră adecvată, inclusiv furnizarea de informații relevante de către medicul curant privind riscurile opțiunilor de tratament și consecințele relevante ale acestora, și că pe baza instrumentelor disponibile și a canalelor de comunicare ar putea fi identificate limitări semnificative.

PRAC a fost de opinie că modificările propuse ale indicațiilor (eliminarea indicației utilizării în context preoperator și restricții privind indicația de tratament intermitent la *neeligibile pentru intervenție chirurgicală/histerectomie*) ar putea reduce suplimentar numărul de paciente expuse la ulipristal acetat 5 mg. Cu toate acestea, așa cum a recunoscut DAPP pentru Esmya, categoria de paciente pentru care terapia este adecvată nu poate fi bine definită din punct de vedere științific, ceea ce conferă un caracter mai degrabă subiectiv deciziei de tratament cu ulipristal acetat 5 mg. În plus, opinia referitoare la caracterul idiosincrazic al riscului și dificultatea de a prezice apariția acestuia (cum ar fi prin identificarea factorilor relevanți de risc), PRAC a considerat că riscul de afectare hepatică severă nu ar fi suficient diminuat la pacientele care ar urma să fie expuse. De asemenea, experții consultați nu au putut identifica populația la care riscul ar putea fi prezis și, astfel, prevenit. PRAC a remarcat și fezabilitatea limitată a demersului de a pune la dispoziție informații adecvate tuturor pacientelor în vederea luării unei decizii informate și a fost de părere că nu pot fi implementate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului în vederea prevenirii riscului de afectare hepatică severă. Având în vedere cele de mai sus, PRAC a conchis că raportul beneficiu-risc al

ulipristalului acetat 5 mg a fost nefavorabil ca tratament intermitent al simptomelor de la moderate la severe asociate fibroamelor uterine.

Având în vedere severitatea și caracterul idiosincrazic al riscului de afectare hepatică severă, apariția insuficienței hepatice în pofida măsurilor de reducere la minimum a riscului implementate, faptul că nu s-au identificat nici măsuri suplimentare de prevenire și reducere a riscului și nici o subpopulație la care raportul beneficiu-risc al ulipristal 5 mg ar putea fi pozitiv, PRAC a conchis că acest risc depășește beneficiile utilizării ulipristal acetat 5 mg în toate indicațiile acestuia. Deoarece nicio condiție, dacă ar fi împlinită în viitor, nu ar demonstra a un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente, PRAC a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin ulipristal acetat 5 mg.

## Motive pentru recomandarea PRAC

### Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, ca urmare a evaluării datelor provenite din activități de farmacovigilență, pentru medicamentele care conțin ulipristal acetat 5 mg;
- PRAC a analizat informațiile puse la dispoziția Comitetului privind ulipristal acetat 5 mg și riscul de afectare hepatică severă, inclusiv datele furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) pentru ulipristal acetat 5 mg în scris și verbal și rezultatul consultării cu grupul de experți întrunit ad-hoc în contextul acestei proceduri;
- PRAC a analizat toate cazurile de afectare hepatică severă raportate în rândul femeilor tratate cu ulipristal acetat 5 mg pentru tratamentul simptomelor asociate fibroamelor uterine, inclusiv un caz nou de afectare hepatică severă care a impus necesitatea transplantului hepatic (al cincilea caz cumulativ) raportate în pofida respectării măsurilor de reducere la minimum a riscului convenite în urma sesizării anterioare efectuate în temeiul articolului 20. PRAC a conchis că legătura de cauzalitate dintre ulipristal acetat 5 mg și afectarea hepatică severă a fost probabilă/foarte probabilă și a remarcat că nici caracterul progresiv al instalării insuficienței hepatice care duce la transplant hepatic nu a putut fi prevenit;
- PRAC a discutat alte propuneri de reducere la minimum a riscului și nu a putut identifica măsuri suplimentare care să asigure reducerea eficientă la minimum până la un nivel acceptabil. Având în vedere severitatea și caracterul idiosincrazic al riscului, PRAC a conchis că acest risc depășește beneficiile utilizării ulipristal acetat 5 mg în tratamentul simptomelor asociate fibroamelor uterine. Nu a putut fi identificat nici un subgrup de pacienți la care beneficiile ulipristal acetat 5 mg să depășească riscurile;
- În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție a cărei îndeplinire ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv corespunzător medicamentelor care conțin ulipristal acetat 5 mg.

În consecință, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ulipristal acetat 5 mg pentru tratamentul simptomelor fibroamelor uterine nu este favorabil și recomandă, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, revocarea autorizațiilor de punere pe piață corespunzătoare tuturor medicamentelor care conțin ulipristal acetat 5 mg.

## **Explicația detaliată a CHMP privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC**

CHMP a analizat recomandarea PRAC și informațiile suplimentare oferite de DAPP, dar și rezultatul consultării cu grupul de experți întrunit ad-hoc în contextul acestei proceduri. Pe baza acestor date, CHMP nu a fost de acord cu concluziile generale PRAC și cu motivele recomandării.

### ***Puncte de divergență față de recomandarea PRAC și justificarea științifică a poziției CHMP***

#### Aspecte privind siguranța

Riscul de afectare hepatică severă asociat ulipristal acetat 5 mg a fost evaluat în contextul recenziei privind Esmya efectuate în 2018 în temeiul articolului 20 și PRAC și CHMP au conchis că produsul poate comporta un anumit risc de afectare hepatică severă. Deși au persistat incertitudini în ceea ce privește legătura de cauzalitate, PRAC și CHMP au recunoscut rezultatul foarte grav al cazurilor raportate de afectare hepatică și s-a implementat un set de măsuri de reducere la minimum a riscului pentru Esmya, inclusiv o restricție a indicației, introducerea unei contraindicații privind pacientele cu tulburare hepatică subiacentă, o recomandare privind efectuarea de teste ale funcției hepatice înainte și pe durata tratamentului și implementarea de materiale de instruire, incluzând un card pentru pacient și necesitatea ca în fiecare cutie de ulipristal acetat 5 mg să existe informații adecvate despre riscul posibil de afectare hepatică. Având în vedere comunicarea clară a riscului către pacienți și specialiștii din domeniul sănătății, exista așteptarea că în cazul în care apăreau mai multe cazuri de afectare hepatică severă care să ducă la leziuni hepatice, acestea urmau să fie raportate la momentul respectiv.

O evaluare a eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului adoptate în 2018 a indicat că limitarea populației prin restricționarea celor două indicații a dus la scăderea marcantă a numărului de paciente tratate până la aproximativ 25-30 % din proporția de paciente anterior sesizării din 2018 efectuate în temeiul articolului 20. CHMP a observat că rata de raportare a cazurilor de afectare hepatică severă care au dus la transplant hepatic de 0,52/100 000 pe baza a 4/765 000 pacienți expuși la ulipristal acetat 5 mg înainte de procedura anterioară în temeiul articolului 20 și de 0,51/100 000 pe baza a 1/194 614 pacienți expuși la ulipristal acetat 5 mg de la procedura anterioară în temeiul articolului 20 s-a menținut identică. S-a observat de asemenea că aceste valori ale incidenței se aliniază unei incidențe de fond conservatoare a deceselor/transplantului hepatic de 0,55 cazuri/100 000 locuitori potrivit descrierii de către Ibañez în 2002<sup>1</sup>.

CHMP a remarcat de asemenea că rezultatele la un număr limitat de pacienți cu valori crescute ale testelor funcției hepatice în timpul utilizării de ulipristal acetat 5 mg au demonstrat ameliorare sau normalizarea acestor valori crescute ale testelor funcției hepatice (TFH) după întreruperea utilizării de ulipristal. Deși aceste date sunt limitate, sugerează că efectuarea testelor funcției hepatice este utilă în prevenirea progresiei afectării hepatice. CHMP a luat la cunoștință însă că al cincilea caz de afectare hepatică severă raportat în decembrie 2019 a avut o legătură de cauzalitate cu ulipristal acetat 5 mg probabilă/foarte probabilă și că acest caz a survenit în pofida implementării de măsuri de reducere la minimum a riscului și că nici caracterul progresiv al instalării insuficienței hepatice care duce la transplant hepatic nu a putut fi prevenit.

#### Aspecte de eficacitate

- Tratamentul preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine

La finalul unui ciclu de tratament (3 luni), 73,4 % și, respectiv, 75,3 % din pacientele din două studii distincte de fază III au raportat amenoree, iar volumul median al fibromului s-a redus, față de momentul inițierii tratamentului, cu 21,2 % și, respectiv, 35,6 %.

<sup>1</sup> Ibañez 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.

Reducerea în dimensiuni a miomului, care poate înlesni efectuarea tratamentului chirurgical, dar și reducerea sângerării și anemiei, care duc la îmbunătățirea stării generale de sănătate a pacientei, sunt considerate relevante clinic. Cu toate acestea, beneficiile clinice ale tratamentului preoperator sunt considerate limitate; totodată există o alternativă de tratament preoperator pe termen scurt, cu un agonist al GnRH.

- Tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine

La sfârșitul celui de-al patrulea ciclu de tratament, care corespunde la aproximativ doi ani de tratament (4 cicluri de tratament cu durata de 3 luni cu reluarea tratamentului începând din prima săptămână a celei de-a doua menstruații după încheierea ciclului de tratament anterior), 69,6 % din paciente au raportat amenoree, iar reducerea mediană a volumului miomului față de momentul inițierii tratamentului a fost de 71,8 % într-un studiu de fază III.

Se consideră că beneficiile ulipristalului acetat 5 mg sunt maxime în indicația de tratament intermitent, la paciente a căror stare de sănătate și calitate a vieții sunt afectate de simptomele fibroamelor uterine, cu precădere de hemoragii masive, dar care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală, deoarece, pentru aceste paciente care au nevoie de tratament de durată, nu există alte alternative terapeutice medicamentoase evidente. Printre pacientele neeligibile pentru intervenție chirurgicală se pot număra cele care, din diverse motive, prezintă un factor de risc chirurgical, cum ar fi obezitate, risc mărit de tromboză venoasă, comorbidități, tratamentul concomitent cu anumite medicamente. De asemenea, este posibil ca tratamentul chirurgical să nu fie adecvat pentru femeile care doresc să-și păstreze potențialul fertil.

#### Raportul beneficiu-risc

CHMP a remarcat că al cincilea caz de afectare hepatică severă raportat în asociere cu ulipristal acetat 5 mg a avut o legătură de cauzalitate probabilă/foarte probabilă cu ulipristalul acetat 5 mg și a recunoscut că acest caz a survenit în pofida implementării de măsuri de reducere la minimum a riscului și că nici caracterul progresiv al instalării insuficienței hepatice care duce la transplant hepatic nu a putut fi prevenit. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că incidența afectării hepatice severe care duce la necesitatea transplantului hepatic asociată cu ulipristal acetat 5 mg este concordantă cu o incidență de fond conservatoare a deceselor/transplantului hepatic.

CHMP a analizat și propunerea din partea DAPP pentru Esmya de retragere a indicației de tratament preoperator în vederea limitării expunerii la ulipristal acetat și implicit a limitării suplimentare a riscului. Indicația referitoare la un ciclu de tratament preoperator reflectă o situație în care intervenția chirurgicală este planificată, însă, reducerea în dimensiuni a mioamelor precum și reducerea sângerărilor și ameliorarea anemiei sunt considerate ca având semnificație clinică. Însă CHMP a remarcat că o serie de experți consultați în contextul acestei recenzii indicaseră că reducerea volumului fibroamelor de către ulipristal acetat 5 mg nu a fost considerată foarte mare, astfel încât utilizarea acestui produs în context preoperator nu a avut un impact marcat asupra succesului intervenției. De asemenea, CHMP a remarcat faptul că experții indicaseră că există alternative pentru această indicație în context preoperator. Având în vedere cele de mai sus și riscul de afectare hepatică severă care duce la necesitatea transplantului hepatic asociat cu ulipristal acetat 5 mg, CHMP a fost de acord cu PRAC ca ulipristalul acetat 5 mg să nu mai fie utilizat ca tratament preoperator al simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine și, prin urmare, această indicație trebuie eliminată.

CHMP a remarcat că PRAC a fost de opinie că raportul beneficiu-risc al ulipristalului acetat 5 mg a fost negativ ca tratament intermitent al simptomelor de la moderate la severe asociate fibroamelor uterine. Cu toate acestea, CHMP a fost de opinie că beneficiile ulipristalului acetat 5 mg în indicația de tratament intermitent continuă să fie relevante pentru un subgrup de femei cu simptome de la moderate la severe ale fibroamelor uterine cu contraindicație sau eșec la procedura de embolizare a



fibroamelor uterine și/sau opțiuni de tratament chirurgical, deoarece la aceste paciente gama de alternative de tratament este foarte limitată.

Experții consultați în cadrul unei întruniri a grupului de experți convocat ad hoc (GEAH) au convenit că atunci când se are în vedere utilizarea de ulipristal acetat 5 mg ca tratament intermitent este foarte important să se țină cont de riscurile corelate cu opțiunile alternative (histerectomie și opțiunile mai puțin invazive de tratament chirurgical, cum ar fi miomectomia abdominală sau conversia intraoperatorie la histerectomie). Un aspect important de luat în considerare este faptul că fiecare tip de intervenție chirurgicală se asociază cu anumite riscuri; de exemplu, rata mortalității post-histerectomie variază între 1 la 500 și 1 la 3 000; totodată, complicațiile majore cum ar fi sângerarea, perforația intestinală au o frecvență de 1 la 100. Recidiva fibroamelor după miomectomie este frecventă și poate fi necesar alt tratament (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2008). De asemenea, miomectomia abdominală se asociază cu riscuri importante în ceea ce privește potențialul fertil, inclusiv un risc de 3-4 % de conversie intraoperatorie la histerectomie și apariția frecventă de aderențe intrauterine postoperator. Ratele de complicații majore post-embolizare sunt similare celor post-intervenție chirurgicală, dar embolizarea se asociază cu un risc mai mare de complicații minore și cu necesitatea efectuării altei intervenții chirurgicale (de obicei histerectomie)<sup>2</sup>.

Grupul de experți a indicat că este important de avut în vedere și populația de paciente care nu doresc să fie tratate chirurgical, cum ar fi pacientele de vârstă mai tânără la care refuzul histerectomiei permite menținerea potențialului fertil. În acest context, majoritatea experților consultați în cadrul întrunirii grupului ad-hoc au insistat asupra necesității ca ulipristal acetat 5 mg să fie disponibil ca opțiune de tratament intermitent al simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine.

S-a remarcat de asemenea că experții au evidențiat importanța unei analize amănunțite a riscurilor și a recenziei atente a fiecărui caz în parte înainte de a se lua orice decizie de tratament, dar și faptul că instruirea pacienților trebuie să fie punctul central al procesului de decizie. Reprezentantul pacienților prezent la întrunire a fost de acord cu această opinie, subliniind importanța posibilității de alegere și a deciziei informate pentru persoanele vizate, ținând cont de toate opțiunile disponibile.

CHMP a fost de acord că decizia privind tratamentul chirurgical ca opțiune optimă, inclusiv histerectomia, trebuie să aparțină medicului curant și pacientei, în contextul în care poate lua o decizie în cunoștință de cauză. CHMP a fost de asemenea de opinie că, în condițiile în care beneficiile și riscurile asociate cu ulipristal acetat 5 mg și altor opțiuni de tratament disponibile sunt comunicate în manieră satisfăcătoare și specialiștilor din domeniul sănătății și pacienților, ulipristalul acetat 5 mg trebuie să rămână disponibil pentru tratamentul intermitent al simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine pentru femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, în cazul prezenței contraindicațiilor pentru sau eșecului terapeutic asociat embolizării fibroamelor uterine și/sau opțiunilor de tratament chirurgical.

În vederea reducerii suplimentare la minimum a riscului și a intensificării comunicării privind riscurile asociate utilizării de ulipristal acetat 5 mg, CHMP a recomandat ca informațiile de prescriere să fie actualizate, astfel încât să redea faptul că în unele cazuri de afectare hepatică, a fost necesar transplantul hepatic. De asemenea, CHMP a recomandat actualizarea materialelor educaționale adresate atât medicilor prescriptori cât și pacienților în vederea creșterii nivelului de conștientizare privind riscul de afectare hepatică severă și a sublinierii necesității de a consilia pacientele cu privire la riscul și beneficiile opțiunilor de tratament disponibile, pentru a le permite luarea unei decizii în cunoștință de cauză.

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

## ***Rezumatul noilor măsuri recomandate***

### *Modificări la informațiile de prescriere*

CHMP a considerat că modificarea pct. 4.1, 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului este necesară în vederea reducerii la minimum a riscului de afectare hepatică severă asociat administrării de ulipristal acetat 5 mg.

Indicația a fost restricționată la tratamentul intermitent al simptomelor de la moderate la severe ale fibroamelor uterine pentru femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, în cazul prezenței contraindicațiilor pentru sau eșecului la tratament asociat embolizării fibroamelor uterine și/sau opțiunilor de tratament chirurgical. Indicația privind un ciclu de tratament preoperator a fost eliminată deoarece ulipristalul acetat 5 mg nu mai trebuie folosit în această indicație.

În plus, punctul referitor la atenționările și precauțiile pentru utilizare din informațiile de prescriere (pct. 4.4), dar și descrierea insuficienței hepatice ca reacție adversă la pct. 4.8 au fost modificate pentru a reda faptul că în unele cazuri afectarea hepatică și insuficiența hepatică raportate în asociere cu ulipristal acetat 5 mg au impus necesitatea transplantului hepatic.

Prospectul a fost modificat corespunzător.

### *Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului*

Toți DAPP trebuie să pună în funcțiune un sistem de gestionare a riscurilor descris în cadrul unui plan revizuit de gestionare a riscurilor cu următoarele modificări.

CHMP a considerat că varianta existentă a ghidului pentru medic privind prescrierea trebuie modificat pentru a reda indicația revizuită, faptul că în unele cazuri afectarea hepatică și insuficiența hepatică raportate pentru ulipristal acetat 5 mg au impus necesitatea transplantului hepatic și să sublinieze că nu se cunoaște frecvența insuficienței hepatice și a factorilor de risc corelați cu pacienții. De asemenea, medicii prescriptori trebuie să sfătuiască pacientele cu privire la riscul și beneficiile opțiunilor de tratament disponibile, pentru a le permite luarea unei decizii în cunoștință de cauză.

S-a considerat că este necesară și modificarea variantei existente de card de alertă pentru pacient pentru a evidenția că într-un număr mic de cazuri a fost necesar transplantul hepatic.

### *Comunicarea directă cu profesioniștii din domeniul sănătății și plan de comunicare*

Comitetul a adoptat formularea comunicării directe către specialiștii din domeniul sănătății, pentru a informa specialiștii din domeniul sănătății (HCP) cu privire la concluziile acestei recenzii, incluzând restricționarea indicațiilor ulipristal acetat, pentru a oferi informații de fond privind riscul de afectare hepatică severă și pentru a notifica HCP să informeze pacientele cu privire la posibilele semne și simptome ale afectării hepatice, dar și cu privire la riscurile și beneficiile tuturor alternativelor disponibile pentru a le permite să ia o decizie în cunoștință de cauză. Comitetul a convenit de asemenea asupra unui plan de comunicare.

### ***Motivele opiniei CHMP și pentru diferențele față de recomandarea PRAC***

Întrucât

- CHMP a luat în considerare recomandarea PRAC privind ulipristal acetat 5 mg și toate datele furnizate de deținătorii autorizației de punere pe piață pentru ulipristal acetat 5 mg;
- CHMP a remarcat că legătura de cauzalitate dintre ulipristal acetat 5 mg și al cincilea caz de afectare hepatică severă care a dus la transplant hepatic a fost evaluată ca probabilă/foarte

probabilă și că nici caracterul progresiv al instalării insuficienței hepatice care duce la transplant hepatic nu a putut fi prevenit în pofida respectării măsurilor de reducere la minimum a riscului convenite în urma sesizării anterioare efectuate în temeiul articolului 20;

- CHMP a convenit că riscul de afectare hepatică severă depășește beneficiile utilizării de ulipristal acetat drept ciclu unic de tratament preoperator al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte de vârstă fertilă și că, prin urmare, această indicație trebuie eliminată în acord cu DAPP;
- Cu toate acestea, CHMP a fost de opinie că se consideră că raportul beneficiu-risc al ulipristal acetat în indicația de tratament intermitent continuă să fie favorabil numai pentru un subgrup de femei cu simptome de la moderate la severe ale fibroamelor uterine care nu au ajuns la menopauză și cu contraindicație pentru sau eșec la procedura de embolizare a fibroamelor uterine și/sau opțiuni de tratament chirurgical, în condițiile în care riscurile sunt comunicate în manieră satisfăcătoare pacienților și medicilor prescriptori prin formulări incluse în informațiile de prescriere și materialele de instruire pentru a asigura luarea de decizii terapeutice în cunoștință de cauză, care se adaugă măsurilor de reducere la minimum a riscului deja implementate în urma recenziei anterioare.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ulipristal acetat 5 mg continuă să fie favorabil sub rezerva modificării informațiilor de prescriere și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului descrise anterior.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ulipristal acetat 5 mg.