

Anexo I
Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa + dosagem (por unidade)	Forma farmacêutica	Via de administração
Croácia	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristalacetat Alvogen	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
República Checa	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
República Checa	Zentiva, K.S.	Stillupra	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
França	Accord Healthcare France Sas	Ulipristal Acetate Accord	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
França	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Ulipristal Acetate Eg	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
França	Helm Ag	Ulipristal Acetate Helm	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Zentiva France	Ulipristal Acetate Zentiva	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Accord Healthcare B.V.	Ulipristal Accord	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Aliud Pharma Gmbh	Ulipristal Al	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Cipla Europe Nv	Ulipristal Cipla	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Cyndeia Pharma S.L	Ulipristal Cyndeia	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Heumann Pharma Gmbh & Co. Generica Kg	Ulipristal Heumann	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Alemanha	Zentiva Pharma Gmbh	Ulipristal Zentiva	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa + dosagem (por unidade)	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Faran S.A.	Boled	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Hungria	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristál-Acetát Alvogen	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Hungria	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Islândia	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristal Asetat Alvogen	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Malta	G.L. Pharma Gmbh	Ulipristal G.L.	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Helm Ag	Ulipristal Helm	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Sandoz B.V.	Elyoma	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Polónia	Alvogen Pharma Trading Europe Eood	Ulipristal Alvogen	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Polónia	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Cicum Farma Unipessoal Lda.	Ulipristal Cicum	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	G.L. Pharma Gmbh	Ulipristal G.L.	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Sumar Pharma Ehf	Karevonat	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Sumar Pharma Ehf	Selavona	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Sumar Pharma Ehf	Ulipristal Sumar	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa + dosagem (por unidade)	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Sumar Pharma Ehf	Varinam	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Zentiva Portugal, Lda	Stillupra	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Portugal	Zentiva Portugal, Lda	Ulipristal Zentiva	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Ulimyo	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Eslováquia	Zentiva, K.S.	Stillupra	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Espanha	Adamed Laboratorios, S.L.U.	Missitel	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Espanha	Cipla Europe Nv	Ulipristal Cipla	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Espanha	Cyndeia Pharma S.L	Ulipristal Cyndeia	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Espanha	Helm Ag	Ulipristal Acetate Helm	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Accord Healthcare Limited	Ulipristal Acetate Accord Healthcare	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Cipla (Eu) Limited	Ulipristal Acetate Cipla	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Creo Pharma Ltd	Ulipristal Acetate Creo Pharma	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Helm Ag	Ulipristal Helm	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/substância ativa + dosagem (por unidade)	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Mercury Pharmaceuticals Ltd.	Ulipristal Acetate Mercury Pharmaceuticals	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Zentiva Pharma Uk Limited	Ulipristal Acetate Zentiva	Acetato de ulipristal 5 mg/comprimido	Comprimido	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O acetato de ulipristal 5 mg (Esmya) foi autorizado pela primeira vez em todos os países da UE/EEE a 23 de fevereiro de 2012 por procedimento centralizado. Desde 2019, os medicamentos genéricos que contêm acetato de ulipristal 5 mg foram autorizados em vários países da UE por procedimentos nacionais sob várias denominações comerciais. Estima-se que, até 29 de fevereiro de 2020, a exposição pós-comercialização ao acetato de ulipristal 5 mg tenha sido de 960 414 doentes, cumulativamente.

Inicialmente, o acetato de ulipristal recebeu Autorização de Introdução no Mercado comunitária para o tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva durante um máximo de três meses, devido à ausência de dados de segurança a longo prazo para um período superior a três meses. Assim que foram disponibilizados os dados a longo prazo, foi aprovada, em 2015, uma segunda indicação terapêutica que permitia a repetição de ciclos de tratamento intermitentes em mulheres que não tinham planeada qualquer cirurgia.

Em maio de 2018, o PRAC finalizou a revisão da relação risco-benefício do Esmya nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, iniciada devido à notificação de três casos de lesão hepática grave conducente a transplante hepático. Durante a revisão, foi notificado um novo caso de insuficiência hepática aguda associada ao uso de acetato de ulipristal 5 mg. Depois de considerar todos os dados disponíveis, o PRAC recomendou, como resultado da análise, um conjunto de medidas para minimizar o risco de lesão hepática grave associada ao acetato de ulipristal 5 mg, incluindo restrições às indicações terapêuticas. As recomendações do PRAC foram ratificadas pelo CHMP em maio de 2018. Atualmente, o acetato de ulipristal está aprovado na UE/EEE para as seguintes indicações terapêuticas:

- *um ciclo de tratamento* pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.
- tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva que *não sejam elegíveis para cirurgia*.

Em dezembro de 2019, a EMA foi informada de um novo caso de lesão hepática grave conducente a transplante hepático após exposição ao acetato de ulipristal 5 mg (5.º caso no total).

A gravidade do caso notificado, a causalidade entre o acetato de ulipristal 5 mg e a insuficiência hepática aguda e a respetiva incidência apesar do cumprimento das medidas de minimização do risco implementadas suscitaram grande preocupação e justificaram uma investigação aprofundada do impacto da relação risco-benefício do acetato de ulipristal e uma análise rigorosa da eficácia das medidas de minimização do risco implementadas.

A 5 de março de 2020, a Comissão Europeia (CE) iniciou um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou à Agência uma avaliação das preocupações supra e do respetivo impacto na relação benefício-risco do acetato de ulipristal 5 mg e a elaboração de um parecer quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado do acetato de ulipristal 5 mg. Além disso, a CE solicitou à Agência um parecer quanto à necessidade de medidas provisórias.

A 12 de março de 2020, após análise dos dados disponíveis e, em particular, do 5.º caso cumulativo de lesão hepática grave conducente a transplante hepático, o PRAC recomendou, como medida temporária, a suspensão das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg até poder ser alcançada uma decisão definitiva.

O PRAC adotou uma recomendação a 3 de setembro de 2020 com a finalidade de revogar a autorização de introdução no mercado dos produtos em questão, que foi analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A eficácia do acetato de ulipristal 5 mg no tratamento dos sintomas de miomas uterinos foi demonstrada aquando da autorização de introdução no mercado inicial de Esmya. Os benefícios clínicos do tratamento pré-operatório podem ser considerados limitados, uma vez que se limitam a um ciclo de tratamento anterior à cirurgia e existem outras alternativas terapêuticas de curta duração. Considera-se que os benefícios do acetato de ulipristal são superiores na indicação terapêutica intermitente, ou seja, no caso das doentes que não são elegíveis para cirurgia, já que para essas doentes as alternativas terapêuticas são limitadas. As doentes não elegíveis para cirurgia podem incluir mulheres que, por vários motivos, apresentam riscos associados à cirurgia, nomeadamente em caso de obesidade, comorbilidades, tratamento com determinados medicamentos, ou o desejo de preservar a fertilidade. Assim sendo, o acetato de ulipristal 5 mg poderá proporcionar importantes benefícios clínicos para mulheres não elegíveis para cirurgia, cuja saúde e qualidade de vida sejam afetadas pelos sintomas de miomas uterinos, principalmente por fortes hemorragias.

O risco de lesão hepática induzida por fármacos (DILI) associada à utilização de acetato de ulipristal 5 mg foi submetido a uma análise rigorosa durante a revisão anterior de Esmya no termos do artigo 20.º. Na sequência dessa revisão, a «insuficiência hepática» foi corroborada como uma reação adversa ao medicamento e a DILI como um importante risco identificado do acetato de ulipristal, tendo sido limitadas ambas as indicações terapêuticas aprovadas e implementadas várias medidas de minimização do risco. Além disso, foi solicitada ao titular da AIM de Esmya a realização de vários estudos, incluindo estudos relacionados com o mecanismo de ação do acetato de ulipristal associado à lesão hepática, para obter uma melhor caracterização do risco. Porém, estes estudos não contribuíram para explicar detalhadamente o mecanismo da lesão hepática associada ao acetato de ulipristal 5 mg e, com base nos indícios disponíveis, considera-se que a toxicidade hepática associada ao acetato de ulipristal seja de natureza idiossincrática, dificultando, por isso, a identificação das doentes suscetíveis a um risco mais elevado.

Desde a revisão anterior, a Gedeon Richter observou uma diminuição significativa (mais de 50 %) da exposição das doentes a Esmya. Entre 1 de março de 2018 e 29 de fevereiro de 2020, foram recebidos 476 novos casos de doença hepática no SMQ (casos graves e não graves); desses, 97 casos eram graves, sendo que sete desses casos continham informações suficientes/parcialmente suficientes para avaliar a casualidade, incluindo um caso de lesão hepática grave conducente a transplante hepático (5.º caso cumulativo). Em relação a este caso, não foram identificados fatores confundidores e foram excluídas outras etiologias possíveis; por conseguinte, a casualidade entre o acetato de ulipristal e a hepatite aguda conducente a insuficiência hepática aguda e a transplante hepático foi considerada como provável/altamente provável, ou seja, com um grau de certeza consideravelmente mais elevado.

Observou-se também que não foi possível impedir a progressão do desenvolvimento da insuficiência hepática conducente ao transplante hepático. Este caso confirma, portanto, que as recomendações de monitorização hepática, conforme incluídas na informação do medicamento e que complementam a indicação anterior, não conseguiram impedir a ocorrência de lesão hepática grave conducente a transplante hepático em todas as doentes.

No contexto desta revisão, foi solicitado aos titulares das AIM que discutissem a necessidade e a viabilidade de medidas adicionais de minimização do risco a fim de mitigar o risco de toxicidade hepática grave, incluindo alterações à informação do medicamento, bem como propostas para monitorizar a respetiva eficácia.

O titular da AIM do produto original Esmya propôs, como forma adicional de minimização do risco, a retirada da indicação terapêutica de tratamento pré-operatório, indicando que o tratamento pré-

operatório poderia ser substituído pela utilização de um agonista de GnRH para um tratamento de curta duração. Conforme salientado por alguns peritos consultados no contexto da presente revisão, a redução do volume dos miomas com o acetato de ulipristal 5 mg não é considerada muito elevada e, por isso, a utilização deste medicamento no período pré-operatório não tem um impacto significativo no sucesso da cirurgia. A maioria dos peritos também constatou que existem alternativas para esta indicação terapêutica nesta fase pré-operatória. Em face do exposto e tendo em conta o risco de lesão hepática grave conducente a transplante hepático com acetato de ulipristal 5 mg, considera-se que a relação risco-benefício do acetato de ulipristal 5 mg no tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de mioma uterino não é favorável para esta indicação terapêutica e, por conseguinte, essa indicação terapêutica deve ser retirada.

A fim de minimizar ainda mais o risco, o titular da AIM de Esmya propôs igualmente restringir a população-alvo da indicação terapêutica de tratamento intermitente a doentes *não elegíveis para histerectomia*. No entanto, foram suscitadas preocupações relativamente à definição deste subgrupo de doentes. A partir das discussões do grupo de peritos reunido no contexto da presente revisão, tornou-se evidente que a descrição/definição proposta para este subgrupo de doentes parece ser muito abrangente (por exemplo, mulheres para as quais a cirurgia esteja contraindicada por razões médicas, mulheres que não tenham tido sucesso com outras opções de tratamento, mulheres que pretendam preservar a fertilidade e mulheres que não pretendam ser submetidas a cirurgia). Dependendo da interpretação clínica de «doentes que não pretendam ser submetidas a cirurgia» ou «doentes não indicadas para cirurgia/histerectomia», esta indicação terapêutica poderá aplicar-se a muitas doentes, tornando, por isso, a restrição da indicação para «não elegíveis para cirurgia/histerectomia» fraca como medida de minimização do risco. Os peritos também reconheceram que atualmente não existem dados relativos aos benefícios do acetato de ulipristal 5 mg para além do alívio dos sintomas, isto é, evitar a cirurgia/histerectomia a longo prazo.

Os peritos consultados durante a revisão recomendaram que os benefícios e os riscos do acetato de ulipristal devem ser adequadamente comunicados às doentes, principalmente o risco de lesão hepática, e salientaram a importância de enquadrar esses benefícios e riscos no contexto dos benefícios e riscos de todas as outras opções disponíveis. O PRAC teve em consideração as reflexões dos peritos de que as alternativas ao tratamento cirúrgico para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos não estão isentas de risco. Porém, o PRAC considerou ser difícil estabelecer uma comparação equitativa entre os tratamentos cirúrgico e farmacológico, uma vez que teria de incluir os diferentes tipos de resultados para a saúde a curto e longo prazo de ambos os tratamentos, preferencialmente com base em estudos comparativos. O tratamento cirúrgico pode resultar na cura imediata, no entanto, poderá acarretar, em casos raros, um risco de sequelas a curto e longo prazo, enquanto a medicação resulta sobretudo no alívio dos sintomas, mas, em caso raros, poderá causar acontecimentos adversos graves. A Gedeon Richter, a titular da AIM de Esmya, também reconheceu que deve ser tida em consideração a exequibilidade de garantir que todas as doentes têm a mesma oportunidade de tomar uma decisão adequadamente informada, incluindo a partilha apropriada de informações pelo médico assistente relativas aos riscos das opções de tratamento e as respetivas consequências, e que podem ser identificadas limitações significativas com base nas ferramentas e nos canais de comunicação disponíveis.

O PRAC foi da opinião de que as alterações propostas às indicações (isto é, a retirada da indicação terapêutica pré-operatória e a restrição da indicação terapêutica intermitente a doentes *não elegíveis para cirurgia/histerectomia*) poderão reduzir adicionalmente o número de doentes expostas a acetato de ulipristal 5 mg. No entanto, conforme reconhecido pelo titular da AIM de Esmya, não é possível definir cientificamente o grupo de doentes ao qual se adequa a terapêutica, o que tornaria a decisão do tratamento com acetato de ulipristal bastante subjetiva. Além disso, tendo em conta a natureza idiossincrática do risco e a dificuldade em prever a respetiva ocorrência (por exemplo, através da

identificação de fatores de risco relevantes), o PRAC considerou que o risco de lesão hepática grave não seria suficientemente reduzido nas pessoas que continuariam a ser a ele expostas. Os peritos consultados também não conseguiram identificar uma população em que o risco poderia ser previsto e, por isso, prevenido. O PRAC também referiu as limitações de exequibilidade de garantir a disponibilização das informações adequadas a todas as doentes para que possam tomar uma decisão informada, e foi da opinião de que não poderiam ser implementadas mais medidas de minimização do risco que poderiam prevenir o risco de lesão hepática grave. Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício do acetato de ulipristal 5 mg não era favorável enquanto tratamento intermitente dos sintomas moderados a graves de miomas uterinos.

Tendo em consideração a gravidade e a natureza idiossincrática do risco de lesão hepática grave, a ocorrência de insuficiência hepática apesar das medidas de minimização do risco implementadas, o facto de não terem sido identificadas outras medidas para prevenir e reduzir o risco, nem uma subpopulação em que a relação benefício-risco de ulipristal 5 mg pudesse ser positiva, o PRAC concluiu que este risco é superior aos benefícios do acetato de ulipristal 5 mg em todas as respetivas indicações terapêuticas. Uma vez que nenhuma condição, se cumprida no futuro, iria demonstrar uma relação risco-benefício positiva para estes medicamentos, o PRAC recomendou a revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante da avaliação dos dados de farmacovigilância relativamente aos medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg;
- O PRAC reviu as informações disponibilizadas ao Comité relativas ao acetato de ulipristal 5 mg e ao risco de lesão hepática grave, incluindo os dados fornecidos pelos titulares da autorização de introdução no mercado de acetato de ulipristal 5 mg, por escrito ou através de explicações orais, e o resultado da consulta ao grupo de peritos ad hoc reunido no contexto deste procedimento;
- O PRAC reviu todos os casos de lesão hepática grave notificados em mulheres a quem foi administrado acetato de ulipristal 5 mg para o tratamento dos sintomas de mioma uterino, incluindo um novo caso de lesão hepática grave conducente a transplante hepático (5.º caso cumulativo) notificado, embora tenham sido seguidas as medidas de minimização do risco acordadas como resultado da consulta anterior nos termos do artigo 20.º. O PRAC concluiu que a associação causal do acetato de ulipristal 5 mg a lesão hepática grave foi provável/altamente provável e observou que não foi possível impedir a progressão do desenvolvimento de insuficiência hepática conducente ao transplante hepático;
- O PRAC discutiu propostas adicionais de minimização do risco e não conseguiu identificar quaisquer medidas adicionais que garantissem uma minimização eficaz dos riscos para um nível aceitável. Tendo em conta a gravidade e a natureza idiossincrática do risco, o PRAC concluiu que este risco é superior aos benefícios do acetato de ulipristal 5 mg no tratamento dos sintomas de miomas uterinos. Não foi possível identificar qualquer subgrupo de doentes no qual os benefícios de acetato de ulipristal 5 mg sejam superiores aos riscos;
- Adicionalmente, o PRAC não conseguiu identificar nenhuma condição cujo cumprimento demonstraria uma relação risco-benefício positiva para medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg.

Como consequência, o Comité considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg para o tratamento de sintomas de miomas uterinos não é favorável e recomenda, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a revogação das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg.

Explicação detalhada do CHMP dos fundamentos científicos para as divergências relativamente à recomendação do PRAC

O CHMP teve em consideração a recomendação do PRAC e as informações adicionais fornecidas pelos titulares da AIM, bem como o resultado da consulta do grupo de peritos ad hoc reunido no contexto do presente procedimento. Com base nestes dados, o CHMP não concordou com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Pontos de discordância relativamente à recomendação do PRAC e fundamento científico para a posição do CHMP

Aspetos relacionados com a segurança

O risco de lesão hepática grave associado ao acetato de ulipristal 5 mg foi avaliado no contexto da revisão de Esmya nos termos do artigo 20.º realizada em 2018, tendo o PRAC e o CHMP concluído que o medicamento poderia acarretar um risco de lesão hepática grave. Embora continuem a existir incertezas em relação à causalidade, o PRAC e o CHMP reconheceram os resultados muito graves dos casos notificados de lesão hepática e foi implementado um conjunto de medidas de minimização do risco relativamente a Esmya, incluindo a restrição da indicação terapêutica, a introdução de uma contra-indicação para doentes com perturbações hepáticas subjacentes, uma recomendação de realização de testes da função hepática antes e durante o tratamento e a implementação de material informativo, incluindo um cartão do doente em cada embalagem de acetato de ulipristal 5 mg para informar adequadamente as doentes sobre os possíveis riscos de lesão hepática. Estando o risco a ser claramente comunicado às doentes e aos profissionais de saúde, esperou-se que, caso surgissem mais casos de lesão hepática grave conducente a lesão hepática, estes fossem notificados.

Uma avaliação da eficácia das medidas de minimização do risco realizada em 2018 indicou que a limitação da população através da restrição das duas indicações terapêuticas resultou numa redução significativa do número de doentes tratadas para aproximadamente 25 % a 30 % da proporção de doentes antes da consulta nos termos do artigo 20.º, em 2018. O CHMP observou que a percentagem de notificações de lesão hepática grave conducente a transplante hepático de 0,52/100 000 com base em 4/765 000 doentes expostas a acetato de ulipristal 5 mg anterior ao procedimento nos termos do artigo 20.º e de 0,51/100 000 com base em 1/194 614 doentes expostas a acetato de ulipristal 5 mg desde o procedimento anterior nos termos do artigo 20.º permaneceu igual. Observou-se também que estas incidências estão em conformidade com uma incidência de base conservadora de 0,55 casos de morte/transplante hepático por 100 000 habitantes, conforme descrito por Ibañez em 2002¹.

O CHMP observou ainda que os resultados num número limitado de doentes com resultados de função hepática aumentada durante a utilização de acetato de ulipristal 5 mg mostraram melhoria ou normalização dos valores aumentados do teste de função hepática após a descontinuação de ulipristal. Embora estes dados sejam limitados, sugerem que a realização de testes de função hepática é útil para prevenir a progressão de lesões hepáticas. No entanto, o CHMP reconheceu que o 5.º caso de lesão hepática grave notificado em dezembro de 2019 tinha uma relação de casualidade provável/altamente provável com o acetato de ulipristal 5 mg e que este caso ocorreu apesar das medidas de minimização do risco implementadas, não tendo sido possível prevenir a progressão do desenvolvimento de insuficiência hepática conducente a transplante hepático.

¹ 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.

Aspetos relacionados com a eficácia

- Tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos

No final de um ciclo de tratamento (três meses), 73,4 % e 75,3 %, respetivamente, das doentes na fase III de dois estudos distintos notificaram amenorreia e redução do volume médio do mioma em 21,2 % e 35,6 %, respetivamente, em relação à base de referência.

A redução do tamanho do mioma, que poderá facilitar a cirurgia, bem como a redução da perda de sangue e da anemia, que irão melhorar o estado de saúde geral da doente, são considerados clinicamente relevantes. Porém, os benefícios clínicos do tratamento pré-operatório são considerados limitados e existe outro tratamento pré-operatório alternativo, ou seja, um agonista de GnRH.

- Tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos

No final no quarto ciclo de tratamento, que corresponde a aproximadamente dois anos de tratamento (quatro ciclos de três meses, com os ciclos de retratamento a começarem na primeira semana da segunda menstruação após a conclusão do ciclo de tratamento anterior), 69,6 % das doentes reportaram amenorreia e a redução do volume médio do mioma em relação à base de referência foi de 71,8 %, num estudo de fase III.

Os benefícios de acetato de ulipristal 5 mg são considerados superiores na indicação terapêutica de tratamento intermitente, isto é, em doentes cuja saúde e qualidade de vida são afetadas pelos sintomas dos miomas uterinos, sobretudo fortes hemorragias, mas que não são elegíveis para cirurgia, uma vez que para essas doentes que necessitam de um tratamento mais prolongado não existem alternativas farmacológicas evidentes. As doentes não elegíveis para cirurgia poderão incluir mulheres que, por vários motivos, apresentem um risco cirúrgico, nomeadamente obesidade, mulheres com elevado risco de trombose venosa, com uma doença concomitante ou que estejam a tomar medicação concomitante. A cirurgia poderá não ser adequada também para mulheres que pretendam preservar a possibilidade de engravidar.

Relação risco-benefício

O CHMP referiu que o 5.º caso de lesão hepática grave notificado com acetato de ulipristal 5 mg tinha uma relação de casualidade provável/altamente provável com o acetato de ulipristal 5 mg e reconheceu que este caso ocorreu apesar das medidas de minimização do risco implementadas, não tendo sido possível prevenir a progressão do desenvolvimento de insuficiência hepática conducente a transplante hepático. No entanto, o CHMP observou que a incidência de lesão hepática grave conducente a transplante hepático associada a acetato de ulipristal 5 mg está em linha com uma incidência de base conservadora de morte/transplante hepático.

O CHMP considerou ainda a proposta do titular da AIM de Esmya para a retirada da indicação terapêutica de tratamento pré-operatório a fim de limitar a exposição ao acetato de ulipristal e, assim, minimizar ainda mais os riscos. A indicação terapêutica de um ciclo de tratamento pré-operatório reflete uma situação em que esteja planeada uma cirurgia, no entanto, a redução no tamanho do mioma, assim como a redução das perdas de sangue e da anemia, são consideradas clinicamente significativas. Porém, o CHMP referiu que alguns dos peritos consultados no contexto da presente revisão salientaram que a redução do volume dos miomas com o acetato de ulipristal 5 mg não foi considerada muito elevada e, por isso, a utilização deste medicamento no período pré-operatório não teve um impacto significativo no sucesso da cirurgia. O CHMP também observou que os peritos salientaram a existência de alternativas para esta indicação terapêutica na fase pré-operatória. Face ao exposto, e tendo em consideração o risco de lesão hepática grave conducente a transplante hepático do acetato de ulipristal 5 mg, o CHMP concordou com o PRAC em que o acetato de ulipristal 5 mg não

deve continuar a ser utilizado como tratamento pré-operatório dos sintomas moderados a graves de miomas uterinos e que, por isso, essa indicação terapêutica deve ser retirada.

O CHMP observou que o PRAC também é da opinião de que a relação risco-benefício do acetato de ulipristal 5 mg foi negativa enquanto tratamento intermitente dos sintomas moderados a graves dos miomas uterinos. No entanto, o CHMP foi da opinião de que os benefícios do acetato de ulipristal 5 mg na indicação terapêutica de tratamento intermitente se mantêm relevantes para um subgrupo de mulheres com sintomas moderados a graves de mioma uterino, nos casos em que a embolização e/ou o tratamento cirúrgico do mioma uterino não sejam indicados ou não tenham sido bem-sucedidos, uma vez para essas doentes as alternativas de tratamento são muito limitadas.

Os peritos consultados durante a reunião do grupo de peritos ad hoc acordaram que, ao considerar o acetato de ulipristal 5 mg como tratamento intermitente, é muito importante ter em consideração os riscos relacionados com as opções alternativas (histerectomia e os tratamentos cirúrgicos alternativos menos invasivos, como a miomectomia abdominal ou a conversão intraoperatória para histerectomia). Um aspeto importante a ter em conta é que cada opção cirúrgica tem o seu próprio risco, por exemplo, a taxa de mortalidade após a histerectomia varia entre 1 em 500 e 1 em 3000, enquanto que as principais complicações, como hemorragia e perfuração intestinal têm uma frequência de 1 em 100. É comum a recorrência dos miomas após a miomectomia, e poderá ser necessário tratamento adicional (Associação Americana dos Obstetras e Ginecologistas, 2008). A miomectomia abdominal também comporta riscos substanciais no que diz respeito à fertilidade, incluindo um risco de 3 a 4 % de conversão intraoperatória para histerectomia e desenvolvimento frequente de aderências intrauterinas pós-operatórias. As percentagens das principais complicações após embolização são semelhantes às pós-cirúrgicas, no entanto, a embolização está associada a um risco superior de complicações menores e à necessidade de intervenção cirúrgica adicional (normalmente, histerectomia)².

O grupo de peritos indicou que é igualmente importante ter em consideração a população de doentes que não pretende ser submetida a cirurgia, como é o caso de doentes mais jovens, para as quais a recusa de histerectomia preservaria a possibilidade de engravidar. Neste contexto, a maioria dos peritos consultados no contexto da reunião do grupo de peritos ad hoc salientou a necessidade de ter o acetato de ulipristal 5 mg como opção de tratamento intermitente dos sintomas moderados a graves dos miomas uterinos.

Foi ainda observado que os peritos sublinharam a importância de uma análise detalhada dos riscos e de uma revisão cuidada de cada caso individual antes de ser tomada qualquer decisão relativamente ao tratamento, e que o aconselhamento das doentes deveria ser o ponto central no processo de tomada de decisões. O representante das doentes presente na reunião partilhou a sua opinião, salientando a importância da opção de escolha e de uma decisão informada de cada doente, tendo em conta todas as opções disponíveis.

O CHMP concordou que a decisão de se a cirurgia é a melhor opção, incluindo a histerectomia, deve ser tomada em conjunto pelo médico assistente e pela doente no contexto de uma decisão informada. Desde que os benefícios e os riscos do acetato de ulipristal 5 mg e das outras opções de tratamento disponíveis sejam adequadamente comunicados aos profissionais de saúde e às doentes, o CHMP é da opinião de que o acetato de ulipristal 5 mg deve permanecer disponível para o tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas que ainda não tenham atingido a menopausa, nos casos em que a embolização e/ou o tratamento cirúrgico do mioma uterino não sejam indicados ou não tenham sido bem-sucedidos.

Para minimizar ainda mais os riscos e melhorar a comunicação dos riscos associados ao acetato de ulipristal 5 mg, o CHMP recomendou a atualização da informação do medicamento de modo a que

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

reflita que, em alguns casos de lesão hepática, foi necessário um transplante hepático. O CHMP recomendou ainda uma atualização do material informativo, tanto para os prescritores como para as doentes, com o objetivo de sensibilizar para o risco de lesão hepática grave e de salientar a necessidade de aconselhar as doentes sobre os riscos e benefícios das opções de tratamento disponíveis, para permitir que tomem uma decisão informada.

Resumo das novas medidas recomendadas

Alterações à informação do medicamento

O CHMP considerou serem necessárias as alterações às secções 4.1, 4.4 e 4.8 do RCM para minimizar o risco de lesão hepática grave associada à utilização de acetato de ulipristal 5 mg.

A indicação terapêutica foi limitada ao tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas que não tenham atingido a menopausa, nos casos em que a embolização e/ou o tratamento cirúrgico não sejam indicados ou não tenham sido bem-sucedidos. A indicação terapêutica de um ciclo de um tratamento pré-operatório foi eliminada, uma vez que o acetato de ulipristal já não deve ser utilizado para essa indicação.

Além disso, a secção das advertências e precauções de utilização da informação do medicamento (secção 4.4), bem como a descrição da reação adversa de insuficiência hepática na secção 4.8 foram alteradas para refletir o facto de, em alguns casos de lesão hepática e insuficiência hepática associadas ao acetato de ulipristal 5 mg, ser necessário transplante hepático.

O Folheto Informativo foi alterado em conformidade.

Medidas adicionais de minimização do risco

Os titulares da AIM devem utilizar um sistema de gestão do risco descrito num plano de gestão do risco revisto com as seguintes alterações.

O CHMP considerou que o guia do médico para prescrever existente deve ser alterado de modo a refletir a indicação terapêutica revista, o facto de em alguns casos de lesão hepática e insuficiência hepática associadas ao acetato de ulipristal 5 mg ser necessário transplante hepático e de modo a salientar que não se conhece a frequência da insuficiência hepática e os fatores de risco para a doente. Os médicos prescritores devem também informar as doentes sobre os riscos e benefícios das opções de tratamento disponíveis, para permitir que tomem uma decisão informada.

Considerou-se ainda que o cartão de alerta da doente existente deve ser alterado para esclarecer que, num pequeno número de casos, foi necessário transplante hepático.

Comunicação direta aos profissionais de saúde e plano de comunicação

O Comité adotou a redação de uma comunicação direta aos profissionais de saúde (DHPC) para informar os profissionais de saúde sobre o resultado desta revisão, incluindo a limitação da indicação terapêutica de acetato de ulipristal, fornecer informações sobre o risco de lesão hepática grave e aconselhar os profissionais de saúde a informarem as doentes sobre possíveis sinais e sintomas de lesão hepática, bem como sobre o risco e os benefícios de todas as alternativas disponíveis, para que as doentes possam tomar uma decisão informada. O Comité acordou igualmente a elaboração de um plano de comunicação.

Fundamentos para o parecer do CHMP e para as divergências em relação à recomendação do PRAC

Considerando que:

- O CHMP teve em consideração a recomendação do PRAC relativa ao acetato de ulipristal 5 mg e todos os dados fornecidos pelos titulares da autorização de introdução no mercado de acetato de ulipristal 5 mg;
- O CHMP observou que a associação causal de acetato de ulipristal 5 mg ao 5.º caso de lesão hepática grave conducente a transplante hepático foi avaliada como provável/altamente provável e reconheceu que não foi possível prevenir a progressão do desenvolvimento de insuficiência hepática conducente a transplante hepático, apesar de terem sido seguidas as medidas de minimização do risco acordadas no seguimento da consulta anterior nos termos do artigo 20.º;
- O CHMP concordou que o risco de lesão hepática grave é superior aos benefícios do acetato de ulipristal como um ciclo de tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva e, por conseguinte, esta indicação terapêutica deve ser retirada, em acordo com os titulares da AIM;
- No entanto, o CHMP foi da opinião de que o risco-benefício do acetato de ulipristal na indicação terapêutica de tratamento intermitente apenas se mantém favorável num subgrupo de mulheres com sintomas moderados a graves de miomas uterinos que não tenham atingido a menopausa e para as quais a embolização e/ou o tratamento cirúrgico do mioma não sejam indicados ou não tenham sido bem-sucedidos, estando este tratamento sujeito a uma comunicação adequada dos riscos às doentes e aos médicos prescritores através da reformulação da informação do medicamento e do material educacional, para garantir que são tomadas decisões informadas em relação ao tratamento, para além das medidas de minimização do risco implementadas na sequência da análise anterior.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício do acetato de ulipristal 5 mg permanece favorável, na condição de serem introduzidas as alterações na informação do medicamento e as medidas de minimização do risco adicionais anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser atualizada subsequentemente pelas autoridades competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de referência, quando apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 da Secção III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Medicamentos contendo 5 mg de acetato de ulipristal

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou remoção do texto conforme apropriado) para refletir a redação acordada, tal como abaixo descrita (remoção riscada, adições **negrito sublinhado**).

A. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

[A seguinte indicação deve ser eliminada]

~~O acetato de ulipristal é indicado para um ciclo de tratamento pré-operatório de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.~~

[A seguinte indicação deve ser alterada conforme se segue:]

O acetato de ulipristal é indicado para tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas ~~em idade reprodutiva que não são elegíveis para cirurgia~~**que ainda não atingiram a menopausa quando as opções de embolização dos miomas uterinos e/ou tratamento cirúrgico não são adequadas ou falharam.**

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

[Na subsecção 'Lesão hepática' a frase que se segue deve ser alterada como se segue:]

Lesão hepática

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de lesão hepática e insuficiência hepática, **alguns dos quais necessitaram de transplante hepático** (ver secção 4.3).

[...]

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[A seguinte redação deve ser refletida nesta secção]

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência desconhecida
Afeções Hepatobiliares	Insuficiência hepática *

* ver secção "Descrição de reações adversas selecionadas"

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiência hepática

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de insuficiência hepática. Num pequeno número destes casos, foi necessário transplante hepático. A frequência da ocorrência de insuficiência hepática e fatores de risco dos doentes é desconhecida.

C. Folheto Informativo

Secção 1 O que é [Nome do produto] e para que é utilizado

[A seguinte indicação deve ser alterada conforme se segue:]

[...]

Este medicamento atua modificando a atividade da progesterona, uma hormona que ocorre naturalmente no corpo. É utilizado ~~antes de uma cirurgia aos miomas~~ ou para tratamento a longo prazo dos miomas para reduzir o seu tamanho, para impedir ou reduzir a hemorragia e para aumentar a quantidade de glóbulos vermelhos.

Secção 4 Efeitos secundários possíveis

[A seguinte indicação deve ser alterada conforme se segue:]

Pare de tomar [Nome do produto] e contacte imediatamente um médico se sentir qualquer dos seguintes sintomas:

- [...]
- náuseas ou vômitos, cansaço extremo, icterícia (amarelecimento dos olhos ou pele), escurecimento da urina, comichão ou dor na parte superior do estômago. Estes sintomas podem ser sinais de lesão no fígado (frequência desconhecida), **que, num pequeno número de casos, levou a transplante hepático.** Ver também secção 2 Advertências e precauções.
-

CARTÃO DE ALERTA PARA A DOENTE

O QUE PRECISA SABER ANTES DE UTILIZAR?

[Nome do produto] pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Um efeito secundário possível é danos graves no fígado. **Foram notificados casos de insuficiência hepática em mulheres a tomar [Nome do produto]; num pequeno número destes casos, foi necessário transplante hepático.**

Este cartão fornece informações sobre as análises ao sangue que terá de realizar ao longo do tratamento e o que deve fazer se ocorrerem efeitos secundários no fígado.

Não tome [Nome do produto] se tem problemas de fígado. Informe o seu médico se sabe que tem problemas com o seu fígado ou se tiver dúvidas sobre o estado do seu fígado.

O QUE FAZER ANTES, DURANTE E DEPOIS DO TRATAMENTO?

[...]

Anexo IV

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições	Data
<p>Medicamentos que contêm acetato de ulipristal 5 mg</p> <p>O(s) titular(es) da AIM devem operar um sistema de gestão do risco descrito num Plano de Gestão do Risco revisto que reflita a indicação terapêutica revista do acetato de ulipristal 5 mg, que deve ser apresentado às autoridades nacionais competentes para avaliação.</p> <p>Além disso, os titulares da AIM deverão alterar o material educacional existente (guia do médico para prescrever e cartão de alerta da doente) para incluir os seguintes elementos-chave adicionais (novo texto negrito sublinhado, texto eliminado rasurado):</p> <p><u>Guia do médico para prescrever</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>os médicos assistentes devem avaliar juntamente com a doente os riscos e os benefícios de todos os tratamentos disponíveis, recorrendo à medicina baseada em evidências, para que as doentes possam tomar uma decisão informada.</u> • <u>foram notificados casos de insuficiência hepática durante a experiência pós-comercialização. Num pequeno número de casos, foi necessário transplante hepático. A frequência da insuficiência hepática e os fatores de risco para as doentes não são conhecidos.</u> • [...] • As indicações • [...] <p><u>Cartão de alerta da doente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • informar as doentes sobre potenciais reações adversas relacionadas com o fígado que possam ser causadas pela utilização de [nome do medicamento]o risco de lesão hepática devido à utilização de [nome do medicamento]. Explicar e esclarecer que, num pequeno número de casos, foi necessário transplante hepático. • [...] 	<p>No prazo de 3 meses após a decisão da Comissão.</p>