

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) blev oprindeligt godkendt i alle EU/EØS-lande den 23. februar 2012 via en central procedure. Siden 2019 er generiske lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg godkendt via de nationale procedurer i flere EU-lande under forskellige handelsnavne. Eksponeringen efter markedsføring af ulipristalacetat 5 mg blev anslået til 960.414 patienter, kumulativt indtil den 29. februar 2020.

Der blev oprindeligt udstedt en EU-markedsføringstilladelse til ulipristalacetat som præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder, hvor behandlingsforløbet var begrænset til 3 måneder, på grund af manglende langtidssikkerhedsdata for perioder over 3 måneder. Da langtidsdata blev tilgængelige, blev en yderligere terapeutisk indikation godkendt i 2015, for at give mulighed for gentagne periodiske behandlinger hos kvinder, for hvem en operation ikke var planlagt.

I maj 2018 afsluttede PRAC en gennemgang af benefit/risk-forholdet for Esmya i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der blev indledt efter indberetning af tre tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation. Under gennemgangen blev der indberettet et yderligere tilfælde af akut leversvigt forbundet med brugen af ulipristalacetat 5 mg. Som følge af gennemgangen og under hensyntagen til alle de tilgængelige data, anbefalede PRAC et sæt foranstaltninger til at minimere risikoen for alvorlig leverskade forbundet med ulipristalacetat 5 mg, herunder begrænsninger af de terapeutiske indikationer. CHMP tilsluttede sig PRAC's anbefalinger i maj 2018. Ulipristalacetat er i øjeblikket godkendt i EU/EØS til følgende terapeutiske indikationer:

- *ét behandlingsforløb af præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder.*
- *periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder, for hvem operation ikke er en mulighed.*

I december 2019 blev EMA informeret om et nyt tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation efter udsættelse for ulipristalacetat (femte kumulative tilfælde).

Alvorligheden af det indberettede tilfælde, årsagssammenhængen mellem ulipristalacetat 5 mg og akut leversvigt og forekomsten heraf trods overholdelsen af risikominimeringsforanstaltningerne blev anset for at være bekymrende i en sådan grad, at det berettigede en tilbunds gående undersøgelse af betydningen for benefit/risk-forholdet for ulipristalacetat og yderligere overvejelser omkring effektiviteten af de trufne risikominimeringsforanstaltninger.

Den 5. marts 2020 indledte Europa-Kommissionen (Kommissionen) en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede agenturet om at vurdere ovennævnte bekymrende forhold og deres indvirkning på benefit/risk-forholdet for ulipristalacetat 5 mg og at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for ulipristalacetat 5 mg skal opretholdes, varieres, suspenderes eller tilbagekaldes. Kommissionen anmodede også agenturet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt der var behov for midlertidige foranstaltninger.

Efter gennemgang af de foreliggende data, navnlig det femte kumulative tilfælde af svær leverskade med efterfølgende levertransplantation, anbefalede PRAC den 12. marts 2020 som en midlertidig foranstaltning at suspendere markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg, indtil en endelig afgørelse kunne træffes.

PRAC vedtog en henstilling den 3. september 2020 om at tilbagekalde markedsføringstilladelsen for de pågældende produkter, som blev overvejet af CHMP, i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Den effektive virkning af ulipristalacetat 5 mg til behandling af symptomer på fibromer er blevet påvist på tidspunktet for den første markedsføringstilladelse for Esmya. De kliniske fordele ved den præoperative behandling kan betragtes som begrænsede, da den er begrænset til et behandlingsforløb inden operationen, og der er andre kortvarige behandlingsmuligheder. Fordelene ved ulipristalacetat betragtes som størst i den periodiske behandlingsindikation, dvs. hos patienter, for hvem operation ikke er en mulighed, da behandlingsmulighederne for disse patienter er begrænsede. Patienter, for hvem operation ikke er en mulighed, kan omfatte kvinder, der af forskellige årsager udgør en kirurgisk risiko, f.eks. på grund af overvægt, samtidig sygdom, behandling med visse lægemidler eller ønske at bevare fertiliteten. Ulipristalacetat 5 mg kan således give klinisk relevante fordele hos kvinder, for hvem operation ikke er en mulighed, og hvis sundhed og livskvalitet er forringet pga. symptomer på fibromer, især kraftig blødning.

Risikoen for lægemiddelinduceret leverskade i forbindelse med anvendelse af ulipristalacetat 5 mg er blevet gennemgået grundigt i den tidligere artikel 20-gennemgang af Esmya. Som resultat af denne gennemgang blev "leversvigt" vurderet som en bivirkning og lægemiddelinduceret leverskade som en vigtig identificeret risiko for ulipristalacetat, begge godkendte indikationer blev begrænset, og der blev truffet flere risikominimeringsforanstaltninger. Derudover blev indehaveren af markedsføringstilladelsen for Esmya bedt om at udføre flere studier, bl.a. af mekanismen ved ulipristalacetat-associeret leverskade, for yderligere at karakterisere denne risiko. Disse studier har imidlertid ikke bidraget til yderligere at belyse mekanismen ved leverskade i forbindelse med ulipristalacetat 5 mg, og baseret på den tilgængelige dokumentation anses hepatotoksiciteten forbundet med ulipristalacetat for at være af idiosynkratisk karakter, hvilket gør det vanskeligt at identificere udsatte patienter.

Siden den tidligere gennemgang bemærkede Gedeon Richter, at patienteksponeringen for Esmya udviste et signifikant fald (over 50 %). Mellem den 1. marts 2018 og den 29. februar 2020 sås der 476 nye tilfælde i forbindelse med den standardiserede MedDRA-søgning for leverlidelser (alvorlige og ikke-alvorlige hændelser). Ud af 97 alvorlige tilfælde indeholdt syv tilfælde tilstrækkelig/delvist tilstrækkelig information til at foretage en årsagsvurdering, herunder ét tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation (femte kumulative tilfælde). I dette tilfælde blev der ikke identificeret nogen konfunderende faktorer, og andre sandsynlige ætiologier blev udelukket. Følgelig blev en årsagssammenhæng mellem ulipristalacetat og akut leversvigt, med akut leversvigt og levertransplantation til følge, vurderet som sandsynlig/højst sandsynlig, dvs. med en betydeligt højere grad af sikkerhed.

Det blev også bemærket, at en progression i udviklingen af leversvigt med efterfølgende levertransplantation ikke kunne forhindres. Dette tilfælde bekræfter derfor, at anbefalingerne om leverovervågning som inkluderet i produktinformationen efter den tidligere henvisning ikke var i stand til at forhindre alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation hos alle patienter.

I forbindelse med denne gennemgang blev indehaverne af markedsføringstilladelser bedt om at diskutere behovet for og gennemførligheden af yderligere risikominimeringsforanstaltninger for yderligere at mindske risikoen for alvorlig levertoksicitet, herunder ændringer i produktinformationen, samt forslag til overvågning af deres effektivitet.

For yderligere at minimere risikoen har indehaveren af markedsføringstilladelsen for originallægemidlet Esmya foreslået at tilbagetrække indikationen for præoperativ behandling og anført, at den præoperative behandling kunne erstattes af en GnRH-agonist til kortvarig brug. Som påpeget af nogle eksperter, der blev konsulteret i forbindelse med denne gennemgang, betragtes reduktionen af

størrelsen af fibromer ved brug af ulipristalacetat 5 mg ikke som meget stor, og brugen af dette produkt i det præoperative scenarie påvirker ikke i nævneværdig grad udfaldet af operationen. Det blev også bemærket af de fleste eksperter, at der findes alternativer til denne indikation i den præoperative fase. I betragtning af ovenstående og under hensyntagen til risikoen for alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation ved brug af ulipristalacetat 5 mg, betragtes benefit/risk-forholdet for ulipristalacetat 5 mg i den præoperative behandling af moderate til svære symptomer på fibromer som ugunstigt for denne indikation, og denne indikation bør derfor fjernes.

For yderligere at minimere risikoen foreslog producenten af Esmya også en begrænsning af målpopulationen for den periodiske indikation til patienter, *for hvem hysterektomi ikke er en mulighed*. Der blev imidlertid rejst betænkeligheder ved definitionen af denne undergruppe af patienter. Ud fra diskussionerne i ekspertgruppen, der blev indkaldt i forbindelse med denne gennemgang, blev det tydeligt, at den foreslåede beskrivelse/definition af denne undergruppe af patienter forekom meget bred (f.eks. kvinder med tilsyneladende medicinske kontraindikationer for kirurgi, kvinder uden andre behandlingsmuligheder, kvinder med ønske om at bevare fertiliteten, og kvinder, der ikke var villige til at gennemgå operation). Afhængigt af fortolkningen i klinisk praksis af "villige til at gennemgå operation" eller "patienter, for hvem operation/hysterektomi ikke er en mulighed", kan denne indikation gælde for mange patienter, hvilket udgør en svækkelse af begrænsningen af indikationen til "patienter, for hvem operation/hysterektomi ikke er en mulighed" som risikominimeringsforanstaltning. Eksperterne erkendte også, at der i øjeblikket mangler data om fordelene ved ulipristalacetat 5 mg ud over dem, der vedrører symptomlindring, dvs. i forhold til at undgå operation/hysterektomi på længere sigt.

Eksperterne, der blev hørt under gennemgangen, anbefalede, at fordelene og risiciene ved ulipristalacetat i tilstrækkelig grad skulle kommunikeres ud til patienterne — vigtigst af alt risikoen for leverskade — og understregede vigtigheden af at sammenholde disse fordele og risici med fordele og risici ved alle andre behandlingsmuligheder. PRAC overvejede eksperternes refleksioner om, at kirurgiske behandlingsalternativer til behandling af moderate til svære symptomer på fibromer ikke er uden risiko. PRAC mente imidlertid, at det var problematisk at foretage en retfærdig sammenligning mellem kirurgiske og farmakologiske behandlinger, da det ville være nødvendigt at inkludere forskellige former for kort- og langvarige sundhedsresultater ved begge behandlinger, fortrinsvis baseret på lignende studier. Kirurgisk behandling kan føre til øjeblikkelig helbredelse, men kan i sjældne tilfælde medføre en risiko for kortvarige eller langvarige følgevirkninger, mens farmakologiske behandlinger primært resulterer i lindring af symptomer, men i sjældne tilfælde kan medføre alvorlige bivirkninger. Gedeon Richter, indehaveren af markedsføringstilladelsen for Esmya, erkendte også, at gennemførligheden af at sikre, at alle patienter har lige muligheder for at træffe et kvalificeret valg, herunder at den behandlende læge oplyser behørigt om risiciene ved behandlingsmulighederne og deres relevante konsekvenser, bør overvejes, og at der på baggrund af de tilgængelige værktøjer og kommunikationskanaler kunne identificeres betydelige begrænsninger.

PRAC var af den opfattelse, at de foreslåede ændringer af indikationerne (dvs. fjernelse af den præoperative indikation og begrænsning af den periodiske indikation, *patienter, for hvem operation/hysterektomi ikke er en mulighed*) kan mindske antallet af patienter udsat for ulipristalacetat 5 mg yderligere. Som anerkendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen for Esmya kan patientgruppen, som behandlingen er egnet til, imidlertid ikke i tilstrækkelig grad defineres videnskabeligt, hvilket ville gøre beslutningen om behandling med ulipristalacetat 5 mg temmelig subjektiv. I betragtning af den idiosynkratiske karakter af risikoen og vanskelighederne med at forudsige dens forekomst (f.eks. ved at identificere relevante risikofaktorer) mente PRAC ydermere, at risikoen for alvorlig leverskade ikke ville være tilstrækkeligt reduceret hos dem, der stadig ville være udsatte. De hørte eksperter kunne heller ikke identificere en gruppe, hvor risikoen kunne forudsiges og derfor forhindres. PRAC bemærkede desuden de praktiske begrænsninger ved at sikre, at alle patienter

får tilstrækkelig information stillet til rådighed til at træffe et kvalificeret valg, og var af den opfattelse, at der ikke kunne træffes yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der ville forebygge risikoen for svær leverskade. På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for ulipristalacetat 5 mg var ugunstigt ved periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer.

I betragtning af alvoren og den idiosynkratiske karakter af risikoen for alvorlig leverskade, forekomsten af leversvigt på trods af de trufne risikominimeringsforanstaltninger og den omstændighed, at der ikke blev identificeret yderligere risikoforanstaltninger med henblik på at forebygge eller reducere risikoen hhv. en underpopulation, hvor benefit/risk-forholdet for ulipristal 5 mg kunne være positivt, konkluderede PRAC, at denne risiko opvejer fordelene ved ulipristalacetat 5 mg i alle dets indikationer. Da ingen betingelser, hvis de opfyldes i fremtiden, vil afstedkomme et positivt benefit/risk-forhold for disse produkter, anbefalede PRAC, at markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg tilbagekaldes.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC overvejede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af evalueringen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg
- PRAC gennemgik den tilgængelige information om ulipristalacetat 5 mg og risikoen for alvorlig leverskade, herunder de data, som indehaverne af markedsføringstilladelserne for ulipristalacetat 5 mg havde oplyst på skrift og gennem mundtlige redegørelser, og resultatet af høringen af ad hoc-ekspertgruppen, der blev indkaldt i forbindelse med sagen
- PRAC gennemgik alle indberettede tilfælde af alvorlig leverskade hos kvinder behandlet med ulipristalacetat 5 mg for symptomer på fibromer, herunder et nyt indberettet tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation (femte kumulative tilfælde), selv om de risikominimeringsforanstaltninger, der blev aftalt efter den tidligere artikel 20-indbringelse, blev fulgt. PRAC konkluderede, at årsagssammenhængen mellem ulipristalacetat 5 mg og alvorlig leverskade var sandsynlig/meget sandsynlig og bemærkede, at en progression i udviklingen af leversvigt med efterfølgende levertransplantation ikke kunne forhindres
- PRAC drøftede forslag til videre risikominimering og kunne ikke identificere yderligere foranstaltninger, der ville sikre effektiv minimering af risikoen til et acceptabelt niveau. I betragtning af risikoen og den idiosynkratiske karakter heraf konkluderede PRAC, at denne risiko opvejer fordelene ved ulipristalacetat 5 mg til behandling af symptomer på fibromer. Ingen undergruppe af patienter, hvor fordelene ved ulipristalacetat 5 mg ville opveje risiciene, kunne identificeres
- Desuden kunne PRAC ikke identificere nogen situation, hvor benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg ville være positivt.

Som følge heraf finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg til behandling af symptomer på fibromer ikke er gunstigt og anbefaler i medfør af artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, at markedsføringstilladelserne for alle lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg tilbagekaldes.

CHMP's detaljerede redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CHMP overvejede PRAC's anbefaling og den supplerende information, der blev fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne, samt resultatet af høringen med den ad hoc-ekspertgruppe, der var indkaldt i forbindelse med denne procedure. Baseret på disse data tilsluttede CHMP sig ikke PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser.

Punkter, hvor der er afvigelser mellem PRAC's anbefaling og det videnskabelige rationale bag CHMP's holdning

Sikkerhedsaspekter

Risikoen for alvorlig leverskade med ulipristalacetat 5 mg blev vurderet i sammenhæng med artikel 20-gennemgangen af Esmya i 2018, og det blev konkluderet af PRAC og CHMP, at produktet kan medføre en risiko for alvorlig leverskade. Mens der vedblev med at herske usikkerhed omkring årsagssammenhængen, anerkendte PRAC og CHMP det meget alvorlige udfald af de indberettede tilfælde af leverskade, og der blev truffet et sæt risikominimeringsforanstaltninger for Esmya, herunder en indikationsbegrænsning, indførelsen af en kontraindikation hos patienter med underliggende leversygdom, en anbefaling om at udføre leverfunktionstest før og under behandlingen, og implementering af informationsmateriale, herunder et patientkort i hver pakke ulipristalacetat 5 mg for i tilstrækkeligt omfang at oplyse patienter om de mulige risici for leverskade. Da risikoen blev kommunikeret klart ud til patienter og sundhedspersonale, var der en forventning om, at hvis der forekom flere tilfælde af svær leverskade med deraf følgende leverskade ville de blive indberettet.

En evaluering af effektiviteten af de risikominimeringsforanstaltninger, der blev truffet i 2018, viste, at begrænsningen af populationen ved at begrænse de to indikationer havde ført til et stort fald i antallet af patienter, der blev behandlet, til omkring 25-30 % af andelen af patienter inden artikel 20-indbringelsen i 2018. CHMP bemærkede, at indberetningsfrekvensen for alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation på 0,52/100.000, baseret på 4/765.000 patienter udsat for ulipristalacetat 5 mg før den tidligere artikel 20-procedure, og 0,51/100.000, baseret på 1/194.614 patienter udsat for ulipristal acetat 5 mg efter den tidligere artikel 20-procedure, forblev den samme. Det blev også bemærket, at disse hændelser stemmer overens med en forsigtigt anslået baggrundsincidens af død/levertransplantation på 0,55 tilfælde pr. 100.000 indbyggere som beskrevet af Ibáñez i 2002¹.

CHMP bemærkede også, at resultaterne hos et begrænset antal patienter med øgede leverfunktionstestresultater ved brug af ulipristalacetat 5 mg viste forbedring eller normalisering af de øgede leverfunktionstestværdier (LFT) efter seponering af ulipristal. Selv om disse data er begrænsede, antyder de, at udførelsen af leverfunktionstest er nyttig til at forebygge progression af leverskade. CHMP erkendte dog, at det femte tilfælde af alvorlig leverskade indberettet i december 2019 havde en sandsynlig/meget sandsynlig årsagssammenhæng med ulipristalacetat 5 mg, og at dette tilfælde forekom på trods af de truffe risikominimeringsforanstaltninger, og at en progression i udviklingen af leversvigt med efterfølgende levertransplantation ikke kunne forhindres.

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

Aspekter vedrørende effektiv virkning

- Præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer

Ved afslutningen af ét behandlingsforløb (3 måneder) indberettede henholdsvis 73,4 % og 75,3 % af patienterne i to forskellige fase III-studier sekundær amenoré, og det mediane fibromvolumen var reduceret med henholdsvis 21,2 % og 35,6 % sammenlignet med baseline.

Reduktionen i størrelsen af det uterine leiomyon, som kan lette kirurgi, samt reduktionen i blodtab og anæmi, som vil forbedre patientens generelle helbred, betragtes som klinisk relevante. Imidlertid betragtes de kliniske fordele ved den præoperative behandling som begrænsede, og der findes et andet kortvarigt præoperativt behandlingsalternativ, nemlig en GnRH-agonist.

- Intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på fibromer

Ved afslutningen af det fjerde behandlingsforløb svarende til ca. to års behandling (4 forløb af 3 måneders varighed, hvor genbehandlingsforløb startede i den første uge af den anden menstruation efter den foregående afslutning af behandlingsforløbet) indberettede 69,6 % af patienterne sekundær amenoré og den mediane reduktion af volumen af det uterine leiomyon fra baseline var 71,8 % i ét fase III-studie.

Fordelene ved ulipristalacetat 5 mg betragtes som størst i den periodiske behandlingsindikation, dvs. for patienter, hvis sundhed og livskvalitet er påvirket af symptomer på fibromer, især kraftig blødning, men hos hvem operation ikke er en mulighed, da der for disse patienter med behov for længere behandling ikke findes andre oplagte farmakologiske behandlingsalternativer. Patienter, for hvem operation ikke er en mulighed, kan omfatte kvinder, der af forskellige årsager udgør en kirurgisk risiko, f.eks. på grund af overvægt, øget risiko for venøs trombose, samtidig sygdom eller behandling med ledsagende lægemidler. Endvidere er en operation måske ikke velegnet til kvinder, der ønsker at bevare muligheden for at blive gravid.

Benefit/risk-forhold

CHMP bemærkede, at det femte tilfælde af alvorlig leverskade indberettet med ulipristalacetat 5 mg har en sandsynlig/meget sandsynlig årsagssammenhæng med ulipristalacetat 5 mg og anerkendte, at dette tilfælde var indtruffet på trods af de trufne risikominimeringsforanstaltninger, og at en progression i udviklingen af leversvigt med efterfølgende levertransplantation ikke kunne forhindres. CHMP bemærkede imidlertid, at forekomsten af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation ved brug af ulipristalacetat 5 mg stemmer overens med en forsigtigt anslået baggrundsincidens af død/levertransplantation.

CHMP overvejede desuden forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for Esmya om at trække den præoperative behandlingsindikation tilbage for at begrænse eksponeringen for ulipristalacetat og dermed minimere risikoen yderligere. Indikationen for ét præoperativt behandlingsforløb afspejler en situation, hvor der er planlagt operation, men reduktion i størrelsen af det uterine leiomyon samt reduktion af blodtab og anæmi anses for at have klinisk signifikans. CHMP bemærkede dog, at nogle eksperter, der var blevet konsulteret i forbindelse med denne gennemgang, havde påpeget, at reduktionen af volumen af fibromer ved brug af ulipristalacetat 5 mg ikke blev betragtet som meget stor, hvorfor brugen af dette produkt i det præoperative scenarie ikke i nævneværdig grad påvirkede udfaldet af operationen. CHMP bemærkede også, at eksperterne havde understreget, at der findes alternativer til denne indikation i den præoperative fase. I betragtning af ovenstående og under hensyntagen til risikoen for alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation ved brug af ulipristalacetat 5 mg, var CHMP enig med PRAC i, at ulipristalacetat

5 mg ikke længere skulle anvendes som præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer, og at denne indikation derfor bør fjernes.

CHMP bemærkede, at PRAC også var af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet ved ulipristalacetat 5 mg var negativt ved periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer. CHMP var dog af den opfattelse, at fordelene ved ulipristalacetat 5 mg i den periodiske behandlingsindikation fortsat er relevante for en undergruppe af kvinder med moderate til svære symptomer på fibromer, for hvem fibromembolisering og/eller kirurgisk behandling ikke er en mulighed eller har slået fejl, da der for disse patienter kun er meget begrænsede behandlingsmuligheder.

Eksperterne, der blev konsulteret under et ad hoc-ekspertgruppemøde (AHEG), var enige i, at når man betragter ulipristalacetat 5 mg som en periodisk behandling, er det meget vigtigt at tage højde for de risici, der er forbundet med alternativerne (hysterektomi og de mindre invasive alternative kirurgiske behandlinger, såsom abdominal myomektomi eller intraoperativ konvertering til hysterektomi). Et vigtigt aspekt at tage i betragtning er, at hvert kirurgiske alternativ indebærer en egen risiko, f.eks. varierer dødeligheden efter hysterektomi fra 1 ud af 500 til 1 ud af 3000, mens større komplikationer såsom blødning og tarmperforering har en hyppighed på 1 ud af 100. Recidiv af fibromer efter myomektomi er almindelig, og yderligere behandling kan være nødvendig (American college of Obstetricians and gynaecologists 2008). Abdominal myomektomi indebærer også betydelige risici for fertiliteten, herunder en risiko på 3-4 % for intraoperativ omdannelse til hysterektomi og hyppig udvikling af postoperative intrauterine adhæsioner. Frekvensen af væsentlige komplikationer efter embolisering svarer til frekvensen efter operation, men embolisering er forbundet med højere risiko for mindre komplikationer og for nødvendigheden af supplerende kirurgisk intervention (typisk hysterektomi)².

Ekspertgruppen anførte, at det også er vigtigt at tage den patientpopulation, der ikke ønsker at blive opereret, i betragtning, såsom yngre patienter, der ville bevare muligheden for at blive gravid, hvis man undgik hysterektomi. I denne sammenhæng understregede de fleste af de eksperter, der blev konsulteret i forbindelse med ad hoc-ekspertgruppemødet, behovet for at have ulipristalacetat 5 mg som en mulighed i forbindelse med periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer.

Det blev også bemærket, at eksperterne havde understreget vigtigheden af en detaljeret analyse af risiciene og en nøje gennemgang af det enkelte tilfælde, før der blev truffet nogen beslutning om behandlingen, og at rådgivning af patienterne burde være en prioritet ved beslutningstagningen. Patientrepræsentanten, som var til stede på mødet, var enig i denne opfattelse og understregede vigtigheden af enkeltindividets frie og kvalificerede valg under hensyntagen til alle tilgængelige muligheder.

CHMP var enig i, at beslutningen om, hvorvidt kirurgi, herunder hysterektomi, er den bedste løsning skal træffes af den behandlende læge og patienten på et oplyst grundlag. CHMP var også af den opfattelse, at ulipristalacetat 5 mg bør forblive tilgængeligt ved periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder, der ikke har nået overgangsalderen, og for hvem fibromembolisering og/eller kirurgisk behandling ikke er en mulighed eller har slået fejl, forudsat at fordelene og risiciene ved ulipristalacetat 5 mg og andre tilgængelige behandlingsmuligheder i tilstrækkelig grad kommunikerer ud til både sundhedspersonale og patienter.

For yderligere at minimere risiciene og forbedre kommunikationen med hensyn til risiciene ved ulipristalacetat 5 mg anbefalede CHMP, at produktinformationen opdateres, så den oplyser om, at levertransplantation i nogle tilfælde af leverskade var påkrævet. CHMP anbefalede desuden, at oplysningsmaterialet til såvel receptudskrivende læger som patienter ajourføres for at henlede opmærksomheden på risikoen for svær leverskade og for at understrege behovet for at rådgive

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

patienter om risici og fordele ved de tilgængelige behandlingsmuligheder, så de kan træffe et kvalificeret valg.

Resumé af de nye anbefalede foranstaltninger

Ændringer i produktinformationen

CHMP fandt, at ændringer i afsnit 4.1, 4.4 og 4.8 i produktresuméet var nødvendige for at minimere risikoen for svær leverskade forbundet med brugen af ulipristalacetat 5 mg.

Indikationen blev begrænset til periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder, der ikke har nået overgangsalderen, og for hvem fibromembolisering og/eller kirurgisk behandling ikke er en mulighed eller har slået fejl. Indikationen for ét behandlingsforløb med præoperativ behandling blev slettet, da ulipristalacetat 5 mg ikke længere burde anvendes til denne indikation.

Desuden blev afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i produktinformationen (punkt 4.4) og beskrivelsen af bivirkningen leversvigt i punkt 4.8 ændret, så de redegør for den omstændighed, at levertransplantation var påkrævet i visse tilfælde af leverskade og leversvigt indberettet med ulipristalacetat 5 mg.

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse hermed.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehavere af markedsføringstilladelser bør anvende et risikostyringssystem beskrevet i en revideret risikostyringsplan med de følgende ændringer.

CHMP mente, at ordinationsvejledningen til læger burde ændres for at afspejle den reviderede indikation, det faktum, at levertransplantation var påkrævet i nogle tilfælde af leverskade og leversvigt indberettet med ulipristalacetat 5 mg, og for at understrege, at hyppigheden af leversvigt og patientrisikofaktorerne er ukendte. De receptudskrivende læger bør også rådgive patienterne om risici og fordele ved tilgængelige behandlingsmuligheder, så de kan træffe et kvalificeret valg.

Det blev desuden fundet nødvendigt at ændre det eksisterende patientadvarselkort, så det præciseres, at levertransplantation i nogle få tilfælde har været nødvendig.

Direkte meddelelse til sundhedspersoner og kommunikationsplan

Udvalget vedtog ordlyden af en direkte meddelelse til sundhedspersoner med information om resultatet af denne gennemgang — herunder den begrænsede indikation for ulipristalacetat — baggrundsinformation om risikoen for svær leverskade og en anbefaling til sundhedspersoner om at informere patienter om mulige tegn og symptomer på leverskade samt om risici og fordele ved alle tilgængelige alternativer, så de kan træffe et kvalificeret valg. Udvalget vedtog ligeledes en kommunikationsplan.

Begrundelse for CHMP's udtalelse og for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP tog hensyn til PRAC's anbefaling om ulipristalacetat 5 mg og alle de data, der var fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelser for ulipristalacetat 5 mg
- CHMP bemærkede, at den kausale sammenhæng mellem ulipristalacetat 5 mg med det femte tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation er blevet vurderet som sandsynlig/yderst sandsynlig, og erkendte, at en progression i udviklingen af leversvigt med

efterfølgende levertransplantation ikke kunne forhindres, selv om de risikominimeringsforanstaltninger, der blev aftalt i forbindelse med den tidligere artikel 20-indbringelse, blev fulgt

- CHMP var enig i, at risikoen for alvorlig leverskade opvejer fordelene ved ulipristalacetat som ét behandlingsforløb ved præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder, og denne indikation bør derfor fjernes efter aftale med markedsføringstilladelsesindehaverne
- CHMP var imidlertid af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet ved ulipristalacetat i den periodiske behandlingsindikation kun anses for fortsat gunstig hos en undergruppe af kvinder med moderate til svære symptomer på fibromer, der ikke har nået overgangsalderen, og for hvem fibromembolisering og/eller kirurgisk behandling ikke er en mulighed eller har slået fejl, forudsat at risiciene i tilstrækkelig grad kommunikeres ud til patienter og receptudskrivende læger via produktinformationen og oplysningsmaterialet for at sikre kvalificerede behandlingsbeslutninger ud over de risikominimeringsforanstaltninger, der allerede er truffet i forbindelse med den tidligere gennemgang.

CHMP finder derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg fortsat er gunstigt, forudsat at de ændringer i produktinformationen og de yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der er beskrevet ovenfor, gennemføres.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg.