

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Der er indberettet tre tilfælde af alvorlig, transplantationskrævende leverskade i tidsrummet mellem udfærdigelsen af markedsføringstilladelsen for Esmya (ulipristalacetat) og november 2017. Derudover er der indberettet andre tilfælde af leverskader med Esmya efter markedsføring. Da den skønnede eksponering for Esmya modsvarer ca. 200 000 til 275 000 patientår, forekommer antallet af alvorlige transplantationskrævende leverskader højere end forventet, skønt baggrundsincidensen for medikamentel leverskade er usikker. Produktinformationen for Esmya indeholdt på daværende tidspunkt ingen oplysninger om hepatiske hændelser. Trods usikkerheden vedrørende baggrundsincidens og oplysningerne om de indberettede tilfælde giver de indberettede tilfældes alvorlige karakter anledning til betænkelighed. Da der ikke kunne udelukkes en mulig kausal sammenhæng mellem Esmya og akut leversvigt, har disse tilfælde foranlediget en tilbundsgående undersøgelse af denne risiko og dens indvirkning på benefit/risk-forholdet for Esmya.

Den 30. november 2017 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 på baggrund af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere virkningen af ovennævnte betænkeligheder på benefit/risk-forholdet for Esmya og fremsætte en henstilling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Esmya (ulipristalacetat, 5 mg) er et centralt godkendt lægemiddel, der er indiceret til præoperativ behandling og intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder.

PRAC tog hensyn til alle data indgivet af indehaveren af markedsføringstilladelsen samt data fra de nationale kompetente myndigheder, herunder opfølgende oplysninger om tilfælde af levertransplantation. Synspunkterne hos *ad hoc*-eksperter, der blev rådspurgt i løbet af proceduren, blev ligeledes taget i betragtning.

Uterusfibromer er den hyppigste pelvistumor hos kvinder. Skønt uterusfibromer er benigne, er moderate til svære former ofte forbundet med betydelig morbiditet såsom svær blødning, anæmi, smerter, ubehag og nedsat livskvalitet. Ligesom ved vurderingen i den oprindelige markedsføringstilladelse for Esmya var den kliniske virkning af ulipristalacetat ved præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder baseret på kortvarige undersøgelser, der viste det aktive stofs evne til at reducere fibromrelateret blødning, anæmi og fibromstørrelse gennem administration af 5 mg dagligt i op til tre måneder. Markedsføringstilladelsen for Esmya blev udvidet til at omfatte den terapeutiske indikation intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder. Denne sidste indikation blev godkendt på grundlag af resultaterne af en anden undersøgelse, der tilvejebragte data for op til 4 forløb med intermitterende behandling med ulipristalacetat på hver 3 måneder, i tilslutning til data fra de tidligere undersøgelser med forløb med gentagen behandling. Esmyas udtalte reduktion af blødning og reduktion af anæmi og relaterede symptomer er påvist hurtigt at medvirke til forbedret livskvalitet hos patienter, som ikke har fået operativ behandling. Det må bemærkes, at menopausen udgør en naturlig afslutning på behandlingsbehovet.

Det bemærkedes, at der ikke er konstateret signaler om hepatisk toksicitet i de ikke-kliniske eller kliniske undersøgelser med Esmya. På grund af eksklusionskriterier for patienter med forhøjede transaminaser eller andre tegn på leversygdom, foruden den begrænsede størrelse af

sikkerhedsdatabasen i disse undersøgelser, må fraværet af fund i kliniske undersøgelser dog fortolkes med forsigtighed. Som følge af hormonelle forskelle mellem gnavere og mennesker er de toksikologiske sikkerhedsresultater vedrørende leveren hos gnavere desuden vurderet som mindre relevante for mennesker. I alle tilfælde, der er indberettet efter markedsføring, mangler der oplysninger, hvilket vanskeliggør vurdering af kausalitet, og der har derfor ikke med sikkerhed kunnet fastslås en kausal sammenhæng mellem Esmya og alvorlig leverskade. Oplysningerne fra disse tilfælde er dog tilstrækkelige til at konkludere, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at Esmya i sjældne tilfælde kan bidrage til leverskade.

På baggrund af sikkerhedsresultaterne og den mulige virkningsmekanisme var eksperterne i ad hoc-ekspertergruppen af den opfattelse, at der er sandsynlighed for en årsagssammenhæng mellem Esmya og svær leverskade. Særligt var hepatologerne enige om, at der i mindst 2 af de indberettede tilfælde kunne iagttages en sammenhæng med anvendelse af Esmya.

Skønt Esmyas generelle egenskaber ikke svarer til et typisk leverskadeligt lægemiddel, konkluderede PRAC på grundlag af den aktuelle gennemgang og under hensyn til eksperternes synspunkter, at Esmya (ulipristalacetat) kan indebære risiko for alvorlig leverskade. De foreliggende data giver anledning til alvorlige betænkeligheder og kræver, at der træffes foranstaltninger til risikominimering.

Uterusfibromer er den hyppigst forekommende indikation for hysterektomi¹. Hysterektomi er en meget almindelig kurativ gynækologisk operation, der er forbundet med lav dødelighed (dødelighedsfrekvensen angives til mellem 0,02 % og 0,17 %) og lav risiko for intra- eller postoperative komplikationer (angivet til 5 % til 8 %). Andre operative behandlinger som myomektomi og embolisering af arteria uterina er ligeledes valide alternativer til hysterektomi, men er ikke egnede i alle tilfælde og er desuden forbundet med højere komplikationsfrekvens end hysterektomi. Det vedgås dog, at operativ behandling ikke er velegnet til alle kvinder, enten som følge af anamnesen, komorbiditet eller patientens ønske om at bevare fertiliteten.

I lyset af de eksisterende betænkeligheder ved nyligt indberettede tilfælde af alvorlig leverskade og i erkendelse af, at fordelene afhænger af den kliniske situation, fandt PRAC, at anvendelsen af Esmya bør begrænses. Idet der tages hensyn til den kliniske værdi af Esmya til den intermitterende behandlingsindikation, hvor der ikke er godkendt noget andet farmakologisk langtidsdækkende alternativ, bør denne indikation begrænses til voksne kvinder, som er i den reproduktive alder og ikke er egnede til operation.

Den præoperative behandling kan betragtes som den mindst gavnlige, da den afspejler en situation, hvor der planlægges operation; reduktionen i myomstørrelse samt reduktion af blodtab og anæmi anses dog for at have klinisk betydning. PRAC fandt, at det i ordlyden af indikationen bør præciseres, at Esmya er beregnet til anvendelse i ét enkelt præoperativt behandlingsforløb i overensstemmelse med den nuværende dosering.

Efter at have taget hensyn til eksperternes holdning til spørgsmålet og efter en grundig gennemgang af de foreliggende data fandt PRAC, at der bør anbefales følgende risikominimeringsforanstaltninger.

Produktet bør være kontraindiceret hos patienter med underliggende leversygdom for at udelukke patienter med potentielt større følsomhed for leverpåvirkning af behandling med Esmya. Desuden finder PRAC, at der bør implementeres advarsler vedrørende overvågnings- og stopkriterier for at identificere en leverskade uanset oprindelse, inden patienten oplever symptomer, hvorved risikoen for alvorlig skade kan mindskes.

Der bør derfor udføres leverfunktionstests inden behandling med Esmya en gang om måneden under de to første behandlingsforløb samt to til fire uger efter seponering af behandlingen. Ved ALT eller

¹ Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 27. januar 2001;357(9252): 293-8.

AST > 2 x ULN (alene eller i kombination med bilirubin > 2 x ULN) bør behandlingen ikke initieres, hvilket er i overensstemmelse med eksklusionskriterierne i de kliniske undersøgelser med Esmya. Patienter, der får transaminaser (ALT eller AST) > 3 x ULN i løbet af behandlingen, bør desuden tages ud af behandlingen og overvåges tæt. Sædvanligvis forekommer hændelser med medikamentel leverskade inden for de første 6 måneder efter initiering af ny medicinering². Baseret på de indberettede tilfælde af potentiel leverskade med Esmya — og forud at alle sådanne tilfælde er forårsaget af Esmya uanset årsagssammenhæng — er tiden til maksimal indsættelse af leverskade ca. 140 dage, og langt størstedelen af de indberettede potentielt medikamentelt inducerede leverskader indtræder ved mellem 1 og 8 måneder (2 behandlingscyklusser inkl. 2 måneders pause). Dette er rationalet for den obligatoriske leverovervågning i løbet af de første 2 behandlingsforløb, mens der under efterfølgende forløb anbefales monitorering som klinisk indiceret. Det bør bemærkes, at medikamentelt induceret leverskade sædvanligvis er gradvist indsættende og opstår i løbet af 1-4 uger. Hyppigere overvågning end månedligt anses ikke for praktisk muligt. PRAC anser det for hensigtsmæssigt også at overvåge leverfunktionen 2 til 4 uger efter at behandlingen er ophørt, da der i nogle af de indberettede tilfælde er indberettet leverskade et par uger efter behandlingens ophør.

For at sikre, at beslutninger om initiering og fortsættelse af behandlingen træffes af læger, der er fortrolige med diagnosticering af uterusfibrom, anbefaler PRAC desuden, at initiering af og tilsyn med behandlingen med Esmya begrænses til læger med erfaring i diagnose og behandling af uterusfibrom.

Disse anbefalinger bør ligeledes indgå i det eksisterende oplysningsmateriale (lægevejledningen), og der bør udsendes en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC), hvor de oplyses om anbefalingerne i nærværende gennemgang. Der bør udleveres et patientkort for at sikre, at patienterne er tilstrækkeligt informeret om de mulige risici for leverskade og de implementerede risikominimeringsforanstaltninger. Patienterne bør informeres om potentielle leverrelaterede bivirkninger, som Esmya måske kan forårsage, og om nødvendigheden af at underrette lægen om eventuelle leverproblemer, de måtte have. Patienterne bør oplyse lægen om eventuelle leverproblemer, de måtte have, og bør desuden være opmærksomme på, at der skal tages leverfunktionsprøver før behandlingen, under behandlingen og efter seponering.

PRAC var endvidere af den opfattelse, at de indberettede tilfælde af leverskader bør overvåges tæt; til dette formål indeholder den reviderede risikostyringsplan et spørgeskema med henblik på målrettet opfølgning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere disse spørgeskemaer, og resultaterne af dem bør diskuteres i fremtidige periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR'er).

I betragtning af de tilbageværende usikkerheder er det PRAC's opfattelse, at der bør indsamles yderligere data om Esmya og leverskade. PRAC finder, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør udføre in vitro-undersøgelser til bedre karakterisering af virkningsprofilen for lægemiddelinduceret leverskade forbundet med Esmya. Derudover bør der udføres observationsundersøgelser med henblik på at analysere data om risikoen for leverskader med sammenhæng med Esmya og om effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne.

Sammenfattende fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet for Esmya fortsat var positivt, forudsat at der foretages ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelserne. Disse nye henstillinger erstatter den midlertidige foranstaltning, der er indebar at undlade at behandle nye patienter, som PRAC anbefalede i februar 2018.

Begrundelse for PRAC's henstilling

Ud fra følgende betragtninger:

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. July 2014; 109(7):950-66.

- PRAC behandlede den procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for Esmya (ulipristalacetat).
- PRAC gennemgik samtlige data vedrørende risikoen for leverskade med Esmya, som var fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og de nationale kompetente myndigheder vedrørende tilfælde af leverskade og levertransplantation, der var indberettet siden den oprindelige markedsføringstilladelse for produktet. Der blev ligeledes gennemgået data fra kliniske og ikke-kliniske undersøgelser, herunder in vitro-testning. PRAC tog desuden i betragtning de synspunkter, der blev udtrykt af eksperter på et ad hoc-møde.
- PRAC konkluderede, at Esmya (ulipristalacetat) måske medfører risiko for alvorlig leverskade. Skønt der tilbagestår usikkerheder omkring årsagssammenhængen, hæftede PRAC sig ved det meget alvorlige udfald af de indberettede tilfælde af leverskade. Som afvejning heraf i forhold til fordelene ved Esmya til behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer konkluderede PRAC, at den indicerede population bør begrænses af sikkerhedshensyn. Derudover bør der træffes foranstaltninger til minimering af risikoen for leverskade.
- PRAC henstillede, at intermitterende behandling med Esmya af moderate til svære symptomer på uterusfibromer begrænses til voksne kvinder i den reproduktive alder, som ikke er egnede til operation. Udvalget præciserede desuden, at Esmya kan anvendes som ét præoperativt behandlingsforløb for moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder. PRAC henstillede ligeledes, at initiering og overvågning af behandling med Esmya begrænses til læger med erfaring i diagnose og behandling af uterusfibromer.
- PRAC konkluderede yderligere, at Esmya bør være kontraindiceret hos patienter med underliggende leversygdom. Derudover anbefalede PRAC, at der foretages leverfunktionstests før initiering af hvert behandlingsforløb med Esmya, under behandlingen samt to til fire uger efter ophør af behandlingen. Vejledning om initiering og ophør af behandling bygger på resultaterne af disse tests og er indsat i produktinformationen. Behandlingen bør seponeres hos patienter, der viser tegn eller symptomer svarende til leverskade, og patienten bør straks undersøges.
- PRAC fandt det desuden nødvendigt at indføre et patientkort, der skal være indeholdt i hver pakning med Esmya, for at sikre, at patienterne informeres tilstrækkeligt om de mulige risici for leverskader og de indførte risikominimeringsforanstaltninger. Endvidere bør den eksisterende ordinationsvejledning ajourføres tilsvarende.
- PRAC var desuden af den opfattelse, at der burde udføres mekanistiske studier med henblik på yderligere undersøgelse af en mulig virkningsmekanisme for levertoksicitet. Derudover bør der udføres observationsundersøgelser til nærmere karakterisering af den hepatiske risiko og evaluering af effektiviteten af de indførte risikominimeringsforanstaltninger.

På ovenstående baggrund finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for Esmya (ulipristalacetat) fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages de vedtagne ændringer af produktinformationen og træffes de supplerende risikominimeringsforanstaltninger. Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende Esmya (ulipristalacetat).

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's henstilling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for henstillingen.