

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Drei Fälle von schwerwiegenden Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, wurden zwischen der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya (Ulipristalacetat) und November 2017 berichtet. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung weitere Fälle von Leberschäden für Esmya gemeldet. In Anbetracht der geschätzten Exposition gegenüber Esmya von ca. 200 000 bis 275 000 Patientenjahren scheint die Anzahl der Fälle schwerer Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machen, höher als erwartet, auch wenn die Hintergrundinzidenz arzneimittelinduzierter Leberschäden unklar ist. Die Produktinformation für Esmya enthielt zu diesem Zeitpunkt keine Angaben über Leberereignisse. Angesichts der Unklarheiten bezüglich der Hintergrundinzidenz und der Angaben in den Fallberichten wirft die Schwere der berichteten Fälle Bedenken auf. Da ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Esmya und akutem Leberversagen nicht ausgeschlossen werden konnte, lösten diese Fälle eine eingehende Untersuchung dieses Risikos und der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya aus.

Die Europäische Kommission leitete am 30. November 2017 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Esmya (Ulipristalacetat, 5 mg) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das zur präoperativen Behandlung und intermittierenden Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter angezeigt ist.

Der PRAC berücksichtigte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie von den zuständigen nationalen Behörden vorgelegte Daten, einschließlich Informationen zur Nachbeobachtung von Fällen mit Lebertransplantation. Die Ansichten von im Laufe des Verfahrens *ad hoc* zurate gezogenen Sachverständigen fanden ebenfalls Berücksichtigung.

Gebärmuttermyome sind die am häufigsten auftretenden Beckentumoren bei Frauen. Wenngleich Gebärmuttermyome gutartig sind, gehen mittelschwere bis schwere Formen häufig mit erheblicher Morbidität einher, wie z. B. schweren Blutungen, Anämie, Schmerzen, Beschwerden und verminderter Lebensqualität. Gemäß der Beurteilung im Rahmen der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya stützte sich die klinische Wirksamkeit von Ulipristalacetat zur präoperativen Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter auf Kurzzeitstudien, die nachwiesen, dass der Wirkstoff bei Verabreichung in einer Dosis von 5 mg/Tag für bis zu drei Monate in der Lage ist, die myombedingte(n) Blutungen und Anämie sowie die Größe der Myome zu reduzieren. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya wurde erweitert, um das Anwendungsgebiet zur intermittierenden Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter aufzunehmen. Diese jüngste Indikation wurde auf der Grundlage von Ergebnissen aus einer anderen Studie zugelassen, die Daten für bis zu 4 Zyklen einer intermittierenden Therapie zu je 3 Monaten mit Ulipristalacetat lieferte, sowie basierend auf Daten zu wiederholten Behandlungszyklen aus den vorherigen Studien. Es wurde nachgewiesen, dass Esmya durch eine ausgeprägte Verringerung der Blutungen, eine Reduzierung der Anämie sowie eine Linderung der damit einhergehenden Symptome rasch zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patientinnen beitrug,

die sich keiner operativen Behandlung unterzogen. Zu beachten ist, dass die Menopause ein natürliches Ende für die Notwendigkeit einer Behandlung darstellt.

Man nahm zur Kenntnis, dass im Rahmen von nicht-klinischen oder klinischen Studien zu Esmya kein Signal für eine Lebertoxizität identifiziert wurde. Da die Ausschlusskriterien jedoch Patientinnen mit erhöhten Transaminasen oder anderen Anzeichen für eine Lebererkrankung umfassten sowie aufgrund der eingeschränkten Größe der Sicherheitsdatenbank in diesen Studien muss das Fehlen entsprechender Befunde in klinischen Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund hormoneller Unterschiede zwischen Nagetieren und Menschen wurden außerdem die an Nagetieren gewonnenen toxikologischen Sicherheitserkenntnisse in Bezug auf die Leber als für den Menschen weniger relevant eingestuft. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung besteht bei allen gemeldeten Fällen ein Mangel an Informationen, was eine Beurteilung der Kausalität erschwert; daher wird kein definitiver Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Esmya und schweren Leberschäden hergestellt. Basierend auf diesen Fällen liegen jedoch ausreichend Informationen vor, um zu dem Schluss zu gelangen, dass zumindest eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass Esmya gelegentlich zu Leberschäden beitragen kann.

Auf der Grundlage der Sicherheitserkenntnisse und des möglichen Wirkmechanismus waren die Sachverständigen der *ad hoc* zurate gezogenen Expertengruppe der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Esmya und schweren Leberschäden plausibel ist. Insbesondere bestand unter den Hepatologen Konsens darüber, dass in mindestens 2 gemeldeten Fällen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Esmya zu beobachten war.

Obwohl die allgemeinen Merkmale von Esmya nicht dafür sprechen, dass das Arzneimittel ein typischer Verursacher arzneimittelinduzierter Leberschäden ist, gelangte der PRAC basierend auf der aktuellen Überprüfung und unter Berücksichtigung der Ansichten der Sachverständigen zu dem Schluss, dass Esmya (Ulipristalacetat) möglicherweise mit einem Risiko für schwere Leberschäden einhergeht. Die verfügbaren Daten geben Anlass zu ernststen Bedenken und rechtfertigen die Ergreifung von Risikominderungsmaßnahmen.

Gebärmuttermyome stellen die häufigste Einzelindikation für eine Hysterektomie dar.<sup>1</sup> Hysterektomie ist ein sehr häufig durchgeführter kurativer operativer Eingriff im Bereich der Gynäkologie mit geringer Mortalität (die angegebenen Mortalitätsraten liegen im Bereich von 0,02 % bis 0,17 %) und einem geringen Risiko für intra- oder postoperative Komplikationen (werden im Bereich von 5 % bis 8 % angegeben). Andere operative Behandlungen, wie z. B. Myomektomie und Embolisation der Arteria uterina, sind ebenfalls wirksame Alternativen zur Hysterektomie; allerdings sind sie nicht in allen Fällen geeignet und sind außerdem, im Vergleich zur Hysterektomie, mit einer höheren Inzidenz von Komplikationen assoziiert. Es wird jedoch anerkannt, dass aufgrund ihrer Anamnese, Begleiterkrankungen oder Absicht, die Fertilität zu bewahren, ein operativer Eingriff nicht für alle Frauen geeignet ist.

Angesichts der bestehenden Bedenken im Hinblick auf kürzlich gemeldete Fälle schwerer Leberschäden und die Tatsache anerkennend, dass der Nutzen je nach den verschiedenen klinischen Situationen stark variiert, war der PRAC der Auffassung, dass die Anwendung von Esmya eingeschränkt werden sollte. Unter Berücksichtigung des klinischen Nutzens von Esmya bei der Indikation zur intermittierenden Therapie, bei der keine andere langfristige pharmakologische Alternative zugelassen ist, sollte diese Indikation auf erwachsene Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht für einen operativen Eingriff infrage kommen, beschränkt werden.

Die präoperative Behandlung kann als am wenigsten nützlich angesehen werden, da sie eine Situation darstellt, in der ein operativer Eingriff geplant ist; Reduzierungen der Myomgröße sowie eine

---

<sup>1</sup> Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 27. Januar 2001; 357(9252):293-8.

Verringerung des Blutverlusts und der Anämie werden jedoch als klinisch signifikant eingestuft. Der PRAC war der Ansicht, dass im Wortlaut der Indikation deutlich gemacht werden sollte, dass Esmya gemäß der aktuellen Dosierung für einen einzelnen Behandlungszyklus im präoperativen Kontext anzuwenden ist.

Unter Berücksichtigung der Ansichten der Sachverständigen zu diesem Thema und nach einer gründlichen Überprüfung der verfügbaren Daten war der PRAC der Auffassung, dass die folgenden Risikominderungsmaßnahmen zu empfehlen sind.

Um Patientinnen auszuschließen, die potenziell anfälliger für eine Leberschädigung aufgrund der Behandlung mit Esmya sind, sollte das Arzneimittel bei Patientinnen mit Grunderkrankungen der Leber kontraindiziert sein. Darüber hinaus ist der PRAC der Ansicht, dass Warnhinweise bezüglich der Überwachung sowie Kriterien für einen Behandlungsabbruch zu implementieren sind, um einen Leberschaden beliebiger Ursache zu erkennen, bevor bei der Patientin Symptome auftreten; so könnte das Risiko für das Auftreten schwerer Gesundheitsschädigungen reduziert werden.

Daher sind vor Beginn der Behandlung mit Esmya, monatlich während der ersten beiden Behandlungszyklen sowie zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Gemäß den Ausschlusskriterien in den klinischen Studien zu Esmya sollte bei Patientinnen mit ALT oder AST > 2 x obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN) (isoliert oder in Kombination mit Bilirubin > 2 x ULN) keine Behandlung eingeleitet werden. Darüber hinaus sollten Patientinnen, bei denen während der Behandlung Transaminasespiegel (ALT oder AST) von > 3 x ULN auftreten, die Behandlung abbrechen und engmaschig überwacht werden. In der Regel treten arzneimittelinduzierte Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn einer neuen medikamentösen Therapie auf.<sup>2</sup> Auf der Grundlage der im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung gemeldeten Fälle potenzieller Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya und unter der Annahme, dass alle derartigen Fälle (unabhängig von der Kausalität) auf Esmya zurückzuführen sind, beträgt die Dauer, nach der am häufigsten Leberschäden auftreten, 140 Tage, und die überwiegende Mehrheit der gemeldeten potenziellen arzneimittelinduzierten Leberschäden tritt nach 1 bis 8 Monaten (2 Behandlungszyklen, einschließlich einer 2-monatigen Pause) auf. Mit dieser Begründung wird die obligatorische Leberüberwachung innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen gerechtfertigt, während in späteren Zyklen eine Überwachung je nach klinischer Indikation empfohlen wird. Es gilt zu beachten, dass arzneimittelinduzierte Leberschäden im Allgemeinen tendenziell allmählich auftreten und sich über einen Zeitraum von 1 bis 4 Wochen entwickeln. Eine häufiger als monatlich stattfindende Überwachung wird nicht als praktikabel angesehen. Der PRAC hält es für angemessen, die Leberfunktion außerdem 2 bis 4 Wochen nach dem Behandlungsende zu überwachen, da die Leberschäden in einigen der gemeldeten Fälle einige Wochen nach Absetzen der Behandlung gemeldet wurden.

Um zu gewährleisten, dass Entscheidungen über die Einleitung und Fortsetzung der Behandlung durch Ärzte erfolgen, die mit der Diagnose von Gebärmuttermyomen vertraut sind, empfiehlt der PRAC außerdem, dass die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Esmya auf Ärzte beschränkt werden sollte, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen haben.

Das bestehende Aufklärungsmaterial (Leitfaden für Ärzte) sollte ebenfalls mit diesen Empfehlungen aktualisiert werden, und die Herausgabe eines Rote-Hand-Briefs wird auch als angemessen erachtet, um Angehörige der Gesundheitsberufe über die Empfehlungen der vorliegenden Überprüfung zu informieren. Damit Patientinnen angemessen über die möglichen Risiken für Leberschäden und die implementierten Risikominderungsmaßnahmen informiert werden, sollte eine

---

<sup>2</sup> 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. Juli 2014; 109(7):950-66.

Patienteninformationskarte herausgegeben werden. Patientinnen sollten über die potenziellen die Leber betreffenden Nebenwirkungen, welche möglicherweise durch die Anwendung von Esmya verursacht werden, sowie über die Notwendigkeit, die behandelnden Ärzte bezüglich gegebenenfalls auftretender Leberprobleme zu warnen, informiert werden. Patientinnen sollten Ärzte über alle bei ihnen auftretenden Leberprobleme informieren und sich außerdem der Tests zur Überwachung der Leberfunktion bewusst sein, die vor der Behandlung, während der Behandlung und nach deren Absetzen durchzuführen sind.

Der PRAC war außerdem der Ansicht, dass die gemeldeten Fälle von Leberschäden engmaschig zu überwachen sind; hierzu wurde ein zielgerichteter Nachbeobachtungs-Fragebogen in einen überarbeiteten Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte diese Fragebögen implementieren, und die entsprechenden Ergebnisse sind in zukünftigen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) zu erörtern.

Angesichts der verbleibenden Unklarheiten ist der PRAC der Auffassung, dass weitere Daten zu Esmya und Leberschäden zu sammeln sind. Der PRAC ist der Ansicht, dass vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Studien durchzuführen sind, um das mechanistische Profil arzneimittelinduzierter Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya besser zu beschreiben. Darüber hinaus sind Beobachtungsstudien durchzuführen, um Daten zum Risiko für Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya und zur Wirksamkeit von Risikominderungsmaßnahmen zu analysieren.

Schlussfolgernd gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya vorbehaltlich der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen positiv bleibt. Die vorübergehende, vom PRAC im Februar 2018 empfohlene Maßnahme, keine neuen Patientinnen mehr zu behandeln, wird durch diese neuen Empfehlungen ersetzt.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Esmya (Ulipristalacetat).
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und von zuständigen nationalen Behörden vorgelegten Daten zum Risiko für Leberschäden im Zusammenhang mit Esmya in Bezug auf Fälle von Leberschäden und Lebertransplantationen, die seit der ursprünglichen Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels gemeldet wurden. Außerdem wurden Daten aus klinischen Studien sowie nicht-klinischen Studien, einschließlich In-vitro-Tests, überprüft. Der PRAC berücksichtigte die von Sachverständigen bei einer *ad hoc* einberufenen Expertengruppensitzung ausgedrückten Ansichten.
- Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass Esmya (Ulipristalacetat) möglicherweise ein Risiko für schwere Leberschäden birgt. Wenngleich nach wie vor gewisse Unsicherheiten bezüglich der Kausalität bestehen, erkannte der PRAC das sehr ernste Ergebnis der gemeldeten Fälle von Leberschäden an. Nach Abwägung dieses Umstands gegenüber dem Nutzen der Esmya-Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die indizierte Population aus Sicherheitsgründen einzuschränken ist. Des Weiteren sind Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerer Leberschäden zu implementieren.
- Der PRAC empfahl, die intermittierende Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen mit Esmya auf erwachsene Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter zu

beschränken, die für einen operativen Eingriff nicht infrage kommen. Es wird ferner verdeutlicht, dass Esmya im Rahmen eines einzelnen Behandlungszyklus zur präoperativen Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter angewendet werden kann. Der PRAC empfahl außerdem, dass die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Esmya auf Ärzte beschränkt werden sollte, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Gebärmuttermyomen haben.

- Der PRAC gelangte ferner zu dem Schluss, dass Esmya bei Patientinnen mit Grunderkrankungen der Leber kontraindiziert sein sollte. Darüber hinaus empfahl der PRAC die Durchführung von Leberfunktionstests vor Beginn jedes Behandlungszyklus mit Esmya, während der Behandlung sowie zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Behandlung. In die Produktinformation wird ein Leitfaden zur Einleitung und zum Absetzen der Behandlung basierend auf den Ergebnissen dieser Tests aufgenommen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden bei Patientinnen, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, welche auf Leberschäden hinweisen, und die Patientin ist in diesem Fall unverzüglich zu untersuchen.
- Der PRAC hielt es außerdem für notwendig, eine Patienteninformationskarte einzuführen, die in jeder Packung Esmya enthalten sein soll, um zu gewährleisten, dass Patientinnen angemessen über die möglichen Risiken für Leberschäden und die implementierten Risikominderungsmaßnahmen informiert werden. Darüber hinaus ist der bestehende Verschreibungsleitfaden für Ärzte entsprechend zu aktualisieren.
- Der PRAC war außerdem der Auffassung, dass mechanistische Studien durchzuführen sind, um einen möglichen Mechanismus für Lebertoxizität eingehender zu untersuchen. Außerdem sind Beobachtungsstudien durchzuführen, um das Leberisiko weiter zu beschreiben und die Wirksamkeit der implementierten Risikominderungsmaßnahmen zu bewerten.

Angesichts des Vorstehenden ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya (Ulipristalacetat) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und der zusätzlichen Risikominderungsmaßnahmen weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Esmya (Ulipristalacetat) aus.

### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.