

Liite IV
Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Esmyan (ulipristaaliasetaatti) myyntiluvan myöntämisen ja marraskuun 2017 välillä on raportoitu kolmesta vakavasta maksansiirtoon johtaneesta maksavauriotapauksesta. Lisäksi Esmyan markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muita maksavauriotapauksia. Kun otetaan huomioon, että arvioitu Esmya-altistus on noin 200 000–275 000 potilasvuotta, maksansiirtoon johtaneiden vakavien maksavauriotapausten määrä vaikuttaa olevan odotettua suurempi, vaikka lääkkeen aiheuttaman maksavaurion taustaesiintyvyyden onkin kyseenalainen. Esmyan silloisissa valmistetiedoissa ei ollut tietoja maksatapahtumista. Kun otetaan huomioon taustaesiintyvyyttä koskeva epävarmuus ja raportoitujen tapausten tiedot, raportoitujen tapausten vakavuus on huolestuttavaa. Koska Esmyan ja akuutin maksan vajaatoiminnan välistä mahdollista syy-yhteyttä ei voi sulkea pois, nämä tapaukset johtivat tämän riskin ja sen Esmyan riski-hyötysuhteeseen kohdistuvan vaikutuksen perusteelliseen tutkintaan.

Euroopan komissio aloitti lääketurvallisuutta koskevien tietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 30. marraskuuta 2017 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Esmyan riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Esmya (ulipristaaliasetaatti, 5 mg) on keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saanut lääkevalmiste, joka on tarkoitettu kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä olevilla aikuisilla naisilla leikkausta edeltävänä aikana tai jaksoittain.

PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot sekä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten antamat tiedot, mukaan lukien maksansiirtotapausten seurantatiedot. PRAC otti myös huomioon menettelyn aikana kuultujen *ad hoc* -asiantuntijoiden esittämät kannanotot.

Kohdun sileälihaskasvaimet ovat naisten yleisin lantion alueen kasvain. Vaikka kohdun sileälihaskasvaimet ovatkin hyvänlaatuisia, niiden keskivaikeat tai vaikeat muodot yhdistetään usein merkittävään sairastuvuuteen, kuten runsaaseen verenvuotoon, anemiaan, kipuun, epämukavuuteen ja heikentyneeseen elämänlaatuun. Kuten Esmyan alkuperäisessä myyntiluvassa arvioitiin, ulipristaaliasetaatin kliininen teho kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoidossa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla leikkausta edeltävänä aikana perustui lyhytkestoisiin tutkimuksiin, joissa vaikuttavan aineen osoitettiin vähentävän sileälihaskasvaimiin liittyvää verenvuotoa ja anemiaa sekä pienentävän sileälihaskasvainten kokoa, kun sitä annettiin 5 mg vuorokaudessa enintään kolmen kuukauden ajan. Esmyan myyntilupaa laajennettiin sisältämään käyttöaiheena kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksoittainen hoito hedelmällisessä iässä olevilla aikuisilla naisilla. Tämän jälkimmäisen käyttöaiheen hyväksyminen perustui tuloksiin eräästä toisesta tutkimuksesta, jossa saatiin tietoa enintään neljästä kolmen kuukauden jaksoittaisesta ulipristaaliasetaatin hoitajaksoista, sekä aiempien tutkimusten toistuvia hoitajaksoja koskeviin tietoihin. Vähentämällä selvästi verenvuotoa ja anemiaa ja siihen liittyviä oireita Esmyan on osoitettu nopeasti parantavan sellaisten potilaiden elämänlaatua, jotka eivät ole saaneet leikkaushoitoa. On syytä huomata, että vaihdevuodet ovat luonnollinen päätös tälle hoitotarpeelle.

Mitään signaalia maksatoksisuudesta ei havaittu Esmyan ei-kliinisissä tai kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisten tutkimusten havaintojen puuttumista on kuitenkin tulkittava varoen, koska poissulkukriteerit

koskivat potilaita, joiden transaminaasiarvot olivat suurentuneet tai joilla oli maksasairauden muita merkkejä, sekä siksi, että näiden tutkimusten turvallisuustietokanta oli kooltaan rajallinen. Myöskin jyrksijöillä tehtyjä toksikologisia maksan turvallisuuslöydöksiä pidettiin vähemmän merkityksellisinä ihmisille jyrksijöiden ja ihmisten hormonaalisten erojen takia. Kaikista markkinoille tulon jälkeen raportoiduista tapauksista puuttui tietoja, mikä vaikeutti syy-yhteyden arviointia. Näin ollen Esmyan ja vakavan maksavaurion syy-yhteyttä ei ole pitävästi osoitettu. Näistä tapauksista on kuitenkin riittävästi tietoa sen johtopäätöksen tekemiseen, että on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus siihen, että Esmya saattaa harvoissa tapauksissa myötävaikuttaa maksavaurioon.

Turvallisuuslöydösten ja mahdollisen vaikutusmekanismin perusteella ad hoc -asiantuntijaryhmän asiantuntijoiden kanta oli se, että Esmyan ja vakavan maksavaurion välinen syy-yhteys on todennäköinen. Maksasairauksien hoitoon perehtyneet erikoislääkärit olivat yhtä mieltä siitä, että vähintään kahdessa raportoidussa tapauksessa voitiin havaita yhteys Esmyan käyttöön.

Vaikka Esmyan yleiset ominaisuudet eivät tuekaan sen olevan tyypillinen lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita (DILI) aiheuttava aine, tämänhetkisen arvioinnin perusteella ja ottaen huomioon asiantuntijoiden kannan PRAC katsoi, että Esmyaan (ulipristaaliasetaatti) saattaa liittyä vakavan maksavaurion riski. Saatavilla olevat tiedot herättävät vakavia huolenaiheita ja antavat aihetta riskienminimointitoimille.

Kohdun sileälihaskasvaimet ovat yleisin yksittäinen hysterektomian indikaatio¹. Hysterektomia on hyvin yleinen parantava gynekologinen leikkaustoimenpide, jonka kuolleisuus on pieni (ilmoitetut kuolleisuusluvut 0,02–0,17 %) ja jonka leikkauksen aikaisten tai jälkeisten komplikaatioiden riski on pieni (ilmoitetut luvut 5–8 %). Hysterektomialle on myös muita perusteltuja leikkaushoitovaihtoehtoja, kuten myomektomia ja kohtuvaltimoiden embolisaatio, mutta ne eivät sovi kaikkiin tapauksiin ja niihin liittyy myös suurempi komplikaatioiden esiintyvyys kuin hysterektomiaan. On kuitenkin tiedossa, ettei leikkaushoito sovi kaikille naisille heidän sairaushistoriansa, muiden sairauksien tai hedelmällisyyden säilyttämisen takia.

Äskettäin raportoituihin vakaviin maksavauriotapauksiin liittyvien olemassa olevien huolenaiheiden perusteella ja todeten sen, että hyödyn laajuudessa on eroja eri kliinisissä tilanteissa, PRAC katsoi, että Esmyan käyttöä on rajoitettava. Kun otetaan huomioon Esmyan kliininen käyttö jaksoittaisena hoitona, kun muita hyväksytyjä pitkäaikaisia lääkevaihtoehtoja ei ole, tämä käyttöaihe on rajoitettava hedelmällisessä iässä oleviin naisiin, joille leikkaus ei sovi.

Leikkausta edeltävää hoitoa voidaan pitää vähiten hyödyllisenä, sillä se kuvaa tilannetta, jossa leikkaus on suunniteltu; myoomien koon pienenemistä ja verenhukan ja anemian vähenemistä pidetään kuitenkin kliinisesti merkityksellisinä. PRAC katsoi, että käyttöaiheen sanamuotoa on selvennettävä niin, että Esmyan nykyisen annostuksen mukaisesti sitä käytetään yksi hoitokerta leikkausta edeltävänä aikana.

Otettuaan huomioon asiantuntijoiden kannan aiheesta ja arvioituaan perusteellisesti saatavilla olevat tiedot PRAC katsoi, että seuraavia riskienminimointitoimia on suositeltava.

Esmya-hoidon maksahaitoille mahdollisesti alttiimpien potilaiden poissulkemiseksi valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on olemassa oleva maksahäiriö. PRAC lisäksi katsoo, että seuranta- ja lopettamiskriteerejä koskevat varoitukset on otettava käyttöön, jotta mistä tahansa johtuva maksavaurio havaitaan ennen kuin potilas saa oireita, mikä voi vähentää vakavan vaurion kehittymisriskiä.

Siten maksan toimintakokeet on tehtävä ennen Esmya-hoidon aloittamista, kuukausittain kahden ensimmäisen hoitajakson aikana sekä 2–4 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta. Esmyan kliinisten

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

tutkimusten poissulkukriteerien mukaisesti hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on $> 2 \times$ normaalin ylärajan (erillinen tai yhdessä bilirubiinin $> 2 \times$ normaalin ylärajan kanssa). Lisäksi potilaiden, joiden transaminaasiarvot (ALAT tai ASAT) suurenevat $> 3 \times$ normaalin ylärajan hoidon aikana, on lopetettava hoito ja heitä on seurattava tarkkaan. Lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita ilmenee yleensä ensimmäisen 6 kuukauden sisällä uuden lääkityksen aloittamisesta². Markkinoille tulon jälkeen raportoitujen mahdollisten Esmyaan liittyvien maksavauriotapausten perusteella ja olettaen, että kaikki nämä tapaukset johtuvat Esmyasta syy-yhteyteen katsomatta, maksavaurion alkaminen on huipussaan noin 140 vuorokauden kohdalla ja suurin osa raportoiduista mahdollisista lääkeaineeseen liittyvistä maksavaurioista ilmenee 1–8 kuukauden aikana (2 hoitajaksoa sisältäen 2 kuukauden tauon). Nämä ovat perusteet pakolliselle maksantoiminnan seurannalle kahden ensimmäisen hoitajakson aikana, kun taas myöhemmissä hoitajaksissa suositellaan seurantaa kliinisen tarpeen mukaan. Merkille pantavaa on se, että lääkeaineen aiheuttaman maksavaurion kehittyminen on usein asteittainen ilmiö, joka kehittyy 1–4 viikon aikana. Useammin kuin kuukausittain tapahtuvaa seurantaa ei pidetä käytännössä mahdollisena. PRAC katsoo, että on asianmukaista seurata maksan toimintaa myös 2–4 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta, koska joissakin tapauksissa maksavauriosta on raportoitu muutaman viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Jotta varmistetaan, että päätöksen hoidon aloittamisesta ja jatkamisesta tekee lääkäri, joka on perehtynyt kohdun sileälihaskasvainten diagnosointiin, PRAC myös suosittelee, että Esmya-hoidon aloittaminen ja valvonta on rajoitettava lääkäreihin, joilla on kokemusta kohdun sileälihaskasvainten diagnosoinnista ja hoidosta.

Nämä suositukset on myös päivitettävä olemassa olevaan koulutusmateriaaliin (lääkärin oppaaseen), ja terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tiedotteen julkaisemista pidetään asianmukaisena kyseistä arviointia koskevien suositusten ilmoittamiseksi terveydenhuollon ammattilaisille. Jotta varmistetaan, että potilailla on riittävästi tietoa maksavaurion mahdollisista riskeistä ja käyttöön otetuista riskienminimointitoimista, on julkaistava potilaskortti. Potilaille on ilmoitettava mahdollisista maksaan liittyvistä haittavaikutuksista, jotka voivat aiheutua Esmyan käytöstä, sekä siitä, että heidän on kerrottava lääkärilleen mahdollisista maksaongelmistaan. Potilaiden on ilmoitettava lääkärilleen mahdollisista maksaongelmistaan, ja heidän on myös oltava tietoisia maksantoiminnan seurantakokeista, jotka tehdään ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

PRAC oli myös sitä mieltä, että raportoituja maksavauriotapauksia on seurattava tarkkaan; tätä tarkoitusta varten muutettuun riskinhallintasuunnitelmaan (RMP) on liitetty kohdennettu seurantakysely. Myyntiluvan haltijan on otettava nämä kyselyt käyttöön, ja niiden tulokset on käsiteltävä tulevaisuudessa määräaikaissä turvallisuuksikatsauksissa (PSUR-katsauksissa).

Jäljellä olevien epävarmuuksien perusteella PRAC on sitä mieltä, että Esmyasta ja maksavauriosta on kerättävä lisää tietoa. PRAC katsoo, että myyntiluvan haltijan on tehtävä *in vitro* -tutkimuksia, jotta Esmyaan yhdistettyjen lääkeaineen aiheuttamien maksavaurioiden mekanismiin liittyvää profiilia voidaan luonnehtia paremmin. Lisäksi Esmyaan liittyvää maksavaurioriskiä ja riskienminimointitoimien tehokkuutta koskevien tietojen analysoimiseksi on tehtävä havaintotutkimuksia.

Johtopäätöksenä PRAC totesi, että Esmyan riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntilupien ehtoihin tehdään sovitut muutokset. Nämä uudet suositukset syrjäyttävät PRAC:n helmikuussa 2018 suositteleman tilapäisen toimen olla hoitamatta uusia potilaita.

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*. Heinäkuu 2014; 109(7):950-66.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Esmyyä (ulipristaaliasetaatti).
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat Esmyan maksavaurioriskiä liittyvät tiedot ja kansallisten toimivaltaisten viranomaisten antamat tiedot maksavaurio- ja maksansiirtotapauksista, joita oli raportoitu valmisteen alkuperäisen myyntiluvan jälkeen. Myös tiedot kliinisistä tutkimuksista ja ei-kliinisistä tutkimuksista, in vitro -testit mukaan lukien, arvioitiin. PRAC arvioi myös asiantuntijoiden ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksessa ilmaisevan kannanoton.
- PRAC katsoi, että Esmyaan (ulipristaaliasetaatti) saattaa liittyä vakavan maksavaurion riski. Vaikka syy-yhteys on edelleen epävarma, PRAC totesi raportoitujen maksavauriotapausten hyvin vakavat seuraukset. Tasapainottaakseen tämän Esmyan hyötyjen kanssa kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikkeiden tai vaikeiden oireiden hoidossa PRAC katsoi, että käyttöaiheen mukaista potilasryhmää on rajoitettava turvallisuussyistä. Lisäksi käyttöön on otettava toimet maksavaurioriskin minimoimiseksi.
- PRAC suositteli, että kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikkeiden tai vaikeiden oireiden jaksoittainen hoito on rajoitettava hedelmällisessä iässä oleviin naisiin, joille leikkaus ei sovi. Selvennettiin myös, että Esmyyä voidaan käyttää yksi hoitokerta kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikkeiden tai vaikeiden oireiden leikkausta edeltävään hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille. PRAC myös suositteli, että Esmya-hoidon aloittaminen ja valvonta on rajoitettava lääkäreihin, joilla on kokemusta kohdun sileälihaskasvainten diagnosoinnista ja hoidosta.
- PRAC edelleen katsoi, että Esmya on vasta-aiheista potilaille, joilla on olemassa oleva maksahäiriö. PRAC lisäksi suositteli maksan toimintakokeiden tekemistä ennen kunkin Esmya-hoitojakson aloittamista, hoidon aikana sekä 2–4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Näiden kokeiden tuloksiin perustuvat ohjeet hoidon aloittamisesta ja lopettamisesta sisältyvät valmistetietoihin. Hoito on lopetettava, jos potilaalla on maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita, ja potilas on tutkittava välittömästi.
- PRAC katsoi myös tarpeelliseksi ottaa käyttöön jokaisen Esmya-pakkauksen mukana toimitettavan potilaskortin, jolla varmistetaan, että potilailla on riittävästi tietoa maksavaurion mahdollisista riskeistä ja käyttöön otetuista riskienminimointitoimista. Lisäksi olemassa oleva lääkärin opas lääkkeen määräykseen on päivitettävä vastaavasti.
- PRAC oli myös sitä mieltä, että mekanistisia tutkimuksia on tehtävä maksatoksisuuden mahdollisen mekanismin tutkimiseksi tarkemmin. Lisäksi on tehtävä havaintotutkimuksia maksariskin luonnehtimiseksi edelleen ja käyttöön otettujen riskienminimointitoimien tehokkuuden arvioimiseksi.

Kaiken edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että Esmyan (ulipristaaliasetaatti) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja että lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi toteutetaan. Näin ollen komitea suosittelee, että Esmyan (ulipristaaliasetaatti) myyntilupien ehtoja muutetaan.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.