

Viðauki IV
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Tilkynnt var um þrjú tilvik alvarlegs lifrarskaða sem leiddu til lifrarígræðslu á tímabilinu frá því að Esmya (ulipristal asetat) fékk markaðsleyfið og til nóvembermánaðar 2017. Að auki voru önnur tilvik um lifrarskaða vegna Esmya einnig tilkynnt í kjölfar markaðssetningar. Miðað við áætlaða útsetningu fyrir Esmya sem nemur u.þ.b. 200 000 til 275 000 sjúklingsárum, virðist fjöldi tilfella alvarlegra lifrarskemmda sem leiða til lifrarígræðslu hærri en gert var ráð fyrir, þótt óvissa sé um bakgrunnstíðni lifrarskaða vegna lyfsins. Engar upplýsingar um lifrartilfelli voru gefnar upp í vörulýsingu fyrir Esmya á þeim tíma. Að teknu tilliti til óvissu varðandi bakgrunnstíðni og upplýsinganna í tilkynntum tilvikum, veldur alvara tilvikanna sem tilkynnt hafa verið þó áhyggjum. Þar sem ekki var unnt að útiloka hugsanlega orsakatengsl Esmya og bráðrar lifrabilunar, kölluðu þessi atvik á ítarlega rannsókn á áhættunni og áhrifum hennar á ávinnings-áhættu jafnvægi fyrir Esmya.

Hinn 30. nóvember 2017 stofnaði framkvæmdastjórn Evrópubandalagsins málsmeðferð samkvæmt 20. gr. Reglugerðar (EB) nr. 726/2004 sem byggðist á gögnum um lyfjagát og bað Lyfjastofnunina að meta áhrifin af ofangreindum atriðum vegna ávinnings-áhættu jafnvægis fyrir Esmya og að gefa út ráðleggingar um hvort viðkomandi markaðsleyfi skuli gilda áfram, breytt, frestað eða afturkallað.

Samantekt á vísindalegu mati Lyfjastofnunarinnar

Esmya (ulipristal asetat, 5 mg) er lyf með miðlægt markaðsleyfi sem ætlað er til meðferðar fyrir skurðaðgerð, og einnig til endurtekinnar meðferð á miðlungsmiklum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi hjá fullorðnum konum á barneignaraldri.

Lyfjastofnunin íhugaði öll gögn sem markasleyfishafinn sendi og einnig gögn sem lögbær yfirvöld veittu, þ.m.t. upplýsingar um eftirfylgni lifrarígræðslu tilfella. Einnig var tekið tillit til viðhorfa sem síðar fengnir sérfræðingar létu í ljós meðan á málsmeðferðinni stóð.

Góðkynja æxli í legi er algengasta grindaholsæxlið hjá konum. Enda þótt æxli í legi sé góðkynja, eru miðlungsmiklar eða alvarlegar gerðir oft tengdar hárrí sjúkdómstíðni, s.s. miklum blæðingum, blóðleysi, sársauka, óþægindum og minni lífsgæðum. Eins og metið var þegar Esmya fékk markaðsleyfið, var klínísk verkun ulipristal asetats í fyrirskurðar-meðferð með miðlungsmiklum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi hjá fullorðnum konum á barneignaraldri byggt á skammtíma rannsóknum sem sýndu hæfni virka efnisins til að draga úr æxlistengdri blæðingu, blóðleysi og stærð æxlis þegar 5 mg skammtur af lyfinu var gefinn í allt að þrjú mánuði. Markaðsleyfi Esmya var útvíkkað þannig að það innihéldi sjúkdómsvísinn um endurtekna meðferð á miðlungsmiklum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi hjá fullorðnum konum á barneignaraldri. Þessi síðasta vísibending var leyfð á grundvelli niðurstaðna úr annarri rannsókn sem veitti gögn í allt að 4 endurteknar meðferðir á 3 mánaða fresti með ulipristal asetati ásamt upplýsingum um endurteknar meðferðir frá fyrri rannsóknum. Með áberandi minnkun blæðinga, sem minnkar blóðleysi og tengd einkenni, er sýnt fram á að Esmya stuðlar að hröðum bata á lífsgæðum þeirra sjúklinga sem ekki fóru í skurðaðgerð. Takið eftir að tíðahvörf teljast eðlileg endalok meðferðinnar.

Því var veitt athygli að merki um eiturvekanir á lifur greindust hvorki í óklínískum né í klínískum rannsóknum á Esmya. Vegna útilokunarviðmiðana sem ná til sjúklinga með hækkun á transamínösum eða öðrum einkennum lifrarsjúkdóms, auk takmarkaðs umfangs öryggis-gagnagrunnsins í þessum rannsóknum, er nauðsynlegt að túlka skort á niðurstöðum í klínískum rannsóknum með varúð. Að auki, vegna mismunar á hormónum í nagdýrum og mönnum, voru eiturefnafræðilegar niðurstöður rannsókna vegna eitúrahrifa á lifur sem fengust hjá nagdýrum metin síður viðeigandi fyrir menn. Eftir markaðssetningu skortir í öllum tilvikum upplýsingar sem hamlar mati á orsökum, og orsakasamband í tengslum við Esmya og því er ekki unnt að staðfesta alvarlegan lifrarskaða með vissu. Hins vegar eru í

Þessum tilvikum nægar upplýsingar til að álykta að a.m.k. einhver líkindi séu á að Esmya geti einstöku sinnum stuðlað að lifrarskaða.

Á grundvelli öryggisrannsókna og hugsanlegra aðgerða voru sérfræðingar sérfræðihópsins þeirrar skoðunar að líkur séu á orsakasambandi milli Esmya og alvarlegs lifrarskaða. Sérstaklega, var samstaða meðal lifrarsérfræðinga um að í a.m.k. tveimur skráðum tilvikum, væru tengsl við notkun Esmya.

Þrátt fyrir að almennir eiginleikar Esmya styðji ekki að lyfið sé dæmigerður valdur DILI-lifrarskaða, byggt á núverandi endurmati, og að teknu tilliti til viðhorfs sérfræðinga, hefur Lyfjastofnunin ályktað að Esmya (ulipristal asetat) geti falið í sér hættu á alvarlegum lifrarskaða. Fyrirliggjandi gögn vekja alvarlegar áhyggjur, og kalla á ráðstafanir til að lágmarka áhættu.

Góðkynja æxli í legi er algengasta vísbendingin um þörf á legnámi¹. Legnám er mjög algeng læknanði skurðaágerð innan kvensjúkdómafræðinnar sem tengist lágrí dánartíðni (dauðsföll talin á bilinu 0,02% til 0,17%) og lítilli hættu á fylgikvillum í eða eftir aðgerð (uppgæfin á bilinu 5% til 8%). Aðrar skurðaágerðir, svo sem brottnám æxlis í legi og losun blóðtappa í naflastreng, geta vel komið í stað legnáms, en þau eru ekki hentug í öllum tilvikum og tengjast einnig hærra hlutfalli fylgikvilla en legnám. Þó er víðurkennt að skurðaágerð er ekki viðeignandi fyrir allar konur, vegna sjúkrasögu þeirra, fylgissjúkdóma og vilja þeirra til að geta eignast börn síðar.

Með hliðsjón af núverandi áhyggjum af nýskráðum tilvikum alvarlegs lifrarskaða og þegar búið er að víðurkenna hversu mikið ávinningurinn fer eftir klínískum aðstæðum, taldi Lyfjastofnunin að takmarka beri notkun Esmya. Með hliðsjón af klínísku notagildi Esmya í vísbendingunni úr endurteknu meðferðinni, þar sem ekki er gefinn kostur á annarri langtíma lyfjameðferð, ætti að takmarka vísbendinguna við fullorðnar konur á barneignaraldri sem ekki mega fara í skurðaágerð.

Líta mætti á fyrirbyggjandi meðferð sem minnst æskilega þar sem þessi aðferð endurspeglar undirbúning fyrirhugaðrar aðgerðar; hins vegar teljast minnkun á blóðtapi og blóðleysi hafa klínískt mikilvægi. Lyfjastofnun taldi að það ætti að vera skýrt í orðalagi vísbendingarinnar að í takti við núverandi skammtastærð eigi að nota Esmya á meðferðarskeiði fyrir skurðaágerð.

Þegar tekið er tillit til álits sérfræðinganna á málefnum og eftir nákvæma rýni á fyrirliggjandi gögnum taldi Lyfjastofnun að mæla ætti með eftirfarandi aðgerðum til að lágmarka áhættuna.

Til þess að útiloka sjúklinga sem hugsanlega gætu frekar orðið fyrir lifrartjóni vegna Esmya-meðferðarinnar skal frávísa lyfinu fyrir sjúklinga með undirliggjandi lifrarsjúkdóm. Að auki telur Lyfjastofnunin að viðvaranir varðandi vöktunar- og stöðvunarviðmið skuli notaðar til að greina lifrarskaða af öllu tagi áður en sjúklingurinn fær nein einkenni en slík nálgun gæti dregið úr hættunni á alvarlegum skaða.

Því þarf að gera prófanir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Esmya hefst, mánaðarlega í fyrstu tveimur meðferðarlotunum og að auki tveimur til fjórum vikum eftir að meðferð er hætt. Í samræmi við útilokunarviðmið í klínískum rannsóknum á Esmya, ættu sjúklingar með ALT eða AST > 2 x eðlileg efri mörk (einangraðir eða í samsettri meðferð með bilirúbíni > 2 x eðlileg efri mörk) ekki að hefja meðferð. Þar að auki skulu sjúklingar sem fá transamínasa stig (ALT eða AST) > 3 x eðlileg efri mörk meðan á meðferð stendur að hætta meðferð og vera undir nánu eftirliti. Venjulega eiga DILI-lifrarskaða tilvik sér stað innan fyrstu 6 mánaðanna eftir að ný lyfjagjöf hefst². Byggt á tilvikum sem tilkynnt voru eftir markaðssetningu um hugsanlegan lifrarskaða með Esmya, og ef gert er ráð fyrir að

¹ Stewards EA; Uterine Fibroids [Góðkynja æxli í legi.] Lancet, 27 January 2001; 357(9252):293-8.

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [Greining og stjórnun fágæts lifrarskaða af völdum lyfja.] The American Journal of Gastroenterology. July 2014; 109(7):950-66.

öllum slík tilvik séu vegna Esmya, og án tillits til orsakasambands, er hámarkstími uns lifrarskaðinn kemur í ljós um 140 daga og mikill meirihluti tilkynntra hugsanlegra eiturvefna á lifur vegna lyfsins verður á milli 1 og 8 mánaða (2 meðferðarlotur þ.m.t. 2 mánaða hlé). Þetta er forsendan sem réttlætir skyldubundnu lifrarvöktunina í fyrstu 2 meðferðarlotunum, en á síðari stigum er þó mælt með vöktun eins og klínískar vísbendingar gefa til kynna. Því skal gefinn gaumur að þróun á afleiddum lifrarskaða vegna lyfsins virðist yfirleitt vera hægfara fyrirbæri, sem þróast á 1-4 vikum. Tíðari en mánaðarleg vöktun er ekki talin raunhæf. Jafnframt telur Lyfjastofnunin rétt að fylgjast með lifrarstarfsemi í 2 til 4 vikur eftir að meðferð er hætt, þar sem í sumum umræddra tilvika, var lifrarskaði tillkynntur nokkrum vikum eftir meðferð.

Til að tryggja að ákvarðanir um upphaf og framhald meðferðar séu gerðar af læknum sem þekkja til greiningar góðkynja æxlis í legi, mælir Lyfjastofnunin einnig með að upphaf og yfirumsjón Esmya meðferðar sé einungis á vegum lækna sem hafa reynslu af greiningu og meðferð á góðkynja æxli í legi.

Núverandi fræðsluefni (læknahandbók) ætti einnig að uppfæra með þessum ráðleggingum, og útgáfa bréfs til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC) er einnig talin viðeigandi, til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um ráðleggingar í núverandi endurskoðun. Til þess að tryggja að sjúklingar séu nægilega upplýstir um hugsanlega hættu á lifrarskaða og ráðstafanir til að lágmarka áhættuna, skal gefa út sjúklingskort. Upplýsa skal sjúklinga um hugsanlegar aukaverkanir sem tengjast lifur, sem gætu stafað af notkun Esmya, auk þess sem þörf er á að vara lækna við lifrarsjúkdómum sem sjúklingarnir kunna að hafa. Sjúklingar ættu að upplýsa lækna um hvers kyns lifrarvandamál þeir gætu verið með, og einnig að vera meðvitaðir um eftirlit með lifrarstarfsemi sem á að fara fram fyrir meðferðina, meðan á meðferðinni stendur og eftir að meðferðinni er hætt.

Lyfjastofnunin var einnig þeirrar skoðunar að fylgjast verði náið með skráðum tilvikum lifrarskaða. Í þessu skyni hefur spurningalisti til markvissrar eftirfylgni verið hluti af endurskoðaðri áhættustýringar áætlun (RMP). Markaðsleyfishafinn skal leggja þessa spurningalista fyrir og ræða niðurstöðurnar í reglulega uppfærðum skýrslum með öryggisupplýsingum (PSUR).

Með tilliti til þess vafa sem enn ríkir er Lyfjastofnun þeirrar skoðunar að afla þurfi frekari gagna um Esmya og lifrarskaða. Lyfjastofnun telur að markaðsleyfishafinn skuli gera rannsóknir í rækt til að geta betur skilgreint ferli DILI lifrarskaða í tengslum við Esmya. Að auki, til þess að greina gögn um hættu á lifrarskaða tengdum Esmya og um árangur áhættulágmarkandi aðgerða, skal framkvæma samanburðarrannsóknir.

Loks taldi Lyfjastofnun að ávinnings-áhættu jafnvægi Esmya myndi haldast hagstætt að tilskyldum breytingunum á skilmálum markaðsleyfisins. Tímabundnu aðgerðinni sem Lyfjastofnunin mælti með í febrúar 2018 um að meðhöndla ekki neina nýja sjúklinga er hætt með þessum nýjum ráðleggingum.

Ástæður fyrir ráðleggingum Lyfjastofnunar

Þar sem

- Lyfjastofnunin metur málsmeðferðina samkvæmt 20. gr. Reglugerðar (EB) nr. 726/2004 sem leiddi af lyfjagát gagna fyrir Esmya (ulipristal asetat).
- Lyfjastofnunin endurskoðaði heildargögnin, varðandi áhættuna á lifrarskaða af völdum Esmya, sem komu frá markaðsleyfishafanum og lögbærum innlendum yfirvöldum um tilfelli lifrarskaða og lifrarígræðslu og skráð voru eftir að upphaflegt markaðsleyfi fyrir vöruna var veitt. Gögn úr klínískum prófunum, óklínískum rannsóknum þ.á.m. prófunum í rækt voru einnig yfirfarin. Lyfjastofnunin tók einnig tillit til viðhorfanna sem sérfræðingar létu í ljós á nauðsynlegum fundi sínum.
- Lyfjastofnunin dró þá ályktun að Esmya (ulipristal acetat) geti aukið áhættu á alvarlegum lifrarskaða. Þótt óvissupættir um orsakir séu enn til staðar, viðurkenndi Lyfjastofnunin mjög

alvarlegar afleiðingar þessara lifrarskaðatilfella. Þegar þetta er vegið á móti ávinningi Esmya meðferðar á miðlungsmiklum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi, dró Lyfjastofnunin þá ályktun að umræddur hópur ætti að vera takmarkaður af öryggisástæðum. Jafnframt ætti að taka virk skref í þá átt að lágmarka hættuna á lifrarskaða.

- Lyfjastofnunin lagði til að lotubundin meðferð á hóflegum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi með Esmya ætti að takmarkast við fullorðnar konur á barneignaraldri sem ekki mega fara í skurðaðgerð. Það er líka útskýrt að Esmya megi nota sem eitt meðferðarskeið í forskurðar-meðferð við hóflegum til alvarlegum einkennum góðkynja æxlis í legi hjá fullorðnum konum á barneignaraldri. Lyfjastofnunin mælti einnig með að upphaf og yfirumsjón meðferðar með Esmya ætti að einskorðast við lækna með reynslu af greiningu og meðferð góðkynja æxlis í legi.
- Lyfjastofnunin dró enn fremur þá ályktun að Esmya ætti að vera frábending fyrir sjúklinga með undirliggjandi lifrarsjúkdóm. Að auki mælti Lyfjastofnunin með að gerð yrðu próf á lifrarstarfsemi áður en meðferðarskeið með Esmya hefst, þegar meðferð er í gangi og einnig tveim til fjórum vikum eftir að meðferð lýkur. Leiðbeiningar um að hefja og ljúka meðferð á grundvelli niðurstaðna þessara prófana er að finna í vörulýsingunni. Meðferð skal stöðva hjá sjúklingum sem sýna merki eða einkenni sem eiga við lifrarskaða og ber að rannsaka sjúklinginn strax.
- Lyfjastofnuninni fannst einnig nauðsynlegt að kynna sjúklingskort sem gefið yrði í hverri pakkningu af Esmya til að tryggja að sjúklingar séu nægilega upplýstir um hugsanlega áhættu af lifrarskaða og aðgerðir til að lágmarka áhættuna. Að auki ætti að uppfæra leiðbeiningar lækna um tilvísanir í samræmi við þetta.
- Lyfjastofnunin taldi einnig að rannsóknir skyldu fara fram á verkunarmáta til að rannsaka enn frekar hugsanlegan verkunarhátt lifrareitrunar. Að auki ætti að gera áhorfsrannsóknir til að skilgreina frekar áhættuþætti fyrir lifrarstarfsemi og til að meta virkni aðgerðanna til að lágmarka áhættuna.

Í ljósi ofangreindra atriða telur nefndin að jafnvægi ávinnings og áhættu fyrir Esmya (ulipristal asetat) verði áfram hagstætt með fyrirvara um samþykktar endurbætur á vörulýsingu og viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættuna. Nefndin mælir því með breytingunni á skilmálum markaðsleyfis fyrir Esmya (ulipristal asetat).

Álit Lyfjanefndarinnar (CHMP)

Eftir að hafa farið yfir tilmæli Lyfjastofnunarinnar, samþykkir Lyfjanefndin (CHMP) almennar niðurstöður Lyfjastofnunarinnar og ástæður fyrir tilmælunum.