

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Tussen de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van Esmya (ulipristalacetaat) en november 2017 werden drie gevallen gemeld van ernstige leverschade die leidde tot een levertransplantatie. Daarnaast werden voor Esmya ook andere gevallen van leverschade gemeld na het in de handel brengen. Gezien de geschatte blootstelling aan Esmya van ongeveer 200 000 tot 275 000 patiëntjaren blijkt het aantal gevallen van ernstige leverschade die tot levertransplantatie leidde hoger te zijn dan verwacht, hoewel de achtergrondincidentie van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade onzeker is. Er was op dat moment geen informatie over hepatische voorvallen in de productinformatie van Esmya opgenomen. De onzekerheid over de achtergrondincidentie en de informatie over de gemelde gevallen in aanmerking nemend, wordt gesteld dat de ernst van de gemelde gevallen zorgwekkend is. Aangezien een mogelijk causaal verband tussen Esmya en acuut leverfalen niet kon worden uitgesloten, gaven deze gevallen aanleiding tot een diepgaand onderzoek naar dit risico en de invloed ervan op de baten-ricoverhouding van Esmya.

Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de Europese Commissie op 30 november 2017 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg zij het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-ricoverhouding van Esmya te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Esmya (ulipristalacetaat, 5 mg) is een centraal goedgekeurd geneesmiddel geïndiceerd voor preoperatieve behandeling en intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen (vleesbomen) bij volwassen vruchtbare vrouwen.

Het PRAC nam alle gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend en gegevens die door de nationale bevoegde instanties werden overgelegd, waaronder follow-upinformatie over gevallen van levertransplantatie, in aanmerking. Ook werden de standpunten van deskundigen die gedurende de procedure op ad-hocbasis werden geraadpleegd in aanmerking genomen.

Uteriene fibromen zijn de meest voorkomende tumoren in de bekkenstreek bij vrouwen. Hoewel uteriene fibromen goedaardig zijn, gaan de matige tot ernstige vormen vaak gepaard met significante ziekte, zoals zware bloedingen, anemie, pijn, ongemak en een verminderde kwaliteit van leven. Zoals beoordeeld in de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen van Esmya was de klinische werkzaamheid van ulipristalacetaat bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen gebaseerd op kortdurende onderzoeken waarin werd aangetoond dat de werkzame stof fibroomgerelateerde bloeding, anemie en de fibroomgrootte vermindert wanneer deze gedurende maximaal drie maanden in een dagelijkse dosis van 5 mg wordt toegediend. De vergunning voor het in de handel brengen van Esmya werd uitgebreid met de therapeutische indicatie voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen. Deze laatste indicatie werd goedgekeurd op grond van resultaten van een ander onderzoek dat gegevens opleverde voor maximaal vier intermitterende behandelingskuren van ieder drie maanden met ulipristalacetaat in combinatie met gegevens voor herhaalde behandelingskuren van de eerdere onderzoeken. Het is gebleken dat Esmya door een sterke vermindering van bloedingen, en daardoor vermindering van anemie en gerelateerde symptomen, de levenskwaliteit snel doet verbeteren bij patiënten die geen chirurgische behandeling

ondergingen. Van belang is dat met de menopauze de behoefte aan behandeling op natuurlijke wijze verdwijnt.

Er werd opgemerkt dat uit niet-klinische of klinische onderzoeken met Esmya geen signaal van levertoxiciteit naar voren was gekomen. Vanwege de exclusiecriteria, die patiënten met verhoogde transaminasen of andere verschijnselen van leverziekte omvatten, evenals de beperkte omvang van de veiligheidsdatabase in deze onderzoeken, moet de afwezigheid van bevindingen in klinische onderzoeken echter met de nodige omzichtigheid worden geïnterpreteerd. Bovendien werd geoordeeld dat vanwege hormonale verschillen tussen knaagdieren en mensen de toxicologische leverveiligheidsbevindingen bij knaagdieren minder relevant waren voor mensen. Bij alle gevallen die na het in de handel brengen werden gemeld ontbreekt informatie, wat de causaliteitsbeoordeling bemoeilijkt, en daarom is niet gedegen vastgesteld dat er een causaal verband bestaat tussen Esmya en ernstige leverschade. De informatie uit deze gevallen is echter voldoende om te kunnen concluderen dat er ten minste een redelijke mogelijkheid is dat Esmya incidenteel kan bijdragen aan leverschade.

Op basis van de veiligheidsbevindingen en het mogelijke werkingsmechanisme waren de deskundigen van de ad-hocgroep van deskundigen van mening dat een causaal verband tussen Esmya en ernstige leverschade aannemelijk is. In het bijzonder waren hepatologen het erover eens dat in ten minste 2 gemelde gevallen een verband met het gebruik van Esmya kon worden waargenomen.

Hoewel de algemene kenmerken van Esmya niet ondersteunen dat het een typisch DILI veroorzakend middel betreft, concludeerde het PRAC op basis van de onderhavige beoordeling en rekening houdend met de standpunten van de deskundigen dat Esmya (ulipristalacetaat) een risico op ernstige leverschade met zich mee kan brengen. De beschikbare gegevens vormen aanleiding tot ernstige bezorgdheid en vereisen het nemen van risicobeperkende maatregelen.

Uteriene fibromen zijn de meest voorkomende indicatie voor hysterectomie¹. Hysterectomie is een veel voorkomende curatieve chirurgische ingreep binnen de gynaecologie die gepaard gaat met een lage sterfte (vermelde sterftcijfers variëren van 0,02% tot 0,17%) en een laag risico op intra- of postoperatieve complicaties (vermelde cijfers van 5% tot 8%). Andere chirurgische behandelingen zoals myomectomie en uterusembolisatie zijn ook valide alternatieven voor hysterectomie, maar ze zijn niet geschikt voor alle gevallen en hebben ook een hoger percentage complicaties dan hysterectomie. Er wordt echter erkend dat een chirurgische behandeling niet geschikt is voor alle vrouwen vanwege hun medische voorgeschiedenis, comorbiditeiten of bereidheid tot fertiliteitspreservatie.

Gezien de bestaande bezorgdheid over recent gemelde gevallen van ernstige leverschade en in aanmerking nemend dat de omvang van het voordeel uiteenloopt voor verschillende klinische situaties was het PRAC van oordeel dat het gebruik van Esmya beperkt moet worden. Rekening houdend met het klinische nut van Esmya in de indicatie voor intermitterende behandeling bij het ontbreken van een ander goedgekeurd farmacologisch alternatief voor de lange termijn, moet deze indicatie worden beperkt tot volwassen vruchtbare vrouwen voor wie chirurgie niet geschikt is.

Het voordeel van de preoperatieve behandeling kan als gering worden gezien omdat aan deze behandeling een operatie is gekoppeld; vermindering van de omvang van de vleesbomen en vermindering van bloedverlies en anemie worden echter als klinisch relevant beschouwd. Het PRAC was van oordeel dat in de formulering van de indicatie moet worden verduidelijkt dat overeenkomstig de huidige dosering Esmya moet worden gebruikt voor één preoperatieve behandelingskuur.

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

Rekening houdend met de standpunten van de deskundigen over het onderwerp en na grondige beoordeling van de beschikbare gegevens was het PRAC van oordeel dat de volgende risicobeperkende maatregelen moeten worden aanbevolen.

Teneinde patiënten uit te sluiten die door de behandeling met Esmya mogelijk gevoeliger worden voor leverschade, moet het middel worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een onderliggende leveraandoening. Daarnaast is het PRAC van oordeel dat waarschuwingen over criteria voor controle en stopzetting ten uitvoer moeten worden gelegd om een leverschade met willekeurige oorzaak te kunnen constateren voordat de patiënt symptomen krijgt, wat het risico op ernstige leverschade kan verminderen.

Daarom moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling met Esmya, maandelijks gedurende de eerste twee behandelingskuren en twee tot vier weken na stopzetting van de behandeling. Overeenkomstig de exclusiecriteria van de klinische onderzoeken met Esmya mag bij patiënten met ALT of AST > 2 x ULN (geïsoleerd of in combinatie met bilirubine > 2 x ULN) geen behandeling worden gestart. Daarnaast moeten patiënten die tijdens de behandeling een transaminasespiegel (ALT of AST) > 3 x ULN ontwikkelen de behandeling stoppen en zorgvuldig worden gecontroleerd. Doorgaans treden DILI-voorvallen op in de eerste zes maanden nadat een nieuw geneesmiddel is gestart². Op grond van de gevallen van mogelijke leverschade met Esmya die na het in de handel brengen werden gemeld en ervan uitgaande dat al deze gevallen zijn toe te schrijven aan Esmya, ongeacht de causaliteit, ligt de piektijd voor het ontstaan van leverschade op ongeveer 140 dagen en treedt het merendeel van de gemelde mogelijke geneesmiddelgeïnduceerde leverschade op tussen 1 en 8 maanden (2 behandelingscycli met inbegrip van 2 maanden pauze). Dit is de motivering om levercontrole binnen de eerste 2 behandelingskuren verplicht te stellen, terwijl tijdens latere kuren controle wordt aanbevolen zoals klinisch geïndiceerd. Van belang is dat de ontwikkeling van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade over het algemeen geleidelijk gaat en plaatsvindt gedurende 1-4 weken. Vaker dan maandelijks controleren wordt niet praktisch haalbaar geacht. Het PRAC acht het passend de leverfunctie ook 2 tot 4 weken nadat de behandeling is gestopt te controleren, aangezien voor een aantal van de gemelde gevallen enkele weken na stopzetting van de behandeling leverschade werd gemeld.

Om te waarborgen dat beslissingen over het starten en voortzetten van de behandeling worden genomen door artsen die bekend zijn met de diagnose van uteriene fibromen, beveelt het PRAC ook aan dat het starten van en toezicht op behandeling met Esmya beperkt moet worden tot artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van uteriene fibromen.

Het bestaande voorlichtingsmateriaal (handleiding voor artsen) moet ook met deze aanbevelingen worden bijgewerkt en het uitbrengen van een informatieve brief ('direct healthcare professional communication', DHCP) wordt ook passend geacht om professionele zorgverleners op de hoogte te stellen van de aanbevelingen van de onderhavige beoordeling. Om ervoor te zorgen dat patiënten voldoende worden geïnformeerd over de mogelijke risico's op leverschade en de ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen, moet een patiëntenkaart worden uitgegeven. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van mogelijke bijwerkingen op de lever die het gebruik van Esmya tot gevolg zouden kunnen hebben, en van de noodzaak om hun artsen te waarschuwen bij eventuele leverproblemen. Patiënten moeten artsen op de hoogte brengen van eventuele leverproblemen en ook ervan op de hoogte zijn dat vóór de behandeling, tijdens de behandeling en na stopzetting ervan leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd.

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. Juli 2014; 109(7): 950-66.

Het PRAC was ook van mening dat de gemelde gevallen van leverschade nauwlettend moeten worden gevolgd; hiertoe is een gerichte follow-upvragenlijst opgenomen in een herzien risicobeheerplan (RMP). De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet deze vragenlijsten implementeren en de resultaten daarvan moeten worden besproken in toekomstige periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's).

Gezien de resterende onzekerheden is het PRAC van mening dat verdere gegevens over Esmya en leverschade moeten worden verzameld. Het PRAC is van oordeel dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in-vitro-onderzoeken moet verrichten om het mechanistische profiel van DILI verband houdend met Esmya beter in kaart te brengen. Om gegevens over het risico op leverschade in verband met Esmya en de effectiviteit van risicobeperkende maatregelen te analyseren moeten daarnaast observationele onderzoeken worden uitgevoerd.

Samenvattend was het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Esmya gunstig blijft, mits de wijzigingen in de voorwaarden van de handelsvergunningen worden opgenomen. De tijdelijke maatregel om geen nieuwe patiënten te behandelen, die door het PRAC in februari 2018 werd geadviseerd, wordt vervangen door deze nieuwe aanbevelingen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Esmya (ulipristalacetaat) in aanmerking genomen;
- het PRAC bestudeerde het geheel aan gegevens met betrekking tot het risico op leverschade met Esmya die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en nationale bevoegde instanties werden overgelegd over gevallen van leverschade en levertransplantatie die sinds de oorspronkelijke handelsvergunning van het middel werden gemeld. Ook werden gegevens bestudeerd uit klinische onderzoeken, niet-klinische onderzoeken met inbegrip van in-vitrotesten. Het PRAC nam ook de standpunten in aanmerking die door deskundigen werden geuit tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen;
- het PRAC concludeerde dat Esmya (ulipristalacetaat) een risico op ernstige leverschade met zich mee kan brengen. Hoewel er onzekerheden rond causaliteit blijven bestaan, erkende PRAC de zeer ernstige uitkomst van de gemelde gevallen van leverschade. Dit afwegend tegen de voordelen van Esmya-behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen, concludeerde het PRAC dat de populatie waarvoor het middel geïndiceerd is om veiligheidsredenen moet worden beperkt. Verder moeten maatregelen ten uitvoer worden gelegd om het risico op leverschade tot een minimum te beperken;
- het PRAC heeft aanbevolen om intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen met Esmya te beperken tot volwassen vruchtbare vrouwen voor wie chirurgie niet geschikt is. Het verduidelijkte ook dat Esmya kan worden gebruikt als één behandelingskuur van preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen. Het PRAC heeft ook aanbevolen om het starten van en toezicht op behandeling met Esmya te beperken tot artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van uteriene fibromen;
- het PRAC heeft verder geconcludeerd dat Esmya moet worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een onderliggende leveraandoening. Daarnaast heeft het PRAC aanbevolen om vóór aanvang van elke behandelingskuur met Esmya, gedurende de behandeling en twee tot vier weken na stopzetting van de behandeling leverfunctietesten uit te voeren. Richtsnoeren over

het starten en stoppen van de behandeling gebaseerd op de resultaten van deze testen worden opgenomen in de productinformatie. De behandeling moet worden gestopt bij patiënten die tekenen of symptomen vertonen die verenigbaar zijn met leverschade en de patiënt moet onmiddellijk worden onderzocht;

- het PRAC vond het ook noodzakelijk om een patiëntenkaart die in elke verpakking met Esmya wordt meegeleverd in te voeren om ervoor te zorgen dat patiënten voldoende worden geïnformeerd over de mogelijke risico's van leverschade en de ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen. Daarnaast moet de bestaande handleiding voor artsen over voorschrijving dienovereenkomstig worden bijgewerkt;
- het PRAC was ook van mening dat mechanistische onderzoeken moeten worden uitgevoerd voor nader onderzoek naar een mogelijk mechanisme voor levertoxiciteit. Daarnaast moeten observationele onderzoeken worden uitgevoerd om het risico op leverschade verder in kaart te brengen en de effectiviteit van ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen te beoordelen;

is het Comité in het licht van het bovenstaande van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Esmya (ulipristalacetaat) gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en de extra risicobeperkende maatregelen worden genomen. Het Comité beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Esmya (ulipristalacetaat) aan.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.