

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Tre tilfeller med alvorlig leverskade som førte til en levertransplantasjon ble rapportert mellom markedsføringstillatelsen av Esmya (ulipristalacetat) og november 2017. I tillegg ble også andre tilfeller av leverskade rapportert etter markedsføring for Esmya. Gitt den estimerte eksponeringen for Esmya av ca. 200 000 til 275 000 pasientår, virker antall tilfeller med alvorlige leverskader som fører til levertransplantasjon høyere enn forventet, selv om bakgrunnsforekomst av legemiddelfremkalt leverskade er uvisst. Ingen informasjon om leverhendelser ble på det tidspunktet inkludert i produktinformasjonen om Esmya. Alvorlighetsgraden av de rapporterte tilfellene skaper bekymring, og vi anerkjenner uvissheten rundt bakgrunnsforekomst og informasjonen i de rapporterte tilfellene. Siden en mulig kausalrelasjon mellom Esmya og akutt leversvikt ikke kan utelukkes, tilskyndes disse tilfellene en dybdeundersøkelse av denne risikoen og dets virkning på balansen mellom fordel og risiko for Esmya.

Den 30. november 2017 iverksatte EU-kommisjonen en prosedyre under artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 resulterende fra farmakovigilansdata, og ba PRAC om å vurdere virkningen av bekymringene over om balansen mellom fordel-risiko for Esmya og utstede en anbefaling om hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene bør beholdes, varieres, avbrytes eller tilbakekalles.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Esmya (ulipristalacetat, 5 mg) er et sentralt godkjent produkt indisert for pre-operativ behandling, så vel som intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på livmorfibroider hos voksne kvinner i fertil alder.

PRAC vurderte alle data sendt inn av innehaveren av markedsføringstillatelsen, så vel som data levert av nasjonale myndigheter, inkludert oppfølgingsinformasjon om tilfeller av levertransplantasjon. Synspunktene som uttrykkes av *ad-hoc*-eksperter konsultert i løpet av prosedyren ble også vurdert.

Livmorfibroider er den vanligste kvinnelige bekkentumoren. Selv om livmorfibroider er godartede, er moderate til alvorlige former ofte forbundet med betydelig morbiditet, som kraftig blødning, anemi, smerte, ubehag og redusert livskvalitet. Som vurdert i den innledende markedsføringstillatelsen av Esmya, var den kliniske effektiviteten til ulipristalacetat i pre-operativ behandling av moderate til alvorlige symptomer av livmorfibroider hos voksne kvinner i fertil alder basert på kortvarige studier som demonstrerer evnen det aktive stoffet har til å redusere fibroidrelatert blødning, anemi og fibroidstørrelse, hvis det administreres i en daglig dose på 5 mg i opptil tre måneder.

Markedsføringstillatelsen av Esmya ble utvidet til å inkludere terapeutisk indikasjon for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på livmorfibroider hos voksne kvinner i fertil alder. Denne siste indikasjon ble autorisert basert på resultater fra en annen studie som leverer data for opptil 4 intermitterende behandlingsforløp på 3 måneder hver med ulipristalacetat sammen med data for gjentatt behandlingsforløp fra de tidligere studiene. Gjennom en tydelig reduksjon av blødning, reduksjon av anemi og relaterte symptomer, har Esmya vist seg å bidra raskt til forbedring av livskvaliteten til pasienter som ikke hadde gjennomgått kirurgisk behandling. Det er verdt å merke seg at overgangsalderen utgjør en naturlig slutt på behovet for behandling.

Det ble bemerket at ingen signaler på levertoksisitet ble identifisert fra ikke-kliniske eller kliniske studier av Esmya. Men grunnet utelukkelseskriterier som dekker pasienter med forhøyede aminotransferaser, eller andre tegn på leversykdom, så vel som den begrensede størrelsen på sikkerhetsdatabasen i disse studiene, må fraværet av funn i kliniske prøver tolkes med varsomhet. På grunn av hormonforskjeller mellom gnagere og mennesker, ble de toksikologiske leversikkerhetsfunnene man fant hos gnagere vurdert som mindre relevante for mennesker. I

ettermarkedsføringssettinger mangler alle de rapporterte tilfellene informasjon som svekker kausalitetsvurdering, og kausalrelasjoner med Esmya og alvorlig leverskade er derfor ikke godt etablert. Men det er tilstrekkelig informasjon fra disse tilfellene til å konkludere at det i det minste er en rimelig mulighet for at Esmya ikke ofte kan bidra til leverskade.

Basert på sikkerhetsfunnene og mulige handlingsmekanismer, var ekspertene i ad hoc-ekspertgruppen av den mening at en kausalforbindelse mellom Esmya og alvorlig leverskade er plausibelt. Spesifikt var det en konsensus blant hepatologer at man i minst 2 rapporterte tilfeller kunne observere en relasjon med bruken av Esmya.

Selv om de generelle egenskapene til Esmya ikke støtter at det er en typisk DILI-forårsakende agent, konkluderte PRAC med hensyn til ekspertsynspunkter og basert på den nåværende gjennomgangen at Esmya (ulipristalacetat) kan innebære en risiko for alvorlig leverskade. De tilgjengelige dataene skaper alvorlige bekymringer, og berettiger at risikominimeringstiltak fattes.

Livmorfibroider er den aller mest vanlige indikasjonen for hysterektomi¹. Hysterektomi er et vanlig legende kirurgisk inngrep innen gynekologi forbundet med en lav dødelighet (dødelighetstall hadde et intervall mellom 0,02 prosent og 0,17 prosent) og en lav risiko for intra- eller postoperative komplikasjoner (oppgitt fra 5 prosent til 8 prosent). Andre kirurgiske behandlinger som myomektomi og livmorarterieembolisering er også gyldige alternativer til hysterektomi, men de er ikke egnet for alle tilfeller og er også forbundet med en høyere grad av komplikasjoner enn hysterektomi. Det er imidlertid anerkjent at en kirurgisk behandling ikke er egnet for alle kvinner, grunnet sykehistorien deres, samtidige sykdommer eller vilje til å bevare fertilitet.

I lys av de eksisterende bekymringene hva gjelder nylig rapporterte tilfeller av alvorlig leverskade og som en erkjennelse av at hvor stor fordel er vil være forskjellig for ulike kliniske situasjoner, vurderte PRAC at bruken av Esmya bør være begrenset. Med hensyn til at den kliniske nytten av Esmya i intermitterende behandlingsindikasjon, hvor ingen andre langvarige farmakologiske alternativer er autorisert, bør denne indikasjonen være begrenset til voksne kvinner i fertil alder som ikke kvalifiserer for kirurgi.

Den pre-operative behandlingen kan vurderes som av minst nytte, ettersom den gjenspeiler en situasjon når kirurgi er planlagt; men reduksjoner i myomstørrelse så vel som reduksjoner i blodtap og anemi vurderes som av klinisk signifikans. PRAC vurderte at det bør klargjøres i ordlyden av indikasjonen at Esmya i henhold til gjeldende dosologi skal brukes for et enkeltbehandlingsløp i pre-operativ setting.

Etter å ha tatt hensyn til ekspertenes synspunkt på emnet, og etter en grundig gjennomgang av tilgjengelige data, vurderte PRAC at følgende risikominimeringstiltak bør anbefales.

For å utelukke pasienter som potensielt vil være mer mottakelig for hepatisk skade fra behandling med Esmya, bør produktet kontraindiseres hos pasienter med underliggende leverlidelse. PRAC mener i tillegg at advarsler om overvåkings- og stoppkriterier bør implementeres, for å identifisere en leverskade uansett opprinnelse før pasienten opplever symptomer, som kan redusere risikoen for å utvikle alvorlig skade.

Derfor bør det utføres leverfunksjonstester før man starter behandling med Esmya, månedlig under de to første behandlingsforløpene, så vel som to til fire uker etter at behandlingen er avsluttet. På linje med utelukkelseskriterier i kliniske studier av Esmya, bør ikke pasienter med ALT eller AST > 2 x ULN (isolert eller i kombinasjon med bilirubin > 2 x ULN) starte behandling. Pasienter som utvikler aminotransferasenivåer (ALT eller AST) > 3 x ULN under behandling bør stoppe behandling og overvåkes nøye. Vanligvis inntreffer DILI-hendelser innen de første 6 månedene etter å ha startet en

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

ny medisinerings². Basert på rapporterte ettermarkedsføringstilfeller av potensielle leverskader med Esmya, og forutsatt at alle slike tilfeller skyldes Esmya, uavhengig av kausalitet, er det vanligste tidspunktet for utbrudd av leverskade rundt 140 dager og den store majoriteten av de rapporterte potensielle legemiddelfremkalte leverskader skjer mellom 1 og 8 måneder (2 behandlingssykluser inkludert 2 måneders pause). Dette er begrunnelsen som rettferdiggjør obligatorisk leverovervåking i løpet av de første 2 behandlingsforløpene, mens overvåking er anbefalt som klinisk indikert under senere løp. Det er verdt å merke seg at utvikling av legemiddelfremkalt leverskade generelt pleier å være et gradvis fenomen, og utvikler seg over 1-4 uker. Hyppigere overvåking enn månedlig er ikke ansett som praktisk gjennomførbart. PRAC anser det som passende å også overvåke leverfunksjon 2 til 4 uker etter at behandlingen er avsluttet, ettersom det for noen av de rapporterte tilfellene ble rapportert om leverskade noen få uker etter avslutningen av behandlingen.

For å sikre at beslutninger om igangsetting og avslutning av behandling tas av leger som har kjennskap til diagnostisering av livmorfibrose, anbefaler PRAC også at igangsetting og tilsyn med behandling med Esmya bør være begrenset til leger med erfaring i å diagnostisere og behandle livmorfibroider.

Det eksisterende fagmaterialet (legeveiledning) bør også oppdateres med disse anbefalingene, og det er også ansett som passende å utnevne en Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) for å informere helsepersonell om anbefalingene fra den foreliggende gjennomgangen. For å sikre at pasienter får tilstrekkelig informasjon om mulig risiko for leverskade og implementerte risikominimeringstiltak, bør det utstedes et pasientkort. Pasienter bør informeres om potensielle bivirkninger relatert til lever som kan forårsakes av bruk av Esmya, så vel som behovet for å informere egne leger om eventuelle leverproblemer de måtte ha. Pasienter bør informere leger om eventuelle leverproblemer de måtte ha, og også være klar over overvåkingstestene av leverfunksjon som skal gjennomføres før behandlingen, under behandlingen og etter at den er avsluttet.

PRAC mente også at de rapporterte tilfellene av leverskadene bør overvåkes nøye; av den grunn har man inkludert et målrettet oppfølgende spørreskjema i en revidert risikostyringsplan. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør inkludere disse spørreskjemaene og resultatene av dem bør diskuteres i fremtidige regelmessige sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er).

I lys av de gjenværende usikkerhetene, er PRAC av den mening at man bør samle inn mer data om Esmya og leverskade. PRAC mener at innehaveren av markedsføringstillatelsen bør gjennomføre laboratoriestudier for å kunne gi en bedre karakterisering av den mekanistiske profilen til DILI som er forbundet med Esmya. For å analysere data om risiko for leverskade relatert til Esmya og hvor effektive risikominimeringstiltak er, bør man gjennomføre observasjonsstudier.

PRAC vurderte at balansen mellom fordel og risiko knyttet til Esmya forble fordelaktig i henhold til endringen av vilkårene og markedsføringstillatelsene. Det midlertidige tiltaket anbefalt av PRAC i februar 2018 om å ikke behandle nye pasienter erstattes av disse nye anbefalingene.

Begrunnelse for PRACs anbefaling

Ut fra følgende betraktninger,

- vurderte PRAC en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som resulterer fra farmakovigilansdata for Esmya (ulipristalacetat).
- PRAC gjennomgikk totaliteten av data angående risikoen for leverskade med Esmya levert av innehaveren av markedsføringstillatelsen og nasjonale myndigheter om tilfeller av leverskade

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.

og levertransplantasjon rapportert siden den innledende markedsføringstillatelsen av produktet. Data fra kliniske utprøvinger og ikke-kliniske studier inkludert testing i laboratorium ble også gjennomgått. PRAC vurderte også synspunktene uttrykt av eksperter på et ad hoc-ekspertgruppemøte.

- PRAC konkluderte med at Esmya (ulipristalacetat) kan innebære en risiko for alvorlig leverskade. Selv om det fortsatt er usikkerheter rundt kausalitet, anerkjente PRAC det veldig alvorlige utfallet av de rapporterte tilfellene av leverskade. PRAC veide dette opp mot fordelene med Esmya-behandling av moderate til alvorlige symptomer på livmorfibroider, og konkluderte med at den indiserte populasjonen bør begrenses av sikkerhetsmessige årsaker. Dessuten bør det implementeres tiltak for å minimere risiko for leverskade.
- PRAC anbefaler at intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på livmorfibroider med Esmya bør begrenses til voksne kvinner i fertil alder som ikke kvalifiserer for kirurgi. Det avklares også at Esmya kan brukes som et behandlingsforløp av pre-operativ behandling av moderate til alvorlige symptomer av livmorfibroider hos voksne kvinner i fertil alder. PRAC anbefalte også at initiering og tilsyn med behandlingen med Esmya bør være begrenset til leger med erfaring i diagnostisering og behandling av livmorfibroider.
- PRAC konkluderte videre at Esmya bør kontraindiseres hos pasienter med underliggende leverlidelse. I tillegg anbefaler PRAC å gjennomføre leverfunksjonstester før hver behandling med Esmya startes, under behandling, så vel som to til fire uker etter avslutning av behandlingen. Veiledning i behandlingsinitieringen og opphør basert på resultatene av disse testene er inkludert i produktinformasjonen. Behandling bør stoppes hos pasienter som viser tegn eller symptomer som er kompatible med leverskade og pasienten bør undersøkes umiddelbart.
- PRAC fant det også nødvendig å introdusere et pasientkort som skulle følge med i hver pakke av Esmya, for å sørge for at pasientene er tilstrekkelig informert om den mulige risikoen for leverskaden og implementerte risikominimeringstiltak. I tillegg bør den eksisterende legeveiledningen for ordinerer oppdateres deretter.
- PRAC var også av den mening at mekaniske studier burde gjennomføres, for å undersøke mer om en mulig mekanisme for levertoksisitet. I tillegg bør observasjonsstudier gjennomføres for en ytterligere karakterisering av den hepatiske risikoen og for å evaluere effektiviteten av implementerte risikominimeringstiltak.

I lys av det ovennevnte, vurderer komiteen at balansen mellom fordel-risiko for Esmya (ulipristalacetat) forblir fordelaktig i henhold til de avtalte endringene i produktinformasjonen og de ekstra risikominimeringstiltakene. Komiteen anbefaler som en følge av dette variasjonen til vilkårene for markedsføringstillatelsene for Esmya (ulipristalacetat).

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.