

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Tre fall av allvarlig leverskada som kräver levertransplantation har rapporterats mellan utfärdandet av godkännandet för försäljning av Esmya (ulipristalacetat) och november 2017. Dessutom rapporterades även andra fall av leverskada efter godkännandet för försäljning av Esmya. Då den uppskattade exponeringen för Esmya motsvarar cirka 200 000 till 275 000 patientår verkar antalet fall av allvarlig leverskada som kräver levertransplantation vara högre än förväntat, även om bakgrundsincidensen för läkemedelsorsakad leverskada är osäker. Ingen information om leverhändelser ingick vid denna tid i Esmyas produktinformation. Trots osäkerheten vad gäller bakgrundsincidens och informationen om de rapporterade fallen är de rapporterade fallens allvarlighetsgrad oroande. Eftersom ett möjligt orsaksförhållande mellan Esmya och akut leverskada inte kunde uteslutas, motiverade dessa fall en ingående undersökning av denna risk och dess påverkan på Esmyas nytta-riskförhållande.

Den 30 november 2017 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på Esmyas nytta-riskförhållande, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Esmya (ulipristalacetat, 5 mg) är ett centralt godkänt läkemedel indicerat för preoperativ behandling samt intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder.

PRAC har beaktat samtliga uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, samt uppgifter som lämnats in av nationella behöriga myndigheter inräknat uppföljningsinformation om fall av levertransplantation. Synpunkterna från *ad hoc*-experter som anlätades under förfarandets gång har även beaktats.

Uterina fibroider är den vanligaste bäckentumören hos kvinnor. Även om uterina fibroider är benigna, förknippas medelsvåra till svåra former ofta med avsevärd sjuklighet, såsom kraftig blödning, anemi, smärta, obehag och sänkt livskvalitet. I likhet med bedömningen i det första godkännandet för försäljning av Esmya var den kliniska effekten av ulipristalacetat vid preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder baserad på korttidsstudier, som visar på den aktiva substansens förmåga att minska fibroidrelaterad blödning, anemi och fibroidernas storlek vid en daglig dos på 5 mg i upp till tre månader. Godkännandet för försäljning av Esmya utökades till att innefatta behandlingsindikationen intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder. Den sista indikationen godkändes baserat på resultaten från en annan studie som tillhandahöll data för upp till 4 intermittenta behandlingsskurer på 3 månader vardera med ulipristalacetat tillsammans med data för upprepade behandlingsskurer från de tidigare studierna. Genom att kraftigt minska blödningar, liksom anemi och tillhörande symtom, har Esmya visat sig kunna ge en snabbt förbättrad livskvalitet för patienter som inte genomgick kirurgisk behandling. Observera att klimakteriet är ett naturligt slut för behovet av behandling.

Det noterades att ingen signal om levertoxicitet identifierades från icke-kliniska eller kliniska studier på Esmya. Men på grund av exklusionskriterier som gäller patienter med förhöjda transaminaser, eller andra tecken på leversjukdom, samt den begränsade storleken på säkerhetsdatabasen i dessa studier, måste frånvaron av fynd från kliniska provningar tolkas försiktigt. Till följd av de hormonella skillnaderna mellan gnagare och människor bedömdes de toxikologiska leversäkerhetsfynden från

gnagare dessutom som mindre relevanta för människor. Efter godkännandet för försäljning saknas information i samtliga rapporterade fall vilket hindrar orsaksbedömningen, och ett orsaksförhållande mellan Esmya och allvarlig leverskada har därför inte fastställts med säkerhet. Det finns dock tillräcklig information från dessa fall för att det åtminstone skulle finnas en rimlig möjlighet för att Esmya kan bidra till leverskada i sällsynta fall.

Mot bakgrund av säkerhetsfynden och den möjliga verkningsmekanismen ansåg experterna i ad hoc-expertgruppen att det finns ett möjligt orsaks samband mellan Esmya och svår leverskada. Samförstånd rådde i synnerhet mellan hepatologerna om att ett samband med användningen av Esmya kunde ses i minst två rapporterade fall.

Även om Esmyas allmänna kännetecken inte tyder på att det är ett typiskt medel till läkemedelsinducerad leverskada (DILI), fann PRAC, efter att ha beaktat den aktuella granskningen och experternas synpunkter, att Esmya (ulipristalacetat) kan medföra en risk för allvarlig leverskada. De tillgängliga uppgifterna är mycket oroande och gör att åtgärder för riskminimering måste vidtas.

Uterina fibroider är den enskilt vanligaste indikationen för hysterektomi<sup>1</sup>. Hysterektomi är ett mycket vanligt kurativt kirurgiskt förfarande inom gynekologin som förknippas med låg mortalitet (angivna mortalitetssiffror varierar mellan 0,02 och 0,17 procent) och en låg risk för intra- eller postoperativa komplikationer (anges ligga mellan 5 och 8 procent). Andra kirurgiska behandlingar såsom myomektomi och arteria uterina-embolisering är också giltiga alternativ till hysterektomi, men är inte lämpliga vid samtliga fall och förknippas med en högre frekvens av komplikationer än hysterektomi. Det är dock känt att kirurgisk behandling inte passar alla kvinnor till följd av deras anamnes, samsjukligheter eller önskan att bevara fertiliteten.

Efter att ha beaktat de befintliga farhågorna över nyligen rapporterade fall av allvarlig leverskada och ha insett att nyttans omfattning skiljer sig åt mellan olika kliniska situationer fann PRAC att användningen av Esmya bör begränsas. Med tanke på Esmyas kliniska användbarhet vid indikationen intermittent behandling, där ingen annan långsiktig alternativ läkemedelsbehandling har godkänts, bör denna indikation begränsas till kvinnor i barnafödande ålder som är olämpliga att operera.

Den preoperativa behandlingen kan anses vara av minst nytta eftersom den sker i en situation när operation är inplanerad; emellertid anses en minskad myomstorlek liksom minskad blodförlust och anemi vara av klinisk betydelse. PRAC fann att det bör klargöras i indikationens ordalydelse att Esmya, i linje med den aktuella doseringen, ska användas för en enda behandlingskur i en preoperativ situation.

Efter att ha beaktat experternas synpunkter i ämnet och noga granskat de tillgängliga uppgifterna fann PRAC att följande åtgärder för riskminimering bör rekommenderas.

För att utesluta patienter som skulle kunna vara känsligare för leverskada till följd av behandlingen med Esmya bör produkten vara kontraindicerad för patienter med underliggande leversjukdom. Dessutom finner PRAC att varningar gällande kriterier för övervakning och utsättning bör införas för att identifiera en leverskada av vilket ursprung som helst innan patienten upplever symptom, vilket kan minska risken för att utveckla en allvarlig skada.

Leverfunktionstester bör därför utföras innan behandlingen med Esmya inleds, varje månad under de två första behandlingskurerna samt två till fyra veckor efter att behandlingen satts ut. I överensstämmelse med exklusionskriterierna i de kliniska studierna av Esmya bör inte patienter med ALT eller AST > 2 x ULN (isolerat eller i kombination med bilirubin > 2 x ULN) påbörja behandling. Dessutom bör patienter som utvecklar transaminashalter (ALT eller AST) > 3 x ULN under behandling avbryta behandlingen och noga övervakas. Vanligtvis inträffar DILI-händelser inom de första

---

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

6 månaderna efter att en ny läkemedelsbehandling påbörjats<sup>2</sup>. Enligt de rapporterade fallen efter godkännande för försäljning av potentiell leverskada med Esmya, och förutsatt att alla sådana fall är en följd av Esmya, oavsett orsakssamband, är toppvärdet för tiden till leverskadans början cirka 140 dagar, där de allra flesta av de rapporterade potentiella läkemedelsorsakade leverskadorna inträffade mellan 1–8 månader (två behandlingscykler inräknat två månaders paus). Detta är den logiska grunden till den obligatoriska leverövervakningen inom de två första behandlingskurerna, medan övervakning under senare kurer sker enligt den kliniska situationen. Observera att läkemedelsorsakad leverskada i allmänhet tenderar att vara ett gradvis fenomen, som utvecklas över 1–4 veckor. Tätare övervakning än varje månad anses inte vara genomförbart i praktiken. PRAC finner det även lämpligt att övervaka leverfunktionen 2–4 veckor efter utsatt behandling, eftersom leverskada i vissa av de rapporterade fallen rapporterades några veckor efter att behandlingen sattes ut.

För att säkerställa att beslut om inledning och fortsättning av behandlingen fattas av läkare som är väl insatta i diagnosen av uterin fibros rekommenderar PRAC även att endast läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av uterina fibroider bör inleda och fortsätta behandling med Esmya.

Det befintliga utbildningsmaterialet (läkaryvägledningen) bör också uppdateras med dessa rekommendationer, och det anses också lämpligt att ge ut ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att informera hälso- och sjukvårdspersonalen om rekommendationerna i den aktuella granskningen. Ett patientkort bör ges ut för att säkerställa att patienterna får tillräcklig information om de möjliga riskerna för leverskada och de genomförda åtgärderna för riskminimering. Patienterna ska informeras om potentiella biverkningar som rör levern som kan orsakas av användningen av Esmya, och att de måste berätta för sina läkare om alla leverproblem de kan ha. Patienterna ska informera läkarna om alla leverproblem de kan ha, och ska även känna till de övervakningstester av leverfunktionen som utförs före behandlingen, under behandlingen och efter avslutad behandling.

PRAC ansåg även att de rapporterade fallen av leverskada bör noga övervakas, och införde därför ett särskilt avsett uppföljande frågeformulär i en reviderad riskhanteringsplan. Innehavaren av godkännande för försäljning ska införa dessa formulär och diskutera deras resultat i framtida periodiska säkerhetsrapporter.

Med tanke på den kvarstående osäkerheten anser PRAC att ytterligare data bör samlas in om Esmya och leverskador. PRAC finner att innehavaren av godkännande för försäljning bör utföra in vitro-studier för att bättre karakterisera den mekanistiska profilen av DILI i samband med Esmya. Dessutom bör observationsstudier utföras för att analysera data om risken för leverskada i samband med Esmya och om ändamålsenligheten av åtgärderna för riskminimering.

Sammanfattningsvis fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Esmya var fortsatt gynnsamt, under förutsättning att ändringarna genomförs i villkoren för godkännande för försäljning. Den tillfälliga åtgärd som rekommenderades av PRAC i februari 2018, att inte behandla nya patienter, ersätts av dessa nya rekommendationer.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansdata för Esmya (ulipristalacetat).

---

<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. July 2014; 109(7):950-66.

- PRAC har granskat samtliga data avseende risken för leverskada med Esmya som inlämnats av innehavaren av godkännande för försäljning och de nationella behöriga myndigheterna om fallen av leverskada och levertransplantation som har rapporterats efter produktens första godkännande för försäljning. Dessutom granskades data från kliniska prövningar och icke-kliniska studier inräknat in vitro-tester. PRAC har även beaktat synpunkterna från experter vid ett möte med en ad hoc-expertgrupp.
- PRAC fann att Esmya (ulipristalacetat) kan medföra en risk för allvarlig leverskada. Samtidigt som osäkerhet kvarstår över orsakssambanden inser PRAC de mycket allvarliga konsekvenserna av de rapporterade fallen av leverskada. Efter att ha ställt detta i förhållande till nyttan med Esmya-behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider, fann PRAC att den avsedda populationen bör begränsas av säkerhetsskäl. Vidare bör åtgärder genomföras för att minimera risken för leverskada.
- PRAC rekommenderade att intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider med Esmya bör begränsas till vuxna kvinnor i barnafödande ålder som är olämpliga att operera. PRAC tydliggjorde även att Esmya kan användas som en enda behandlingskur för preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder. Dessutom rekommenderade PRAC att endast läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av uterina fibroider bör inleda och fortsätta behandling med Esmya.
- PRAC fann vidare att Esmya bör vara kontraindicerat för patienter med underliggande leversjukdom. Dessutom rekommenderade PRAC att leverfunktionstester bör utföras innan varje behandlingskur med Esmya inleds, under behandlingen samt två till fyra veckor efter att behandlingen satts ut. Vägledning om behandlingens inledning och utsättning utifrån resultaten av dessa tester finns i produktinformationen. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som uppvisar tecken eller symtom som tyder på leverskada och patienten ska omedelbart undersökas.
- PRAC fann även att ett patientkort måste medfölja varje förpackning med Esmya för att säkerställa att patienterna får tillräcklig information om de möjliga riskerna för leverskada och de genomförda åtgärderna för riskminimering. Dessutom bör den befintliga läkarvägledningen för förskrivning uppdateras i enlighet med detta.
- PRAC fann även att mekanistiska studier bör utföras för närmare undersökning av en möjlig mekanism för levertoxiciteten. Dessutom bör observationsstudier utföras för att närmare karakterisera risken för leverbiverkningar och utvärdera ändamålsenligheten av de genomförda åtgärderna för riskminimering.

Mot denna bakgrund anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Esmya (ulipristalacetat) är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen och att ytterligare åtgärder för riskminimering införs. Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Esmya (ulipristalacetat) ändras.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.