

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Siden udstedelsen af markedsføringstilladelse for Esmya er der rapporteret om fire tilfælde af alvorlig leverskade, der har ført til levertransplantation. Derudover er der rapporteret om flere andre tilfælde af nedsat leverfunktion ved brug af dette lægemiddel. Med den skønnede eksponering for Esmya (ca. 175.000 patientår) er antallet af tilfælde af subakut svært nedsat leverfunktion, der fører til levertransplantation, større end forventet, selvom baggrundsincidensen for lægemiddelinduceret leverskade er usikker. Der er aktuelt ingen oplysninger om leverhændelser i produktinformationen for Esmya. I betragtning af den usikre baggrundsincidens og ud fra oplysningerne i de indberettede tilfælde giver hændelsernes alvorlighed anledning til bekymring. Tre ud af de fire tilfælde af alvorlig leverskade blev indberettet til de kompetente myndigheder før november 2017. Den mulige årsagssammenhæng mellem Esmya og akut leversvigt i disse tre tilfælde affødte en grundig undersøgelse af denne risiko og af indvirkningen på benefit/risk-forholdet for Esmya.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 30. november 2017 en procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 20, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Esmya og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Et fjerde tilfælde af leversvigt, der har ført til levertransplantation, blev indberettet den 30. januar 2018. På baggrund af dette nye tilfælde og de andre indberettede tilfælde foretog PRAC en indledende gennemgang og evaluering af alle tilgængelige data for at vurdere, om der var behov for midlertidige foranstaltninger, mens problemstillingen undersøges nærmere. Den indledende gennemgang blev afsluttet den 8. februar 2018. Den nuværende anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for Esmya på grundlag af de foreløbige data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgangsprocedure i henhold til artikel 20, jf. ovenfor.

## Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Esmya (ulipristalacetat, 5 mg) er et centralt godkendt lægemiddel, der er indiceret til præoperativ og intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibrom hos voksne kvinder i den fødedygtige alder.

Ulipristalacetats kliniske effekt ved præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibrom hos voksne kvinder i den fødedygtige alder blev vurderet ud fra kortvarige undersøgelser, der påviste det aktive stofs evne til at reducere fibrom-relateret blødning, anæmi og fibromstørrelse, når det administreres i en daglig dosis på 5 mg i op til tre måneder. Den terapeutiske indikation for intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibrom hos voksne kvinder i den fødedygtige alder blev vurderet ud fra resultater af en anden undersøgelse med data for op til 4 intermitterende behandlingsforløb på hver 3 måneder med ulipristalacetat samt data for gentagne behandlingsforløb fra de tidligere undersøgelser. Hos patienter, der lider af kraftig menstruationsblødning relateret til uterusfibrom, udgør gentagne 3-måneders behandlingsforløb med ulipristalacetat et medicinsk alternativ til kirurgi og kan mindske behovet for operative indgreb.

PRAC gennemgik alle aktuelt tilgængelige data fra efter markedsføring og kliniske undersøgelser samt svar fra indehaveren af markedsføringstilladelse vedrørende indberettede tilfælde af alvorlig leverskade ved brug af Esmya. Derudover blev der foretaget en indledende evaluering af et nyligt indberettet tilfælde af levertransplantation med dødelig udgang. PRAC gennemgik også opfølgingsdataene for

dette tilfælde samt yderligere oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelse fremskaffede under gennemgangen.

Der blev ikke fundet tegn på levertoksicitet under gennemgangen af prækliniske og kliniske undersøgelser til vurdering af, om Esmya inducerer levertoksicitet. Fraværet af fund i de kliniske undersøgelser skal fortolkes med forsigtighed, da unormale ALAT/ASAT-værdier var et eksklusionskriterium i henhold til protokollerne.

Efter markedsføring er der rapporteret om i alt fire tilfælde af akut leversvigt, der har ført til levertransplantation, herunder ét med dødelig udgang, hos patienter, der er blevet behandlet med Esmya. Desuden er der rapporteret om flere tilfælde af leverskade hos patienter, der er blevet behandlet med Esmya. Betydningen af de nye sikkerhedsfund i de aktuelt godkendte indikationer for Esmya kan ikke vurderes med sikkerhed på nuværende tidspunkt på grund af de begrænsede tilgængelige data. Det er nødvendigt med en grundig vurdering for at fastslå, hvilke faktorer der kan have forårsaget de indberettede alvorlige leverskader. Det er derfor for tidligt at konkludere, hvorvidt risikoen for levertoksicitet er forbundet med brug af Esmya i alle tilfælde. Der er imidlertid set tilfælde af alvorlig leverskade, hvor ingen anden indlysende forklaring er identificeret, idet der dog er usikkerhed i forhold til mulig *confounding*. I nogle af disse tilfælde er der set positiv reaktion ved seponering. Desuden vurderer PRAC, at det i mindst to af de fire indberettede transplantationstilfælde samt i to yderligere mindre alvorlige tilfælde er højst tænkeligt, at Esmya spiller en rolle. Gennemgangen af de kumulativt indberettede tilfælde efter markedsføring gør det imidlertid ikke muligt at drage endelige konklusioner på nuværende tidspunkt. Selvom det endnu er uklart, om overvågning af transaminaser vil forhindre yderligere svære tilfælde, forventes overvågning af leverfunktionen at være en vigtig foranstaltning til detektering af leverskade under behandling, og denne foranstaltning vil sandsynligvis reducere forekomsten af alvorlige tilfælde.

Med den skønnede eksponering for Esmya (ca. 175.000 patientår) er antallet af tilfælde af subakut svært nedsat leverfunktion, der fører til levertransplantation, større end forventet (4 transplantationstilfælde pr. 175.000 patientår og i alt 7 tilfælde med svært nedsat leverfunktion pr. 175.000 patientår, idet årsagssammenhængen dog er usikker for nogle af disse tilfælde).

Selvom der ikke kan drages endelige konklusioner om, hvorvidt disse tilfælde var forårsaget af Esmya, giver de tilgængelige data anledning til alvorlig bekymring. I betragtning af risikoens alvorlighed vurderer PRAC, at den rimelige tvivl berettiger, at der iværksættes midlertidige foranstaltninger, mens risikoens omfang og art (f.eks. levertoksicitetsmønster og mulig virkningsmekanisme) gennemgås grundigt.

I sin vurdering tager PRAC hensyn til den potentielle risiko for levertoksicitet ved brug af Esmya samt det faktum, at der er tale om en symptomatisk og ikke en kurativ behandling, der kan mindske behovet for operative indgreb. PRAC tager hensyn til varigheden af Esmya-behandling, tidsplanen for den igangværende videnskabelige evaluering og de patienter, der aktuelt er i behandling. For at anbefale så forholdsmæssige foranstaltninger som muligt vurderer PRAC ud fra alle disse faktorer, at anvendelsen af lægemidlet midlertidigt bør begrænses til patienter, der aktuelt er i behandling. Hvad angår patienter i intermitterende behandling, bør anvendelsen af lægemidlet ikke gentages hos patienter, der har afsluttet et tidligere behandlingsforløb. For patienter, der aktuelt er i behandling, bør niveauet af serumtransaminaser desuden overvåges mindst en gang om måneden samt umiddelbart ved tegn og symptomer på leverskade. Patienter, der viser tegn og symptomer på leverskade, bør omgående kontakte en sundhedsperson. Leverfunktionen bør også overvåges i op til fire uger efter seponering af behandlingen. Sundhedspersoner skal underrettes om indberettede tilfælde af leverskade og leversvigt efter markedsføring ved brug af Esmya. Eksklusionskriteriet vedrørende forhøjede transaminaser (to gange over den øvre normalgrænse) i kliniske undersøgelser bør også

være den grænseværdi, hvor seponering anbefales. Patienter med en grænseværdi over dette niveau bør overvåges tæt efter seponering af behandlingen.

Ovenstående midlertidige foranstaltninger bør afspejles i betingelserne for markedsføringstilladelse, herunder produktinformationen for Esmya, og formidles pr. brev til sundhedspersoner. Hvorvidt disse midlertidige foranstaltninger er tilstrækkelige, vil blive vurderet som led i den igangværende artikel 20-procedure.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Begrundelserne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata for Esmya (ulipristalacetat) gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3.
- Under den igangværende gennemgang af sikkerheds- og effektdata i relation til den samlede risiko for leverskade ved brug af Esmya så PRAC nærmere på alle aktuelt tilgængelige data fra efter markedsføring og kliniske undersøgelser samt svar fra indehaveren af markedsføringstilladelse vedrørende indberettede tilfælde af alvorlig leverskade ved brug af Esmya.
- PRAC bemærker, at der er rapporteret om fire tilfælde af akut leversvigt ved brug af Esmya, der har ført til levertransplantation, herunder ét med dødelig udgang. PRAC vurderer, at brug af Esmya kan være forbundet med en risiko for alvorlig leverskade. På baggrund af tilfældenes alvorlighed vurderer PRAC, at det er nødvendigt at indføre midlertidige foranstaltninger for at minimere denne risiko og beskytte patienterne, mens gennemgangen udføres, og mens der foretages en grundig evaluering af alle tilgængelige data vedrørende benefit/risk-forholdet for Esmya.
- PRAC anbefaler, at ingen nye patienter behandles med lægemidlet, mens gennemgangen udføres. De midlertidige foranstaltninger, som PRAC foreslår, omfatter også en begrænsning af anvendelsen af lægemidlet hos patienter, der aktuelt er i behandling. Hvad angår patienter i intermitterende behandling, bør anvendelsen af lægemidlet ophøre hos patienter, der har afsluttet et tidligere behandlingsforløb.
- PRAC anbefaler, at leverfunktionen overvåges mindst en gang om måneden hos patienter, der er i behandling, samt op til fire uger efter seponering af behandlingen. Sådanne undersøgelser bør gennemføres med det samme, hvis en patient udviser tegn eller symptomer, der er forenelige med leverskade. Patienter, der under behandling med Esmya har transaminaseværdier  $> 2$  gange den øvre normalgrænse, bør have behandlingen seponeret, og de bør overvåges tæt.
- Derudover anbefaler PRAC, at der udsendes breve til sundhedspersoner med en beskrivelse af de midlertidige forholdsregler, mens resultatet af Esmya-gennemgangen afventes.

På grundlag af ovenstående vurderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for Esmya fortsat er positivt under forudsætning af, at de midlertidige foranstaltninger gennemføres.

PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for Esmya ændres.

Anbefalingen fremsættes med forbehold for de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.