

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Vier Fälle von schwerwiegenden Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, wurden seit dem Inverkehrbringen von Esmya berichtet. Darüber hinaus wurden mehrere andere Fälle von Leberfunktionsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels berichtet. In Anbetracht der geschätzten Exposition gegenüber Esmya von ca. 175.000 Patientenjahren scheint die Anzahl der Fälle subakuter schwerer Leberfunktionsstörungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machen, unter Esmya höher als erwartet, auch wenn die Hintergrundinzidenz arzneimittelinduzierter Leberschäden unklar ist. Die Produktinformation für Esmya enthält derzeit keine Angaben über Leberereignisse. Angesichts der Unklarheiten bezüglich der Hintergrundinzidenz und der Angaben in Fallberichten wirft die Schwere der berichteten Fälle Bedenken auf. Drei dieser vier Fälle von schwerwiegenden Leberschäden wurden den zuständigen Behörden vor November 2017 berichtet. Aufgrund eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen Esmya und akutem Leberversagen in diesen drei Fällen war eine eingehende Untersuchung dieses Risikos und der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya gerechtfertigt.

Daher leitete die Europäische Kommission am 30. November 2017 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Richtlinie 2001/726/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Ein vierter Fall von Leberversagen, das eine Transplantation erforderlich machte, wurde am 30. Januar 2018 berichtet. Unter Berücksichtigung dieses neuen Falles und der berichteten Fälle insgesamt führte der PRAC eine erste Überprüfung und Beurteilung aller vorliegenden Daten durch, um die Erfordernis vorläufiger Maßnahmen während der eingehenden Prüfung der Fragestellung abzuwägen. Die Vorabprüfung wurde am 8. Februar 2018 abgeschlossen. Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Esmya auf Grundlage der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen werden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 nicht vor.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Esmya (Ulipristalacetat, 5 mg) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das zur präoperativen Behandlung und Intervall-Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter angezeigt ist.

Die klinische Wirksamkeit von Ulipristalacetat zur präoperativen Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter stützt sich auf Kurzzeitstudien, die nachweisen, dass der Wirkstoff bei Verabreichung in einer Dosis von 5 mg/Tag über bis zu drei Monate in der Lage ist, die myombedingten Blutungen, Anämie und Größe der Myome zu reduzieren. Die therapeutische Indikation für eine Intervall-Therapie mittelschwerer bis schwerer Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter stützt sich auf Ergebnisse einer anderen Studie, die Daten über bis zu 4 intermittierende Behandlungszyklen mit Ulipristalacetat von jeweils 3 Monaten lieferte, sowie auf Daten für wiederholte Behandlungszyklen aus den früheren Studien. Bei Patientinnen, die im Zusammenhang mit Gebärmutter-Myomen an starken Menstruationsblutungen leiden, bieten wiederholte dreimonatige Behandlungszyklen mit Ulipristalacetat eine medikamentöse Alternative zu einer Operation und können die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention potenziell vermindern.

Der PRAC prüfte sämtliche nach dem Inverkehrbringen sowie in klinischen Studien erhobene, derzeit vorliegende Daten sowie die Stellungnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezüglich der im Zusammenhang mit Esmya berichteten Fälle von schwerwiegenden Leberschäden. Darüber hinaus wurde ein kürzlich berichteter Fall einer Lebertransplantation mit tödlichem Ausgang vorläufig beurteilt. Während der laufenden Prüfung beurteilte der PRAC ebenfalls nachträgliche Informationen zu diesem Fall sowie zusätzliche Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Im Verlauf der Prüfung der nicht klinischen und klinischen Studien mit Esmya wurde kein Signal für Lebertoxizität festgestellt, das Lebertoxizität induzierte. Das Fehlen von Befunden in klinischen Studien ist mit Vorsicht zu interpretieren, da auffällige ALT-/AST-Werte ein Ausschlusskriterium gemäß Protokoll darstellten.

Seit dem Inverkehrbringen wurden bei Patientinnen, die mit Esmya behandelt wurden, insgesamt vier Fälle von akutem Leberversagen mit nachfolgender Lebertransplantation, einschließlich eines Falles mit tödlichem Ausgang, berichtet. Des Weiteren wurden bei Patientinnen unter Esmya mehrere Fälle von Leberschäden berichtet. Angesichts des begrenzten Umfangs der verfügbaren Daten können die Auswirkungen der neuen Ergebnisse zur Sicherheit in den derzeit zugelassenen Indikationen von Esmya derzeit nicht mit abschließender Sicherheit bewertet werden. Es ist eine eingehende Beurteilung erforderlich, um diejenigen Faktoren zweifelsfrei zu ermitteln, die die berichteten Fälle von schwerwiegenden Leberschäden verursacht haben könnten. Es ist daher zu früh den Schluss zu ziehen, dass das Risiko für Lebertoxizität in allen Fällen mit der Anwendung von Esmya assoziiert ist. In einigen wenigen Fällen von schwerwiegenden Leberschäden konnte jedoch – trotz Unwägbarkeiten in Bezug auf ein mögliches Confounding – keine andere offensichtliche Erklärung ermittelt werden. Unter diesen gibt es Fälle von positiver De-Challenge. Darüber hinaus geht der PRAC davon aus, dass in mindestens zwei der vier berichteten Fälle von Transplantationen sowie in zwei weiteren, weniger schwerwiegenden Fällen ein Zusammenhang mit Esmya zumindest plausibel ist. Nichtsdestotrotz erlaubt die Prüfung der kumulativ berichteten Fälle seit dem Inverkehrbringen in dieser Phase keine definitive Schlussfolgerung. Auch wenn zu diesem Zeitpunkt unklar ist, ob sich durch Kontrollen der Transaminasen weitere schwere Fälle notwendigerweise verhindern ließen, wird davon ausgegangen, dass die Überwachung der Leberfunktion eine wichtige Maßnahme ist, um Leberschäden unter der Behandlung festzustellen und mit der sich die Inzidenz schwerer Fälle reduzieren lassen dürfte.

In Anbetracht der geschätzten Exposition gegenüber Esmya von ca. 175.000 Patientenjahren scheint die Anzahl der Fälle subakuter schwerer Leberfunktionsstörungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, unter Esmya höher als erwartet (4 Transplantationen bei 175.000 Patientenjahren – insgesamt 7 Fälle mit schwer eingeschränkter Leberfunktion bei 175.000 Patientenjahren, auch wenn der ursächliche Zusammenhang in einigen dieser Fälle unklar ist).

Auch wenn keine endgültigen Schlüsse gezogen werden können, dass diese Fälle durch Esmya verursacht wurden, werfen die vorliegenden Daten doch schwerwiegende Bedenken auf. Während Größenordnung und Merkmale (z. B. Muster der Lebertoxizität und möglicher Wirkmechanismus) des Risikos eingehend geprüft werden, vertritt der PRAC unter Berücksichtigung der Schwere des Risikos die Auffassung, dass die oben genannten Punkte begründete Zweifel aufkommen lassen, die das Ergreifen vorläufiger Maßnahmen in der Zwischenzeit rechtfertigen.

Der PRAC berücksichtigte das potenzielle Risiko für Lebertoxizität durch das Arzneimittel sowie den Umstand, dass es sich bei Esmya um eine symptomatische und keine kurative Therapie handelt, die möglicherweise in der Lage ist, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs zu verringern. Der PRAC berücksichtigte die Dauer der Behandlung mit Esmya, den Zeitplan der aktuellen wissenschaftlichen Bewertung sowie die Patientinnen, die sich derzeit einer Behandlung unterziehen. Um die angemessenste Maßnahme zu empfehlen, gelangte der PRAC unter Berücksichtigung all dieser

Faktoren zu dem Schluss, die Anwendung des Arzneimittels vorläufig auf Patientinnen zu beschränken, die derzeit therapeutisch behandelt werden. In Bezug auf Patientinnen unter Intervall-Therapie sollte die Anwendung des Arzneimittels nicht bei Patientinnen wiederholt werden, die einen früheren Behandlungszyklus abgeschlossen haben. Bei Patientinnen, die derzeit behandelt werden, sind zudem die Serumtransaminasen zu kontrollieren, und zwar mindestens monatlich, sowie bei Vorliegen von Symptomen einer Leberschädigung unverzüglich. Patientinnen mit Symptomen, die auf Leberschäden hindeuten, sollten sich unverzüglich an einen Arzt wenden. Eine Überwachung der Leberfunktion ist außerdem bis zu vier Wochen nach Absetzen der Behandlung durchzuführen. Angehörige der Heilberufe sind über die seit dem Inverkehrbringen berichteten Fälle von Leberschäden und Leberversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Esmya zu informieren. Bei Patientinnen, die nicht an klinischen Studien teilnehmen, sollte der Schwellenwert für eine Erhöhung der Transaminasen in Höhe des zweifachen oberen Grenzwerts des Normbereichs als derjenige Schwellenwert herangezogen werden, ab dem das Absetzen der Behandlung empfohlen wird. Patientinnen, bei denen dieser Schwellenwert überschritten wird, sind nach dem Absetzen der Behandlung engmaschig zu überwachen.

Die oben aufgeführten vorläufigen Maßnahmen sollten sich in den Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen, einschließlich der Produktinformation für Esmya, niederschlagen und sind Angehörigen der Heilberufe (HCP) in einem direkten Schreiben (DHPC) mitzuteilen. Die Angemessenheit dieser vorläufigen Maßnahmen wird im Rahmen des laufenden Verfahrens nach Artikel 20 geprüft.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Esmya (Ulipristalacetat) eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004.
- Während der laufenden Prüfung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Leberschäden unter Esmya überprüfte der PRAC sämtliche nach dem Inverkehrbringen sowie in klinischen Studien erhobenen, derzeit vorliegenden Daten sowie die Stellungnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezüglich der im Zusammenhang mit Esmya berichteten Fälle von schwerwiegenden Leberschäden.
- Der PRAC stellte fest, dass vier Fälle von akutem Leberversagen mit nachfolgend erforderlicher Lebertransplantation, einschließlich eines Falles mit tödlichem Ausgang, berichtet wurden. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Anwendung von Esmya potenziell mit einem Risiko für schwerwiegende Leberschäden assoziiert sein könnte. In Anbetracht der Schwere der Fälle vertrat der PRAC die Auffassung, dass zum Zwecke der Risikominimierung und zum Schutz der Patientinnen zum aktuellen Zeitpunkt vorläufige Maßnahmen erforderlich seien, während die Prüfung im Gange ist und sämtliche vorliegenden Daten in Bezug auf das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Esmya einer sorgfältigen Beurteilung unterzogen werden.
- Der PRAC empfiehlt, während der laufenden Prüfung keine neuen Patientinnen mit dem Arzneimittel zu behandeln. Die vom PRAC vorgeschlagenen vorläufigen Maßnahmen beinhalten ebenfalls eine Beschränkung der Anwendung des Arzneimittels auf Patientinnen, die derzeit therapeutisch behandelt werden. In Bezug auf Patientinnen unter Intervall-Therapie sollte die Anwendung des Arzneimittels bei Patientinnen, die einen früheren Behandlungszyklus abgeschlossen haben, abgesetzt werden.

- Der PRAC empfahl eine mindestens monatliche Überwachung der Leberfunktion bei in Behandlung befindlichen Patientinnen sowie über bis zu vier Wochen nach einem Absetzen der Behandlung. Diese Untersuchungen sind unverzüglich durchzuführen, sobald bei einer Patientin Symptome auftreten, die mit Leberschäden vereinbar sind. Bei Patientinnen, die unter der Behandlung mit Esmya Transaminase-Spiegel über dem zweifachen oberen Grenzwert des Normbereichs entwickeln, ist die Behandlung abzusetzen und eine engmaschige Überwachung durchzuführen.
- Des Weiteren empfahl der PRAC für die Zeit bis zum Ergebnis der vollständigen Prüfung von Esmya die Verbreitung einer Mitteilung an Angehörige der Heilberufe, um Ärzte über die Vorsichtsmaßnahmen in Kenntnis zu setzen.

Angesichts der oben genannten Punkte gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esmya vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Maßnahmen weiterhin positiv ist.

Aus diesem Grund hat der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya ausgesprochen.

Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004.