

**Liite IV**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Esmyan myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu neljästä vakavasta maksansiirtoon johtaneesta maksavauriotapauksesta. Lisäksi on raportoitu useista muista valmisteen käyttöön yhdistetyistä maksan vajaatoimintatapauksista. Kun otetaan huomioon, että arvioitu Esmya-altistus on noin 175 000 potilasvuotta, maksansiirtoon johtaneiden subakuuttien vaikeiden maksan vajaatoimintatapauksien määrä vaikuttaa olevan odotettua suurempi, vaikka lääkkeen aiheuttaman maksavaurion taustaesiintyvyyden onkin epävarma. Esmyan nykyisissä valmistetiedoissa ei ole tietoja maksatapahtumista. Kun otetaan huomioon taustaesiintyvyyttä koskeva epävarmuus ja raportoitujen tapauksien tiedot, raportoitujen tapauksien vakavuus on huolestuttavaa. Kolme näistä neljästä vakavasta maksavauriotapauksesta oli ilmoitettu toimivaltaisille viranomaisille ennen marraskuuta 2017. Esmyan ja näiden kolmen akuutin maksan vajaatoimintatapauksen välinen mahdollinen syy-yhteys johti tämän riskin ja sen Esmyan hyöty-riskisuhteeseen kohdistuvan vaikutuksen perusteelliseen tutkintaan.

Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 30. marraskuuta 2017 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Esmyan hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Neljännestä maksansiirtoon johtaneesta maksan vajaatoimintatapauksesta raportoitiin 30. tammikuuta 2018. Otettuaan huomioon tämän uuden tapauksen ja kaikki raportoidut tapaukset PRAC teki alustavan arvion ja arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot tehdäkseen johtopäätöksen siitä, tarvitaanko väliaikaisia toimia siksi aikaa, kun asiaa arvioidaan tarkemmin. Alustava arviointi saatiin päätökseen 8. helmikuuta 2018. Tämänhetkinen suositus liittyy vain Esmyaa koskeviin väliaikaisiin toimiin, joita PRAC suosittelee tällä hetkellä saatavissa olevien alustavien tietojen perusteella. Nämä väliaikaiset toimet eivät vaikuta 20 artiklan mukaisen menettelyn mukaisen meneillään olevan arvioinnin tulokseen.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Esmya (ulipristaaliasetaatti, 5 mg) on keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saanut lääkevalmiste, joka on tarkoitettu kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille leikkausta edeltävänä aikana tai jaksoittaisesti.

Ulipristaaliasetaatin kliininen teho kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoidossa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla perustui lyhytkestoisiin tutkimuksiin, joissa vaikuttavan aineen osoitettiin vähentävän sileälihaskasvaimiin liittyvää verenvuotoa ja anemiaa sekä pienentävän sileälihaskasvainten kokoa, kun sitä annettiin 5 mg vuorokaudessa enintään kolmen kuukauden ajan. Käyttöaihe kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksoittaisessa hoidossa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla perustui erään toisen tutkimuksen tuloksiin. Kyseinen tutkimus tarjosi tietoa enintään neljästä jaksoittaisesta kolme kuukautta kestävästä ulipristaaliasetaattihoidosta sekä aiempien tutkimusten toistuvia hoitokausia koskevista tiedoista. Potilaille, joilla on kohdun sileälihaskasvaimiin liittyvää voimakasta kuukautisvuotoa, ulipristaaliasetaatin toistuvat kolmen kuukauden hoitokausot ovat hoitovaihtoehto leikkaukselle, ja ne voivat vähentää kirurgisen intervention tarvetta.

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat markkinoille tulon jälkeiset ja kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijan antamat vastaukset Esmyan käytön yhteydessä raportoiduista vakavista maksavauriotapauksista. Näiden lisäksi tehtiin alustava arviointi äskettäin raportoidusta

maksansiirtotapauksesta, jossa potilas kuoli. PRAC arvioi myös tämän tapauksen seurantatiedot sekä myyntiluvan haltijan toimittamat lisätiedot arvioinnin ollessa meneillään.

Merkkejä maksatoksisuudesta ei havaittu Esmyan aiheuttamaa maksatoksisuutta koskevien ei-kliinisten ja kliinisten tutkimusten arvioinnin aikana. Havaintojen puuttumista kliinisistä tutkimuksista on tulkittava varoen, sillä poikkeavat ALAT-/ASAT-arvot oli tutkimussuunnitelman mukainen poissulkukriteeri.

Esmyaa saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen markkinoilletulon jälkeen yhteensä neljä maksansiirtoon johtanutta akuuttia maksan vajaatoimintatapauksia, joista yksi johti kuolemaan. Lisäksi Esmyaa saaneilla potilailla on raportoitu useita maksavauriotapauksia. Saatavissa on vain vähän tietoja, joten uusien turvallisuutta koskevien havaintojen vaikutusta Esmyan nykyisiin hyväksytyihin käyttöaiheisiin ei voida arvioida varmuudella. Perusteellista arviointia tarvitaan, jotta voitaisiin varmuudella määrittää ne tekijät, jotka ovat saattaneet aiheuttaa raportoidut vakavat maksavauriot. Siksi on liian varhaista tehdä johtopäätöstä siitä, että Esmyan käyttöön liittyisi maksatoksisuusriski kaikissa tapauksissa. Muutamia sellaisia vakavia maksavauriotapauksia kuitenkin on, joissa muuta ilmeistä selitystä ei ole löydetty sekoittaviin tekijöihin liittyvästä epävarmuudesta huolimatta. Näiden joukossa on tapauksia, joissa haittatapahtuma hävisi, kun lääkkeen käyttö lopetettiin (positive de-challenge). Lisäksi PRAC katsoo, että Esmyan osallisuus vähintään kahdessa raportoiduista neljästä maksansiirtotapauksesta ja lisäksi kahdessa vähemmän vakavassa tapauksessa on vähintäänkin uskottava. Kumulatiivisesti raportoitujen markkinoilletulon jälkeisten tapausten arviointi ei kuitenkaan mahdollista lopullisen johtopäätöksen tekemistä tässä vaiheessa. Vaikka tässä vaiheessa onkin epäselvää, estäisikö transaminaasien seuranta välttämättä muita vaikeita tapauksia, maksan toiminnan seurannan odotetaan olevan tärkeä mittari maksavaurion havaitsemiseksi hoidon aikana, ja se todennäköisesti vähentää vaikeiden tapausten esiintyvyyttä.

Kun otetaan huomioon, että arvioitu Esmya-altistus on noin 175 000 potilasvuotta, maksansiirtoon johtaneiden subakuuttien vaikeiden maksan vajaatoimintatapauksien määrä on odotettua suurempi (neljä maksansiirtotapauksia 175 000 potilasvuotta kohden – yhteensä seitsemän vaikeaa maksan vajaatoimintatapauksia 175 000 potilasvuotta kohden; vaikka syy-yhteys joidenkin näiden tapausten osalta onkin epävarma).

Vaikka lopullisia johtopäätöksiä siitä, että nämä tapaukset johtuisivat Esmyasta, ei voida tehdä, saatavilla olevat tiedot herättävät vakavia huolenaiheita. PRAC katsoi otettuaan huomioon riskin vakavuuden, että edellä mainitut seikat ovat perusteltu syy väliaikaisten toimien käyttöönottoon sillä välin, kun tämän riskin laajuutta ja luonnetta (esim. maksatoksisuutta ja mahdollista vaikutusmekanismia) arvioidaan perusteellisesti.

PRAC otti huomioon valmisteen mahdollisen maksatoksisuusriskin sekä sen tosiasian, että Esmya on oireenmukainen hoito eikä parantava hoito, joka voi vähentää kirurgisen intervention tarvetta. PRAC otti huomioon Esmya-hoidon keston, nykyisen tieteellisen arvioinnin määräajat ja tällä hetkellä hoitoa saavat potilaat. Otettuaan huomioon nämä tekijät suositellakseen oikeasuhteisimpia toimia PRAC päätti rajoittaa väliaikaisesti lääkevalmisteen käytön niihin potilaisiin, jotka saavat hoitoa tällä hetkellä. Jaksoittaista hoitoa saavien potilaiden osalta lääkevalmisteen käyttöä ei pidä toistaa potilailla, jotka ovat päättäneet aiemman hoitojakson. Tällä hetkellä hoitoa saavien potilaiden seerumin transaminaasiarvot on lisäksi tarkistettava vähintään kerran kuukaudessa ja välittömästi, jos maksavaurion merkkejä ja oireita ilmenee. Potilaat, joilla on maksavaurioon viittaavia merkkejä ja oireita, on otettava viipymättä yhteyden terveydenhuollon ammattilaiseen. Maksa-arvot on tarkistettava myös neljän viikon sisällä hoidon lopettamisesta. Terveydenhuollon ammattilaisille on ilmoitettava Esmyan käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen raportoiduista maksavauriotapauksista ja maksan vajaatoimintatapauksista. Suurentuneiden transaminaasiarvojen kynnyksarvoa eli yli kaksi kertaa normaalin yläraja potilailla, jotka eivät ole mukana kliinisissä tutkimuksissa, on pidettävä

kynnysarvona, jossa hoidon lopettamista suositellaan. Tällaisista kynnysarvoista selvinneitä potilaita on seurattava tarkoin hoidon lopettamisen jälkeen.

Edellä mainittujen väliaikaisten toimien on käytävä ilmi myyntiluvan ehdoista, mukaan lukien Esmyan valmistetiedot, ja niistä on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettulla tiedotteella. Näiden väliaikaisten toimien riittävyttä arvioidaan osana meneillään olevaa 20 artiklan mukaista menettelyä.

### **PRAC:n suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti menettelyn lääketurvatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti erityisesti Esmyyä (ulipristaaliasetaattia) koskevien väliaikaisten toimien tarpeellisuus huomioon ottaen asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisesti.
- Meneillään olevan Esmyan käyttöön liittyvän maksavaurion kokonaisriskiä koskevien turvallisuus- ja tehotietojen arvioinnin aikana PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat markkinoille tulon jälkeiset ja kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijan antamat vastaukset Esmyan käytön yhteydessä raportoiduista vakavista maksavauriotapauksista.
- PRAC totesi, että Esmyan käytön yhteydessä on ilmoitettu neljä maksansiirtoon johtanutta akuuttia maksan vajaatoimintatapausta, joista yksi johti kuolemaan. PRAC katsoi, että Esmyan käyttöön voi mahdollisesti liittyä vakavan maksavaurion riski. Ottaen huomioon tapausten vakavuuden PRAC katsoi, että väliaikaisia toimia tarvitaan riskin minimoimiseksi ja potilaiden suojelemiseksi sillä välin, kun arviointi on meneillään ja kaikki saatavissa olevat tiedot Esmyan hyöty-riskisuhdesta arvioidaan perusteellisesti.
- PRAC suosittelee, ettei lääkevalmisteella hoideta uusia potilaita arvioinnin ollessa meneillään. PRACin ehdottamiin väliaikaisiin toimiin sisältyy myös lääkevalmisteen käytön rajoittaminen vain niihin potilaisiin, jotka saavat hoitoa tällä hetkellä. Jaksoittaista hoitoa saavien potilaiden osalta lääkevalmisteen käyttö on lopetettava, jos potilaat ovat päättäneet aiemman hoitojakson.
- PRAC suosittelee hoitoa saavien potilaiden maksan toiminnan seurantaan vähintään kerran kuukaudessa sekä neljän viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Nämä tutkimukset on tehtävä välittömästi, jos potilaalla on maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita. Jos transaminaasiarvo ylittää kaksinkertaisesti normaalin ylärajan Esmya-hoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilasta on seurattava huolellisesti.
- Lisäksi PRAC suositteli, että terveydenhuollon ammattilaisille on tiedotettava väliaikaisista toimista sillä aikaa, kun Esmyyä koskevan täydellisen arvioinnin tuloksia odotetaan.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Esmyan hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa ottaen huomioon sovitut väliaikaiset toimet.

Näin ollen komitea suosittelee, että Esmyan myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Tämä suositus ei vaikuta meneillään olevan asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.