

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Sinds de vergunning voor het in de handel brengen van Esmya werden vier gevallen gemeld van ernstige leverschade die leidde tot een levertransplantatie. Daarnaast werden verschillende andere gevallen van leverinsufficiëntie gemeld die in verband werden gebracht met het gebruik van het middel. Gezien de geschatte blootstelling aan Esmya van ongeveer 175 000 patiëntjaren blijkt het aantal gevallen van subacute ernstige leverinsufficiëntie die tot levertransplantatie leidde bij gebruik van Esmya hoger te zijn dan verwacht, hoewel achtergrondincidentie van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade onzeker is. Er is momenteel geen informatie over hepatische voorvallen in de productinformatie van Esmya opgenomen. De onzekerheid over de achtergrondincidentie en de informatie over de gemelde gevallen in aanmerking nemend, wordt gesteld dat de ernst van de gemelde gevallen zorgwekkend is. Drie van de vier gevallen van ernstige leverschade werden vóór november 2017 bij de bevoegde instanties gemeld. Door het mogelijke causale verband tussen Esmya en acuut leverfalen in deze drie gevallen is een diepgaand onderzoek naar dit risico en het effect ervan op de baten-risicoverhouding van Esmya gerechtvaardigd.

Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de Europese Commissie op 30 november 2017 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg zij het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van Esmya te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Op 30 januari 2018 werd een vierde geval van leverfalen gemeld dat leidde tot transplantatie. Rekening houdend met dit nieuwe geval en het geheel aan gemelde gevallen, voerde het PRAC een voorlopige beoordeling van alle beschikbare gegevens uit om te bepalen of voorlopige maatregelen nodig waren terwijl de kwestie verder wordt beoordeeld. De voorlopige beoordeling werd afgerond op 8 februari 2018. De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die het PRAC voor Esmya heeft aanbevolen op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling in het kader van de procedure krachtens artikel 20 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Esmya (ulipristalacetaat, 5 mg) is een centraal goedgekeurd geneesmiddel geïndiceerd voor preoperatieve behandeling en intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen (vleesbomen) bij volwassen vruchtbare vrouwen.

De klinische werkzaamheid van ulipristalacetaat bij de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen was gebaseerd op kortdurende onderzoeken waarin werd aangetoond dat de werkzame stof fibroom-gerelateerde bloeding, anemie en de fibroomgrootte vermindert wanneer deze gedurende maximaal drie maanden in een dagelijkse dosis van 5 mg wordt toegediend. De therapeutische indicatie voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vruchtbare vrouwen was gebaseerd op resultaten van een ander onderzoek dat gegevens opleverde voor maximaal vier intermitterende behandelingskuren van ieder drie maanden met ulipristalacetaat, in combinatie met gegevens van herhaalde behandelingskuren van de eerdere onderzoeken. Bij patiënten die last hebben van zware menstruele bloedingen in verband met uteriene fibromen, bieden herhaalde behandelingskuren van drie maanden met ulipristalacetaat een medisch alternatief voor een chirurgische ingreep en het potentieel om de noodzaak van een chirurgische ingreep te verkleinen.

Het PRAC bestudeerde alle momenteel beschikbare gegevens op basis van ervaring na het in de handel brengen en van klinische proeven, alsook de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte antwoorden met betrekking tot gevallen van ernstige leverschade die bij gebruik van Esmya werden gemeld. Daarnaast werd een voorlopige beoordeling van een recentelijk gemeld geval van levertransplantatie met een dodelijke afloop uitgevoerd. Het PRAC beoordeelde ook follow-upinformatie over dit geval, alsook aanvullende informatie die de vergunninghouder verstrekte terwijl de beoordeling gaande was.

Tijdens de beoordeling van niet-klinische of klinische onderzoeken naar door Esmya geïnduceerde levertoxiciteit werd geen signaal van levertoxiciteit vastgesteld. Het ontbreken van bevindingen in klinische proeven moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien abnormale ALT/AST-waarden volgens de protocollen een uitsluitingscriterium zijn.

Tijdens ervaring na het in de handel brengen werden bij patiënten die aan Esmya werden blootgesteld in totaal vier gevallen gemeld van acuut leverfalen dat leidde tot levertransplantatie, waaronder één geval met een dodelijke afloop. Daarnaast werden verschillende gevallen van leverschade gemeld bij patiënten die Esmya gebruikten. Het effect van de nieuwe veiligheidsbevindingen voor de momenteel goedgekeurde indicaties van Esmya kan momenteel niet met zekerheid worden beoordeeld vanwege de beperkte beschikbare gegevens. Een diepgaande beoordeling is noodzakelijk om de factoren die de gemelde ernstige leverschade mogelijk hebben veroorzaakt, met zekerheid vast te stellen. Het is daarom te vroeg om te kunnen concluderen dat het risico op hepatotoxiciteit in alle gevallen in verband staat met het gebruik van Esmya. Er zijn echter enkele gevallen van ernstige leverschade, waarbij geen andere duidelijke verklaring werd gevonden, ondanks onzekerheid over mogelijke interfererende factoren. Bij sommige van deze gevallen was sprake van positieve deprovocatie. Daarnaast is het PRAC van mening dat het ten minste aannemelijk is dat Esmya bij ten minste twee van de vier gemelde gevallen van transplantatie en bij twee andere mindere ernstige gevallen een rol speelde. Desondanks kan op basis van de beoordeling van cumulatief gemelde gevallen na het in de handel brengen in dit stadium geen harde conclusie worden getrokken. Hoewel het in dit stadium onduidelijk is of verdere ernstige gevallen door controle van transaminasen per se zouden worden voorkomen, is de verwachting dat controle van de leverfunctie een belangrijke maatregel is om leverschade tijdens de behandeling op te sporen en de incidentie van ernstige gevallen te verlagen.

Gezien de geschatte blootstelling aan Esmya van ongeveer 175 000 patiëntjaren blijkt het aantal gevallen van subacute ernstige leverinsufficiëntie die tot levertransplantatie leidde bij gebruik van Esmya hoger te zijn dan verwacht (vier gevallen van transplantatie op 175 000 patiëntjaren – een totaal van zeven gevallen van ernstige leverinsufficiëntie op 175 000 patiëntjaren), hoewel de causaliteit van sommige van deze gevallen onzeker is.

Hoewel er geen harde conclusies kunnen worden getrokken over de vraag of deze gevallen door Esmya werden veroorzaakt, geven de beschikbare gegevens aanleiding tot ernstige bezorgdheid. De omvang en de aard (bijvoorbeeld het patroon van de hepatotoxiciteit en het mogelijke werkingsmechanisme) van het risico worden momenteel grondig onderzocht, maar de ernst van het risico in aanmerking nemend was het PRAC van oordeel dat het bovenstaande gerede twijfels oproept waardoor het gerechtvaardigd is in de tussentijd voorlopige maatregelen te nemen.

Het PRAC heeft het potentiële risico op hepatotoxiciteit van het product in aanmerking genomen en ook het feit dat Esmya geen curatieve behandeling is maar een symptomatische behandeling, die de noodzaak van een chirurgische ingreep mogelijk verkleint. Het PRAC heeft rekening gehouden met de duur van de behandeling met Esmya, de tijdlijnen voor de huidige wetenschappelijke beoordeling en de patiënten die momenteel worden behandeld. Al deze factoren in overweging nemend om de meest proportionele maatregel te kunnen aanbevelen, besloot het PRAC het gebruik van het geneesmiddel voorlopig te beperken tot patiënten die momenteel therapeutisch worden behandeld. Bij patiënten die

momenteel een intermitterende behandeling krijgen, mag het gebruik van het geneesmiddel niet worden herhaald wanneer ze een eerdere behandelingskuur hebben afgerond. Bij patiënten die momenteel worden behandeld, moeten bovendien ten minste eenmaal per maand, en zodra tekenen en symptomen van leverschade optreden, de serumtransaminasespiegels worden gecontroleerd. Patiënten die tekenen en symptomen vertonen die wijzen op leverschade, dienen onmiddellijk contact op te nemen met een professionele zorgverlener. Tot vier weken na het stopzetten van de behandeling dient daarnaast de lever te worden gecontroleerd. Professionele zorgverleners moeten worden geïnformeerd over de gevallen van leverschade en leverfalen die tijdens ervaring na het in de handel brengen werden gemeld bij gebruik van Esmya. De drempel van transaminaseverhoging voor niet bij klinische proeven betrokken patiënten, die tweemaal de bovengrens van normaal is, moet worden beschouwd als de drempel waarbij stopzetting van de behandeling wordt aanbevolen. Patiënten bij wie deze drempel wordt overschreden, moeten na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd.

De bovenstaande voorlopige maatregelen moeten worden weergegeven in de voorwaarden van de handelsvergunning, waaronder de productinformatie van Esmya, en professionele zorgverleners dienen hier via een DHPC over te worden geïnformeerd. In het kader van het geldende artikel 20 zal kritisch worden bekeken of deze voorlopige maatregelen adequaat zijn.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Esmya (ulipristalacetaat) in aanmerking genomen, in het bijzonder de noodzaak van voorlopige maatregelen in overeenstemming met artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004.
- Tijdens de lopende beoordeling van de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens met betrekking tot het algehele risico op leverschade bij gebruik van Esmya, bestudeerde het PRAC alle beschikbare gegevens op basis van ervaring na het in de handel brengen en van klinische proeven, alsook de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte antwoorden met betrekking tot gevallen van ernstige leverschade die bij gebruik van Esmya werden gemeld.
- Het PRAC merkte op dat bij gebruik van Esmya vier gevallen werden gemeld van acuut leverfalen dat leidde tot levertransplantatie, waaronder één geval met een dodelijke afloop. Het PRAC concludeerde dat het gebruik van Esmya mogelijk in verband staat met een risico op ernstige leverschade. Gezien de ernst van de gevallen was het PRAC van oordeel dat er nu voorlopige maatregelen moeten worden genomen om dit risico tot een minimum te beperken en patiënten te beschermen, terwijl de beoordeling gaande is en er een grondige beoordeling van alle beschikbare gegevens over de baten-risicoverhouding van Esmya wordt uitgevoerd.
- Het PRAC doet de aanbeveling om geen nieuwe patiënten met het geneesmiddel te behandelen terwijl de beoordeling gaande is. De door het PRAC voorgestelde voorlopige maatregelen voorzien ook in een beperking van het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten die momenteel therapeutisch worden behandeld. Bij patiënten die momenteel een intermitterende behandeling krijgen, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet wanneer ze een eerdere behandelingskuur hebben afgerond.
- Het PRAC deed de aanbeveling om de leverfunctie van patiënten die momenteel worden behandeld en tot vier weken na het stopzetten van de behandeling ten minste eenmaal per

maand te controleren. Als bij een patiënt tekenen of symptomen optreden die overeenkomen met leverschade, dienen deze onderzoeken onmiddellijk plaats te vinden. Patiënten bij wie de transaminasespiegels tijdens de behandeling met Esmya meer dan tweemaal zo hoog zijn als de bovengrens van normaal, moeten de behandeling staken en moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

- Verder deed het PRAC de aanbeveling om een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC) te verspreiden om professionele zorgverleners in afwachting van de uitkomsten van de volledige beoordeling van Esmya te informeren over de voorzorgsmaatregelen.

Gezien het bovenstaande concludeert het Comité dat de baten-risicoverhouding van Esmya gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige maatregelen worden genomen.

Het CHMP heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning voor Esmya aanbevolen.

Deze aanbeveling laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.