

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Fyra fall av allvarlig leverskada som kräver levertransplantation har rapporterats sedan godkännandet för försäljning utfärdades för Esmya. Dessutom har flera andra fall av leversvikt i samband med användningen av läkemedlet rapporterats. Då den uppskattade exponeringen för Esmya motsvarar cirka 175 000 patientår framstår antalet fall av subakut leversvikt som kräver levertransplantation med Esmya som högre än förväntat, även om bakgrundsincidensen för läkemedelsorsakad leverskada är osäker. Ingen information om hepatiska händelser ingår för närvarande i Esmyas produktinformation. Trots osäkerheten avseende bakgrundsincidensen och informationen om de rapporterade fallen är de rapporterade fallens allvarlighetsgrad oroande. Tre av dessa fyra fall av allvarlig leverskada rapporterades till de behöriga myndigheterna före november 2017. Med hänsyn till det möjliga orsaksförhållandet mellan Esmya och akut leverskada i dessa tre fall är en ingående undersökning av denna risk och dess påverkan på Esmyas nytta-riskförhållande motiverad.

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 nytta-riskförhållandet för Esmya, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Ett fjärde fall av leversvikt som krävde transplantation rapporterades den 30 januari 2018. Med hänsyn till detta fall och det totala antalet rapporterade fall utförde PRAC en preliminär granskning och bedömning av tillgängliga data för att bedöma om tillfälliga åtgärder krävs medan saken undersöks ytterligare. Den preliminära granskningen slutfördes den 8 februari 2018. Den nuvarande rekommendation avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar för Esmya baserat på de preliminära data som för närvarande finns tillgängliga. Dessa tillfälliga åtgärder påverkas inte av resultatet av den pågående granskningen enligt förfarandet i enlighet med artikel 20.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

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

Den kliniska effekten av ulipristalacetat i preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder är baserad på korttidsstudier där den aktiva substansen uppvisar förmågan att minska blödning och anemi orsakad av fibroiderna samt fibroidernas storlek om 5 mg ges dagligen i upp till tre månader. De terapeutiska indikationerna för intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder är baserade på resultaten av en annan studie med data från upp till fyra intermittenta behandlingsprogram på tre månader vardera med ulipristalacetat tillsammans med data från de tidigare studiernas upprepade behandlingsprogram. Hos patienter med kraftig menstruationsblödning förknippad med uterina fibroider kan upprepade tremånaders behandlingsprogram med ulipristalacetat utgöra ett medicinskt alternativ till kirurgi och potentiellt minska behovet av kirurgiska ingrepp.

PRAC har granskat alla tillgängliga data från användning efter godkännande för försäljning, kliniska prövningar samt svar från innehavaren av godkännande för försäljning om rapporterade fall av allvarliga leverskador med Esmya. Utöver detta har en preliminär bedömning av ett nyligen rapporterat fall av levertransplantation med dödlig utgång utförts. Uppföljningsinformationen om detta fall har även granskats av PRAC tillsammans med ytterligare information som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning medan granskningen pågick.

Inga tecken på hepatisk toxicitet identifierades under granskningen av icke-kliniska eller kliniska provningar av Esmyas eventuella hepatiska toxicitet. Avsaknaden av sådana resultat i de kliniska provningarna måste tolkas varsamt då onormala ALT-/AST-värden utgjorde ett utslutningskriterium i enlighet med studieprotokollen.

Efter godkännande för försäljning har sammanlagt fyra fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation, inklusive ett fall med dödlig utgång, rapporterats för patienter som exponerats för Esmya. Dessutom har flera fall av leverskador hos patienter som använder Esmya rapporterats. Till följd av de begränsade tillgängliga uppgifterna är det just nu inte möjligt att med säkerhet utvärdera de nya säkerhetsfyndens påverkan vid de för närvarande godkända indikationerna för Esmya. En ingående bedömning krävs för att fastställa eventuella faktorer som kan ha orsakat de rapporterade fallen av allvarliga leverskador. Det är därför för tidigt att konstatera att risken för hepatotoxicitet är kopplad till användningen av Esmya i samtliga fall. Dock finns det ett fåtal fall av allvarliga leverskador där ingen annan uppenbar förklaring har identifierats, trots osäkerheten avseende möjlig confounding. Bland dessa finns positiva utsättningsfall. Dessutom anser PRAC att det i alla fall är sannolikt att Esmya varit inblandat i minst två av de fyra rapporterade fyra fallen av transplantation samt i två ytterligare mindre allvarliga fall. Oavsett medger granskningen av de kumulativt rapporterade fallen efter godkännandet av försäljningen inte en definitiv slutsats i detta skede. Även om det i detta skede är osäkert om kontroll av transaminaser nödvändigtvis skulle förhindra ytterligare allvarliga fall förväntas kontroll av leverfunktionen utgöra en viktig åtgärd för att upptäcka leverskador under behandlingen, och kommer sannolikt att minska antalet allvarliga fall.

Då den uppskattade exponeringen för Esmya motsvarar cirka 175 000 patientår framstår antalet fall av subakut leversvikt som kräver levertransplantation med Esmya som högre än förväntat (fyra fall med transplantation av 175 00 patientår – sammanlagt sju fall med svår leversvikt av 175 000 patientår; även om orsakssambandet för vissa av dessa fall är okänt).

Även om det inte kan fastställas att dessa fall orsakades av Esmya är tillgängliga data i sig oroväckande. Medan riskens omfattning och art (d.v.s. hepatotoxicitetens mönster och möjlig verkningsmekanism) granskas ingående anser PRAC med tanke på riskens allvarlighet att ovanstående ger anledning till rimligt tvivel som motiverar att tillfälliga åtgärder antas under tiden.

PRAC beaktade den möjliga risken för att läkemedlet är hepatotoxiskt tillsammans med faktumet att Esmya är en symtomatisk och inte kurativ behandling som kan minska behovet av kirurgiska ingrepp. PRAC beaktade också Esmyas behandlingstid, tiderna för den nuvarande vetenskapliga utvärderingen samt patienterna som för närvarande behandlas. Med alla dessa faktorer i åtanke och för att rekommendera den lämpligaste åtgärden beslutade PRAC att tillfälligt begränsa användningen av läkemedlet för patienter som för närvarande genomgår terapeutisk behandling. Avseende patienter som genomgår intermitterande behandling bör användningen av läkemedlet inte upprepas hos patienter som har slutfört ett tidigare behandlingsprogram. Dessutom bör patienter som för närvarande genomgår behandling få sina serumtransaminasnivåer kontrollerade minst varje månad och omedelbart om de uppvisar tecken eller symtom på leverskada. Patienter som uppvisar tecken och symtom på leverskada ska omgående kontakta sjukvården. Levervärdena bör även kontrolleras upp till fyra veckor efter att behandlingen har avbrutits. Vårdpersonal bör informeras om fallen av leverskada och leversvikt som rapporterats i samband med användningen av Esmya efter godkännandet för försäljning. Tröskelvärdet för höga transaminasnivåer för patienter som inte ingick i de kliniska provningarna, vilket är två gånger det övre normala gränsvärdet, bör användas som tröskelvärde för att avbryta behandlingen. Patienter som överskrider detta tröskelvärde bör övervakas noga efter att behandlingen avbrutits.

Ovannämnda tillfälliga åtgärder bör inkluderas i villkoren för godkännande för försäljning, inklusive produktinformationen om Esmya, och meddelas vårdpersonal via ett DHPC-brev. Dessa tillfälliga åtgärders lämplighet kommer att granskas som en del av det pågående förfarandet enligt artikel 20.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter, särskilt vad gäller behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 för Esmya (ulipristalacetat).
- Under den pågående granskningen av säkerhets- och effektdata avseende den totala risken för leverskador med Esmya har PRAC granskat alla tillgängliga data från användning efter godkännande för försäljning, kliniska prövningar samt svar från innehavaren av godkännande för försäljning om rapporterade fall av allvarliga leverskador med Esmya.
- PRAC har observerat att fyra fall av akut leversvikt som krävde levertransplantation, inklusive ett fall med dödlig utgång, rapporterats med Esmya. PRAC har funnit att användningen av Esmya kan vara förknippad med en risk för allvarliga leverskador. Med hänsyn till fallens allvarlighetsgrad anser PRAC att tillfälliga åtgärder krävs för att minimera riskerna och skydda patienterna medan granskningen pågår och en grundlig bedömning av alla tillgängliga data avseende Esmyas nytta-riskförhållande utförs.
- PRAC rekommenderar att inga fler patienter ska behandlas med läkemedlet medan granskningen pågår. De tillfälliga åtgärderna som PRAC föreslås inkluderas även att användningen av läkemedlet begränsas hos patienter som för närvarande behandlas terapeutiskt. Avseende patienter som genomgår intermitterande behandling bör läkemedlet sluta användas hos patienter som har slutfört ett tidigare behandlingsprogram.
- PRAC rekommenderar att patienternas leverfunktion kontrolleras minst varje månad samt upp till fyra veckor efter att behandlingen har avslutats. Dessa kontroller bör ske omedelbart om någon patient visar tecken eller symtom på leverskador. Patienter som utvecklar transaminasnivåer > 2 gånger den övre normala nivån vid behandling med Esmya bör sluta använda läkemedlet och noga övervakas.
- Dessutom rekommenderar PRAC att ett meddelande skickas ut till sjukvårdspersonal om försiktighetsåtgärderna i väntan på resultaten av den fullständiga granskningen av Esmya.

Mot bakgrund av detta anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Esmya är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna tillfälliga åtgärderna vidtas.

Kommittén rekommenderar därför att godkännandet för försäljning av Esmya ändras.

Denna rekommendation påverkar inte de slutgiltiga slutsatserna av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.