

**ANHANG IV**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) wurde erstmals am 23. Februar 2012 in allen Ländern der EU/des EWR über ein zentralisiertes Verfahren zugelassen. Seit 2019 wurden generische Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimittel über nationale Verfahren in zahlreichen EU-Ländern unter verschiedenen Handelsnamen zugelassen. Die Exposition nach der Markteinführung von Ulipristalacetat 5 mg wurde auf 960 414 Patientinnen geschätzt, insgesamt bis 29. Februar 2020.

Ulipristalacetat erhielt die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU anfänglich für die präoperative Behandlung von mittleren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit einer auf 3 Monate beschränkten Behandlungsdauer, aufgrund fehlender Langzeit-Sicherheitsdaten für einen über 3 Monate hinausgehenden Zeitraum. Sobald Langzeitdaten erhältlich waren, wurde im Jahr 2015 eine zweite Indikation zugelassen, um wiederholte, intermittierende Behandlungszyklen bei Frauen zu erlauben, für die keine operative Behandlung geplant war.

Im Mai 2018 schloss der PRAC gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Esmya ab, die aufgrund der Meldung von drei Fällen schwerer Leberschäden, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, eingeleitet wurde. Während der Prüfung wurde ein zusätzlicher Fall von akutem Leberversagen gemeldet, der mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg in Verbindung gebracht wurde. Als Ergebnis der Prüfung und unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten empfahl der PRAC eine Reihe von Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerer Leberschäden in Verbindung mit Ulipristalacetat 5 mg, einschließlich Einschränkungen der Indikationen. Die PRAC-Empfehlungen wurden vom CHMP im Mai 2018 bestätigt. Ulipristalacetat ist derzeit in der EU/dem EWR für die folgenden Indikationen zugelassen:

- ein Behandlungszyklus bei der präoperativen Behandlung von mäßigen bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.
- intermittierende Therapie mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, die für einen operativen Eingriff nicht infrage kommen.

Im Dezember 2019 wurde die EMA über einen neuen Fall einer schweren Leberschädigung informiert, der nach der Exposition gegenüber Ulipristalacetat eine Lebertransplantation erforderlich machte (der insgesamt 5. Fall).

Die Schwere des berichteten Falls, der kausale Zusammenhang zwischen Ulipristalacetat 5 mg und akutem Leberversagen und sein Auftreten trotz der Einhaltung der ergriffenen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden als wesentliche Bedenken erachtet, was eine eingehende Untersuchung der Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat und die weitere Überprüfung der Wirksamkeit der ergriffenen Maßnahmen zur Risikominimierung rechtfertigte.

Die Europäische Kommission leitete am 5. März 2020 ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte die Agentur, die oben genannten Bedenken und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg zu beurteilen und ein Gutachten bezüglich der Frage abzugeben, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Ulipristalacetat 5 mg aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen. Die Europäische Kommission ersuchte die Agentur zudem um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Am 12. März 2020 empfahl der PRAC, nach der Prüfung der verfügbaren Daten und insbesondere des insgesamt 5. Falls einer schweren Leberschädigung, der eine Lebertransplantation erforderlich machte, als einstweilige Maßnahme die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimitteln, bis eine eindeutige Entscheidung getroffen wird.

Der PRAC verabschiedete am 3. September 2020 eine Empfehlung über den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen der betroffenen Arzneimittel, die vom CHMP gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Die Wirksamkeit von Ulipristalacetat 5 mg bei der Behandlung von Symptomen von Gebärmuttermyomen wurde zum Zeitpunkt der Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya nachgewiesen. Der klinische Nutzen der präoperativen Behandlung konnte als eingeschränkt angesehen werden, da dieser sich auf einen Behandlungszyklus vor der operativen Behandlung beschränkte und andere kurzzeitige Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Als größter Nutzen von Ulipristalacetat wird die intermittierende Behandlungsindikation angesehen, und zwar bei Patientinnen, die für eine Operation nicht infrage kommen, da die Behandlungsalternativen für diese Patientinnen eingeschränkt sind. Patientinnen, die für eine Operation nicht infrage kommen, können Frauen umfassen, für die aus unterschiedlichen Gründen ein chirurgisches Risiko besteht, etwa aufgrund von Fettleibigkeit, damit einhergehenden Erkrankungen, der Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln oder dem Wunsch, die Fruchtbarkeit zu erhalten. Somit kann Ulipristalacetat 5 mg einen klinisch relevanten Nutzen für Frauen aufweisen, die für eine Operation nicht infrage kommen, deren Gesundheit und Lebensqualität von den Symptomen von Gebärmuttermyomen, insbesondere starken Blutungen, beeinträchtigt werden.

Das Risiko einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung (DILI) in Verbindung mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg wurde eingehend in der früheren Prüfung von Esmya gemäß Artikel 20 untersucht. Im Ergebnis dieser Untersuchung wurden „Leberversagen“ als Nebenwirkung und DILI als wesentliches ermitteltes Risiko für Ulipristalacetat eingestuft, beide genehmigten Indikationen wurden beschränkt und zahlreiche Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen. Zusätzlich wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya aufgefordert, eine Reihe von Studien durchzuführen, einschließlich des Mechanismus der mit Ulipristalacetat verbundenen Leberschädigung, um dieses Risiko eingehender zu erläutern. Diese Studien haben jedoch zu keiner weiteren Aufklärung des Mechanismus der Leberschädigung in Verbindung mit Ulipristalacetat 5 mg beigetragen. Basierend auf der verfügbaren Evidenz wird die mit Ulipristalacetat in Verbindung gebrachte Hepatotoxizität als idiosynkratischer Natur angesehen, wodurch die Identifikation von Patientinnen mit einem möglicherweise erhöhtem Risiko erschwert wird.

Seit der letzten Prüfung bemerkte Gedeon Richter, dass bei der Patientenexposition gegenüber Esmya eine wesentliche Verringerung (über 50 %) zu verzeichnen war. Zwischen dem 1. März 2018 und dem 29. Februar 2020 gingen Meldungen über 476 neue Fälle innerhalb der Leberfunktionsstörung SMQ (schwere und nicht schwere Fälle) ein; davon waren 97 schwere Fälle, wobei 7 Fälle ausreichende/teilweise ausreichende Informationen für die Bewertung der Kausalität enthielten, einschließlich eines Falls schwerer Leberschädigung, die eine Lebertransplantation erforderlich machte (der insgesamt 5. Fall). Für diesen Fall wurden keine beeinträchtigenden Faktoren identifiziert und andere plausible Ätiologien wurden ausgeschlossen. Infolgedessen wurde die Kausalität zwischen Ulipristalacetat und akuter Hepatitis, die zu akutem Leberversagen führt und eine Lebertransplantation erforderlich macht, als wahrscheinlich/sehr wahrscheinlich eingestuft, d. h. mit einem wesentlich höheren Grad an Gewissheit.

Es wurde auch bemerkt, dass eine Progression in der Entwicklung von Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderlich macht, nicht verhindert werden konnte. Dieser Fall bestätigt somit, dass durch die Empfehlungen für die Überwachung der Leberfunktion, wie in dieser Produktinformation seit dem früheren Befassungsverfahren enthalten, schwere Leberschäden, die bei allen Patientinnen eine Lebertransplantation erforderlich machten, nicht verhindert werden konnten.

Im Zusammenhang dieser Prüfung wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, den Bedarf und die Durchführbarkeit weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung zu erörtern, um das Risiko einer schweren Lebertoxizität weiter zu senken, einschließlich Änderungen der Produktinformation sowie Vorschlägen zur Überwachung ihrer Wirksamkeit.

Um das Risiko weiter zu minimieren, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalpräparats Esmya vorgeschlagen, die Indikation für präoperative Behandlung zurückzunehmen, unter Hinweis darauf, dass die präoperative Behandlung durch die Verwendung eines GnRH-Agonisten für die Kurzzeitanwendung ersetzt werden könne. Wie einige im Zusammenhang mit dieser Prüfung befragten Sachverständigen feststellten, wird die Reduzierung des Volumens von Myomen durch Ulipristalacetat 5 mg als nicht sehr hoch angesehen, und somit wirkt sich die Anwendung dieses Arzneimittels in der präoperativen Einstellung nicht grundlegend auf den Erfolg der Operation aus. Es wurde von den meisten Sachverständigen auch darauf hingewiesen, dass Alternativen für diese Indikation in der präoperativen Phase existieren. In Anbetracht des vorstehend Gesagten und unter Berücksichtigung des Risikos einer schweren Leberschädigung durch die Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg, die eine Lebertransplantation erforderlich macht, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg bei der präoperativen Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen als ungünstig für diese Indikation angesehen und sollte diese Indikation gestrichen werden.

Um das Risiko weiter zu minimieren, empfahl der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya auch eine Beschränkung der Zielpopulation für die intermittierende Indikation für Patientinnen, die nicht für eine Hysterektomie infrage kommen. Es wurden jedoch Bedenken bezüglich der Definition dieser Untergruppe von Patientinnen geäußert. Aus den Diskussionen innerhalb der im Zusammenhang mit dieser Prüfung berufenen Sachverständigengruppe wurde deutlich, dass die vorgeschlagene Beschreibung/Definition dieser Untergruppe von Patientinnen sehr weit gefasst scheint (z. B. Frauen mit offensichtlichen Gegenanzeigen für eine Operation, Frauen, bei denen andere Behandlungsmethoden versagt haben, Frauen, die ihre Fruchtbarkeit erhalten möchten, und Frauen, die nicht bereit sind, sich einer Operation zu unterziehen). In Abhängigkeit von der Auslegung der klinischen Praxis „Patientinnen, die nicht bereit sind, sich einer Operation zu unterziehen“ oder „Patientinnen, die für eine Operation/Hysterektomie nicht infrage kommen“ kann diese Indikation auf viele Patientinnen zutreffen. Daher ist die Formulierung der Einschränkung der Indikation „die nicht für eine Operation/Hysterektomie infrage kommen“ schwach als Maßnahme zur Risikominimierung. Die Sachverständigen erkannten auch an, dass Daten zum Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg über die Symptomlinderung hinaus, z. B. zur langfristigen Vermeidung einer Operation/Hysterektomie, derzeit fehlen.

Die während der Prüfung beratenden Sachverständigen empfahlen, dass der Nutzen und die Risiken von Ulipristalacetat den Patientinnen ausreichend mitgeteilt werden sollten – vor allem das Risiko einer Leberschädigung –, und betonten die Wichtigkeit, diesen Nutzen und diese Risiken in den Zusammenhang des Nutzens und der Risiken aller anderen Optionen stellen. Der PRAC berücksichtigte die Überlegungen der Sachverständigen, dass die operativen Behandlungsalternativen zur Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen nicht risikofrei sind. Der PRAC war jedoch der Ansicht, dass ein ausgewogener Vergleich zwischen chirurgischer und pharmakologischer Behandlung eine Herausforderung sei, da darin verschiedene Arten von Kurz- und Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit durch die jeweilige Behandlung enthalten sein müssten, vorzugsweise basierend auf Vergleichsstudien. Eine operative Behandlung kann zu einer sofortigen Heilung führen, aber in seltenen Fällen das Risiko von Kurz- oder Langzeitfolgen bergen, während pharmakologische Behandlungen vor allem eine Linderung der Symptome bewirken, jedoch in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen verursachen können. Gedeon Richter, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya, erkannte ebenfalls an, dass berücksichtigt werden sollte, ob es machbar ist sicherzustellen, dass alle Patientinnen die gleiche Möglichkeit haben, ausreichend informierte Entscheidung zu treffen, einschließlich angemessener Informationen durch den behandelnden Arzt hinsichtlich der Risiken der Behandlungsoptionen und ihrer entsprechenden Konsequenzen, und dass basierend auf den verfügbaren Instrumenten und Kommunikationskanälen, wesentliche Einschränkungen identifiziert werden konnten.

Der PRAC war der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Änderungen der Indikationen (d. h. die Streichung der präoperativen Indikation und Einschränkung der intermittierenden Indikation auf die nicht für eine Operation/Hysterektomie infrage kommen) die Zahl von Patientinnen, die

Ulipristalacetat 5 mg gegenüber exponiert wären, weiter senken könnte. Wie jedoch vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya anerkannt, kann die Patientengruppe, für die die Behandlung geeignet ist, wissenschaftlich nicht richtig definiert werden, was die Entscheidung der Behandlung mit Ulipristalacetat 5 mg eher subjektiv machen würde. Außerdem berücksichtigte der PRAC in Anbetracht der idiosynkratischen Natur des Risikos und der Schwierigkeit, sein Eintreten vorherzusagen (z. B. durch die Identifikation relevanter Risikofaktoren), dass das Risiko einer schweren Leberschädigung nicht ausreichend für Patientinnen verringert werden würde, die weiterhin exponiert wären. Die befragten Sachverständigen konnten ebenfalls keine Population benennen, bei der das Risiko vorhergesagt und somit verhindert werden könnte. Der PRAC stellte auch fest, dass die Machbarkeit sicherzustellen, dass allen Patientinnen ausreichende Informationen für eine informierte Entscheidung bereitgestellt werden, begrenzt sein kann und war der Ansicht, dass keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden können, die dem Risiko einer schweren Leberschädigung vorbeugen würden. In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen war der PRAC der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg zur intermittierenden Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen ungünstig ist.

In Anbetracht der Schwere und idiosynkratischen Natur des Risikos einer schweren Leberschädigung, des Auftretens von Leberversagen trotz der implementierten Maßnahmen zur Risikominimierung und der Tatsache, dass weder weitere Risikomaßnahmen zur Vorbeugung und Reduzierung des Risikos ermittelt wurden noch eine Subpopulation, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristal 5 mg positiv wäre, benannt wurden, gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass dieses Risiko den Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg für alle seine Indikationen überwiegt. Da kein Umstand, auch wenn er in Zukunft erfüllt werden würde, zu einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel führen würde, empfahl der PRAC die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimitteln zu widerrufen.

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund der Auswertung von Daten für Pharmakovigilanzaktivitäten für Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimittel;
- Der PRAC prüfte die dem Ausschuss zu Ulipristalacetat 5 mg vorliegenden Informationen und das Risiko von schweren Leberschädigungen, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ulipristalacetat 5 mg in schriftlich und mündlichen Erklärungen bereitgestellten Informationen, sowie das Ergebnis der Konsultation der Ad-hoc-Sachverständigenengruppe, die im Zusammenhang mit diesem Verfahren abgehalten wurde;
- Der PRAC prüfte alle Fälle von schweren Leberschädigungen, die bei Frauen berichtet wurden, die mit Ulipristalacetat 5 mg für die Behandlung von Symptomen von Gebärmuttermyomen behandelt wurden, einschließlich eines neuen Falls einer schweren Leberschädigung, der eine Lebertransplantation erforderlich machte (der insgesamt 5. Fall) und der eintrat, obwohl die Maßnahmen zur Risikominimierung eingehalten wurden, die als Ergebnis der früheren Befassung nach Artikel 20 vereinbart wurden. Der PRAC schätzte den kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg und schweren Leberschädigungen als wahrscheinlich/sehr wahrscheinlich ein und stellte fest, dass eine Progression der Entwicklung des Leberversagens, die eine Lebertransplantation erforderlich macht, nicht vermieden werden könnte;
- Der PRAC erörterte die weiteren Vorschläge zur Risikominimierung und konnte keine zusätzlichen Maßnahmen ermitteln, die eine wirksame Minimierung des Risikos auf ein annehmbares Niveau sicherstellen könnten. In Anbetracht der Schwere und der idiosynkratischen Natur des Risikos gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass dieses Risiko den Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg zur Behandlung von Symptomen von Gebärmuttermyomen überwiegt. Es konnte keine Untergruppe von Patientinnen benannt werden, bei der der Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg gegenüber den Risiken überwiegen würde;

- Der PRAC konnte darüber hinaus keine Umstände erkennen, deren Erfüllung zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimittel führen würde.

Der Ausschuss ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimitteln zur Behandlung von Symptomen von Gebärmuttermyomen ungünstig ist, und empfiehlt, gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EC, den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Ulipristalacetat 5 mg-Arzneimittel.

### **Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Der CHMP berücksichtigte die PRAC-Empfehlung und die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten zusätzlichen Informationen sowie das Ergebnis der Konsultation der im Zusammenhang mit diesem Verfahren einberufenen Ad-hoc-Sachverständigengruppe. Basierend auf diesen Daten stimmte der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC nicht zu.

### **Abweichungen von der Empfehlung des PRAC und wissenschaftliche Begründung für den Standpunkt des CHMP**

#### Sicherheitsaspekte

Das Risiko einer schweren Leberschädigung durch die Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg wurde vor dem Hintergrund der Überprüfung von Esmya gemäß Artikel 20 im Jahr 2018 bewertet, und der PRAC und der CHMP gelangten zu der Schlussfolgerung, dass dieses Arzneimittel das Risiko einer schweren Leberschädigung bergen kann. Während die Unsicherheiten bezüglich der Kausalität bestehen blieben, wiesen der PRAC und der CHMP auf das sehr schwerwiegende Ergebnis der berichteten Fälle von Leberschädigungen hin, und es wurde ein Katalog von Maßnahmen zur Risikominimierung für Esmya umgesetzt, einschließlich einer Beschränkung der Indikation, der Aufnahme einer Gegenanzeige für Patientinnen mit zugrundeliegender Leberfunktionsstörung, einer Empfehlung über die Durchführung von Leberfunktionstests vor und während der Behandlung und der Bereitstellung von Informationsmaterial, einschließlich eines Patientenpasses in jeder Verpackung von Ulipristalacetat 5 mg, um die Patientinnen angemessen über die Risiken einer Leberschädigung zu informieren. Sofern den Patientinnen und den Angehörigen der Gesundheitsberufe das bestehende Risiko eindeutig mitgeteilt werden würde, wurde erwartet, dass, sollten weitere Fälle einer schweren Leberschädigung beobachtet werden, diese gemeldet werden würden.

Eine 2018 durchgeführte Bewertung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zeigte, dass die Beschränkung der Population durch die Einschränkung der zwei Indikationen zu einem starken Rückgang der Zahl behandelter Patientinnen auf etwa 25-30 % des Anteils von Patientinnen vor der Befassung gemäß Artikel 20 im Jahr 2018 geführt hatte. Der CHMP stellte fest, dass die gemeldete Zahl schwerer Leberschädigungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machten, von 0,52/100 000 basierend auf 4/765 000 Patientinnen, die Ulipristalacetat 5 mg gegenüber exponiert waren, vor dem früheren Verfahren gemäß Artikel 20 sowie 0,51/100 000 basierend auf 1/194 614 Patientinnen, die Ulipristalacetat 5 mg gegenüber exponiert waren, seit dem früheren Verfahren gemäß Artikel 20 gleich geblieben ist. Es wurde zudem angemerkt, dass diese Inzidenzen einer konservativen Hintergrundinzidenz von Tod/Lebertransplantation von 0,55 Fällen pro 100 000 Einwohner entsprechen, wie von Ibañez im Jahr 2002 beschrieben wurden<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002 Nov;37(5):592-600.

Der CHMP stellte auch fest, dass die Ergebnisse bei einer begrenzten Anzahl von Patientinnen mit erhöhten Leberfunktionstestwerten während der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg eine Verbesserung oder Normalisierung der erhöhten Leberfunktionstest(LFT)-Werte nach der Absetzung von Ulipristal zeigten. Obwohl diese Daten beschränkt sind, weisen sie darauf hin, dass die Durchführung von Leberfunktionstests bei der Vorbeugung der Progression einer Leberschädigung nützlich ist. Der CHMP erkannte jedoch an, dass bei dem 5. Fall einer schweren Leberschädigung, der im Dezember 2019 berichtet wurde, ein wahrscheinlicher/sehr wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang mit Ulipristalacetat 5 mg bestand, dass dieser Fall trotz der eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung eingetreten war, und dass eine Progression der Entwicklung von Leberversagen zur Lebertransplantation nicht verhindert werden konnte.

#### Wirksamkeitsaspekte

- Präoperative Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen

Am Ende des Behandlungszyklus (3 Monate) berichteten entsprechend 73,4 % und 75,3 % der Patientinnen in zwei verschiedenen Phase-III-Studien über Amenorrhoe, dabei war das mittlere Myomvolumen im Vergleich zu den Ausgangswerten um 21,2 % bzw. 35,6 % reduziert worden.

Die Reduzierung der Myomgröße, die die operative Behandlung erleichtern kann, sowie die Verringerung von Blutverlust und Anämie, die die allgemeine Gesundheit der Patientin verbessern, werden als klinisch relevant angesehen. Die klinischen Vorteile einer präoperativen Behandlung werden jedoch als beschränkt angesehen, da eine andere präoperative Kurzzeit-Behandlungsalternative existiert, nämlich der GnRH-Agonist.

- Intermittierende Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen

Am Ende des vierten Behandlungszyklus, was etwa zwei Behandlungsjahren entspricht (4 Zyklen von 3 Monaten mit erneuten Behandlungszyklen, die in der ersten Woche der zweiten Menstruation nach der Beendigung des vorherigen Behandlungszyklus folgen), berichteten 69,6 % der Patientinnen über Amenorrhoe und die mittlere Reduzierung des Myomvolumens betrug in einer Phase-III-Studie gegenüber dem Ausgangswert 71,8 %.

Der Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg wird bei der intermittierenden Behandlungsindikation als am größten angesehen, d. h. bei Patientinnen, deren Gesundheit und Lebensqualität durch die Symptome von Gebärmuttermyomen beeinträchtigt werden, vor allem durch starke Blutungen, die jedoch nicht für die operative Behandlung geeignet sind, da für diese Patientinnen, die eine langfristige Behandlung benötigen, keine anderen, offensichtlichen pharmakologischen Behandlungsalternativen bestehen. Patientinnen, die nicht für die operative Behandlung geeignet sind, können Frauen umfassen, bei denen aus unterschiedlichen Gründen ein chirurgisches Risiko besteht, wie Fettleibigkeit, Frauen mit erhöhtem Risiko von Venenthrombose, mit einhergehender Erkrankung, oder die Begleitmedikationen anwenden. Die operative Behandlung ist möglicherweise auch für Frauen nicht geeignet, die die Möglichkeit, schwanger zu werden, aufrechterhalten möchten.

#### Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der CHMP stellte fest, dass beim 5. Fall einer schweren Leberschädigung, der in Verbindung mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg berichtet wurde, ein wahrscheinlicher/sehr wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang mit Ulipristalacetat 5 mg bestand, und erkannte an, dass dieser Fall trotz der eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung eingetreten war und dass eine Progression der Entwicklung von Leberversagen zur Lebertransplantation nicht verhindert werden konnte. Der CHMP wies jedoch darauf hin, dass die Inzidenz einer schweren Leberschädigung bei Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg, die eine Lebertransplantation erforderlich macht, der konservativen Hintergrundinzidenz von Tod/Lebertransplantation entspricht.

Der CHMP berücksichtigte darüber hinaus den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Esmya, die präoperative Behandlungsindikation zurückzunehmen, um die Exposition gegenüber Ulipristalacetat zu begrenzen und somit dieses Risiko weiter zu minimieren. Die Indikation von einem Behandlungszyklus einer präoperativen Behandlung spiegelt eine Situation wider, bei der ein operativer Eingriff geplant ist; Reduzierungen der Myomgröße sowie eine Verringerung des Blutverlusts und der Anämie werden jedoch als klinisch signifikant eingestuft. Der CHMP bemerkte jedoch, dass manche im Zusammenhang mit dieser Prüfung befragten Sachverständigen darauf hinwiesen, dass die Reduzierung des Volumens von Myomen durch Ulipristalacetat 5 mg als nicht sehr hoch angesehen und sich die Anwendung dieses Produkts in der präoperativen Einstellung somit nicht grundlegend auf den Erfolg der Operation auswirkt. Der CHMP merkte zudem an, dass die meisten Sachverständigen betonten, dass für diese Indikation Alternativen in der präoperativen Phase existieren. In Anbetracht des vorstehend Gesagten und unter Berücksichtigung des Risikos einer schweren Leberschädigung bei Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg, die eine Lebertransplantation erforderlich macht, stimmte der CHMP mit PRAC darin überein, dass Ulipristalacetat 5 mg nicht länger als präoperative Behandlung für mäßige bis schwere Symptome von Gebärmuttermyomen angewendet werden und diese Indikation somit gestrichen werden sollte.

Der CHMP stellte fest, dass PRAC ebenfalls der Ansicht war, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg zur intermittierenden Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen ungünstig war. Der CHMP vertrat jedoch die Meinung, dass der Nutzen von Ulipristalacetat 5 mg in der intermittierenden Behandlungsindikation für eine Untergruppen von Frauen mit mäßigen bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen relevant bleiben könnte, wenn die Optionen der Gebärmuttermyomembolisation und/oder operativen Behandlung nicht geeignet sind oder versagt haben, da es für diese Patientinnen nur sehr eingeschränkte Behandlungsalternativen gibt.

Die bei einer Sitzung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe (AHEG) befragten Sachverständigen stimmten darin überein, dass es, wenn man Ulipristalacetat 5 mg als eine intermittierende Behandlung in Betracht zieht, sehr wichtig sei, die Risiken zu berücksichtigen, die mit den alternativen Optionen (Hysterektomie und weniger invasive operative Behandlungen, wie abdominelle Myomektomie oder intraoperative Umwandlung zur Hysterektomie) verbunden sind. Ein wichtiger Aspekt, der berücksichtigt werden muss, besteht darin, dass jede chirurgische Option ihr eigenes Risiko aufweist, z. B. beträgt die Sterblichkeitsrate nach einer Hysterektomie zwischen 1 von 500 bis 1 von 3 000, während schwere Komplikationen, wie Blutungen und intestinale Perforation eine Häufigkeit von 1 von 100 aufweisen. Das Wiederauftreten von Myomen nach einer Myomektomie ist häufig und eine zusätzliche Behandlung kann erforderlich sein (American college of Obstetricians and gynaecologists, 2008). Eine abdominale Myomektomie birgt auch substanzielle Risiken in Bezug auf die Fruchtbarkeit, einschließlich eines 3 %- bis 4 %-igen Risikos der intraoperativen Umwandlung zur Hysterektomie und häufigen Entwicklung postoperativer intrauteriner Adhäsionen. Die Raten schwerer Komplikationen nach einer Embolisation sind denen nach der operativen Behandlung ähnlich, die Embolisation wird jedoch mit einem höheren Risiko geringer Komplikationen und der Notwendigkeit weiterer chirurgischer Eingriffe (zumeist Hysterektomie) in Verbindung gebracht<sup>2</sup>.

Die Sachverständigengruppe wies darauf hin, dass es auch wichtig sei, die Patientenpopulation zu berücksichtigen, die sich keiner operativen Behandlung unterziehen möchte, wie jüngere Patientinnen, für die die Ablehnung der Hysterektomie die Möglichkeit, schwanger zu werden, aufrechterhalten würde. In diesem Zusammenhang betonten die meisten im Rahmen der Sitzung der Ad-hoc-Sachverständigengruppe befragten Sachverständigen die Notwendigkeit, Ulipristalacetat 5 mg als eine Option für die intermittierende Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen zu haben.

Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die Sachverständigen die Wichtigkeit einer detaillierten Analyse der Risiken und einer sorgfältigen Prüfung des individuellen Falls vor jeder Entscheidung zur Behandlung unterstrichen und betont haben, dass die Beratung der Patientinnen im Mittelpunkt der

<sup>2</sup> Stewart E. Uterine fibroids. N Engl J Med 2015; 372:1646-1655



Entscheidungsfindung stehen sollte. Der beim Treffen anwesende Patientenvertreter teilte diese Ansicht und betonte, wie wichtig es ist, dass die Patientinnen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Optionen wählen und eine informierte Entscheidung treffen können.

Der CHMP stimmte überein, dass die Entscheidung, ob eine operative Behandlung, einschließlich der Hysterektomie, die beste Option ist, auf der Ebene des behandelnden Arztes und der Patientin in voller Kenntnis der Sachlage getroffen werden sollte. Der CHMP war auch der Ansicht, dass – vorausgesetzt, der Nutzen und die Risiken von Ulipristalacetat 5 mg und der anderen verfügbaren Behandlungsoptionen werden sowohl den Angehörigen der Heilberufe als auch den Patientinnen mitgeteilt – Ulipristalacetat 5 mg für die intermittierende Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen, die die Menopause noch nicht erreicht haben, verfügbar bleiben sollte, wenn die uterine Myomembolisation und/oder die operative Behandlung nicht geeignet sind oder versagt haben.

Um die Risiken weiter zu minimieren und die Kommunikation über die mit Ulipristalacetat 5 mg verbundenen Risiken zu verbessern, empfahl der CHMP, dass die Produktinformation aktualisiert werden sollte, um aufzuzeigen, dass in manchen Fällen von Leberschädigungen eine Lebertransplantation erforderlich war. Der CHMP empfahl auch eine Aktualisierung des Informationsmaterials, sowohl für Verschreibende als auch für Patientinnen, um das Bewusstsein über das Risiko einer schweren Leberschädigung zu erhöhen und auf die Notwendigkeit der Beratung von Patientinnen zu den Risiken und dem Nutzen der verfügbaren Behandlungsoptionen hinzuweisen, damit diese eine informierte Entscheidung treffen können.

## **Zusammenfassung der neuen empfohlenen Maßnahmen**

### *Änderungen der Produktinformation*

Der CHMP war der Ansicht, dass Änderungen der Abschnitte 4.1, 4.4 and 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erforderlich seien, um das Risiko einer schweren Leberschädigung in Verbindung mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg zu minimieren.

Die Indikation wurde eingeschränkt auf die intermittierende Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen, die die Wechseljahre nicht erreicht haben, wenn eine uterine Myomembolisation und/oder Operation nicht geeignet sind oder versagt haben. Die Indikation von einem Behandlungszyklus der präoperativen Behandlung wurde gestrichen, da Ulipristalacetat 5 mg nicht länger in dieser Indikation verwendet werden sollte.

Außerdem wurden der Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Produktinformation (Abschnitt 4.4) sowie die Beschreibung der Nebenwirkung Leberversagen in Abschnitt 4.8 geändert, um die Tatsache widerzuspiegeln, dass manche Fälle von Leberschädigung und Leberversagen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg gemeldet wurden, eine Lebertransplantation erforderlich machten.

Die Packungsbeilage wurde entsprechend geändert.

### *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung*

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten ein Risikomanagementsystem betreiben, das in einem überarbeiteten Risikomanagementplan beschrieben wird, mit den nachstehenden Änderungen.

Der CHMP war der Ansicht, dass der bestehende Leitfaden für die Verschreibung durch Ärzte geändert werden sollte, um die überarbeitete Indikation widerzuspiegeln, auf die Tatsache hinzuweisen, dass einige der im Zusammenhang mit der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg berichteten Fälle von Leberschädigungen und Leberversagen eine Lebertransplantation erforderlich machten, und zu betonen, dass die Häufigkeit von Leberversagen und die Risikofaktoren für

Patientinnen unbekannt sind. Verschreibende sollten Patientinnen auch in Bezug auf das Risiko und den Nutzen der verfügbaren Behandlungsoptionen beraten, um diesen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Es wurde zudem darauf hingewiesen, dass der bestehende Patientenpass geändert werden sollte, um deutlich zu machen, dass bei einer geringen Anzahl von Fällen eine Lebertransplantation erforderlich war.

#### *Direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal und Kommunikationsplan*

Der Ausschuss nahm den Wortlaut der Direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) an, um die Angehörigen der Heilberufe über das Ergebnis dieser Überprüfung, einschließlich der eingeschränkten Indikation für Ulipristalacetat, zu informieren, Hintergrundinformationen über das Risiko schwerer Leberschädigungen bereitzustellen und den Angehörigen der Heilberufe zu empfehlen, Patientinnen über mögliche Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung sowie über die Risiken und den Nutzen aller verfügbaren Alternativen aufzuklären, damit diese eine informierte Entscheidung treffen können. Der Ausschuss einigte sich auch auf einen Kommunikationsplan.

#### **Grundlagen für die Stellungnahme des CHMP und die Unterschiede zur PRAC Empfehlung**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte die Empfehlung des PRAC zu Ulipristalacetat und sämtliche von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ulipristalacetat 5 mg bereitgestellten Daten;
- Der CHMP stellte fest, dass der kausale Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg und dem 5. Fall einer schweren Leberschädigung, die eine Lebertransplantation erforderlich machte, als wahrscheinlich/sehr wahrscheinlich eingestuft wurde, und erkannte an, dass eine Progression der Entwicklung des Leberversagens zur Lebertransplantation trotz Einhaltung der Maßnahmen zur Risikominimierung nicht verhindert werden konnte, die im Ergebnis der früheren Befassung gemäß Artikel 20 Verweisung vereinbart wurden;
- Der CHMP stimmte darin überein, dass das Risiko schwerer Leberschädigungen den Nutzen von Ulipristalacetat als ein Behandlungszyklus der präoperativen Behandlung mäßiger bis schwerer Symptome von Gebärmuttermyomen bei Frauen im gebärfähigen Alter überwiegt und diese Indikation somit in Übereinstimmung mit den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen gestrichen werden sollte;
- Der CHMP war jedoch der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat in der intermittierenden Behandlungsindikation nur in einer Untergruppe von Frauen mit mäßigen bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen weiterhin als positiv angesehen wird, die die Menopause noch nicht erreicht haben und für die eine uterine Myomembolisation und/oder Optionen der operativen Behandlung nicht geeignet sind oder versagt haben, sofern die Risiken den Patientinnen und Verschreibern ausreichend durch den Wortlaut der Produktinformation und Informationsmaterial mitgeteilt werden, um eine gut informierte Behandlungsentscheidung zu gewährleisten, zusätzlich zu den Maßnahmen zur Risikominimierung, die bereits als Ergebnis der vorherigen Prüfung ergriffen wurden.

Der CHMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ulipristalacetat 5 mg enthaltenden Arzneimitteln.