

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER

Utgått markedsføringstillatelse

Vitenskapelige konklusjoner

Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) ble først tillatt i alle EU/EØS-land 23. februar 2012 via en sentralisert prosedyre. Siden 2019 har generiske preparater som inneholder ulipristalacetat 5 mg, vært tillatt via nasjonale prosedyrer i flere EU-land under forskjellige handelsnavn. Eksponeringen for ulipristalacetat 5 mg etter markedsføring ble anslått til 960 414 pasienter kumulativt fram til 29. februar 2020.

Ulipristalacetat fikk markedsføringstillatelse i EU først for preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren hos voksne kvinner i reproduktiv alder med et behandlingsforløp begrenset til tre måneder fordi det ikke fantes langsiktige sikkerhetsdata for en lengre periode enn tre måneder. Da langsiktige data ble tilgjengelige, ble en andre indikasjon godkjent i 2015, slik at det ble mulig med gjentatt intermitterende behandlingsforløp hos kvinner som etter planen ikke skulle gjennomgå kirurgi.

I mai 2018 fullførte PRAC en gjennomgåelse av nytte-risiko-forholdet for Esmya i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004. Denne gjennomgåelsen ble satt i gang fordi det ble rapportert tre tilfeller av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon. Under gjennomgåelsen ble det rapportert et ytterligere tilfelle av akutt leversvikt knyttet til bruk av ulipristalacetat 5 mg. Som resultat av gjennomgåelsen, og under hensyn til alle tilgjengelige data, anbefalte PRAC et sett med tiltak for å begrense risikoen for alvorlig leverskade knyttet til ulipristalacetat 5 mg, deriblant begrensninger av indikasjonene. PRACs anbefalinger ble godkjent av CHMP 1 mai 2018. Ulipristalacetat er nå godkjent i EU/EØS for følgende indikasjoner:

- *ett behandlingsforløp* med preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren hos voksne kvinner i reproduktiv alder
- intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren hos voksne kvinner i reproduktiv alder som *ikke bør gjennomgå operasjon*

I desember 2019 ble EMA informert om et nytt tilfelle av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon etter eksponering for ulipristalacetat (femte tilfelle kumulativt).

Alvoret i det rapporterte tilfellet, årsakssammenhengen mellom ulipristalacetat 5 mg og akutt leversvikt og forekomst tross overholdelse av iverksatte risikoreduserende tiltak ble vurdert som svært bekymringsfullt og verdt en inngående undersøkelse av påvirkningen på nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat og ytterligere vurdering av effekten av de iverksatte risikoreduserende tiltakene.

Den 5. mars 2020 innledet Europakommisjonen en prosedyre i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF og ba byrået vurdere ovenstående bekymringer og effekten på nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat 5 mg og uttale seg om markedsføringstillatelsen for ulipristalacetat 5mg burde opprettholdes, endres, suspenderes eller tilbakekalles. Europakommisjonen ba også byrået uttale seg om foreløpige tiltak var nødvendig.

Den 12. mars 2020, etter gjennomgåelse av de tilgjengelige dataene og særlig det femte kumulative tilfellet av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon, anbefalte PRAC som midlertidig tiltak at markedsføringstillatelsene for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg, ble suspendert til en endelig beslutning kunne nås.

PRAC ga en anbefaling 3. september 2020 om å tilbakekalle markedsføringstillatelsen for de aktuelle produktene som ble vurdert av CHMP, i samsvar med artikkel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Effekt av ulipristalacetat 5 mg i behandlingen av symptomer på fibroider i livmoren var påvist på tidspunktet for den opprinnelige markedsføringstillatelsen for Esmya. Den kliniske nytten ved den preoperative behandlingen kan anses som begrenset fordi den er begrenset til ett behandlingsforløp før

kirurgi, og det finnes andre kortsiktige behandlingsalternativer. Nyttene ved ulipristalacetat regnes som størst i indikasjonen for intermitterende behandling, dvs. for pasienter som ikke bør gjennomgå kirurgi, ettersom behandlingsalternativene for disse pasientene er begrenset. De som ikke bør gjennomgå kirurgi, kan omfatte kvinner som av ulike grunner har en kirurgisk risiko, f.eks. at de er overvektige, har en samtidig sykdom, blir behandlet med visse legemidler eller vil bevare muligheten til å bli gravide. Ulipristalacetat 5mg kan derfor tilby klinisk relevant nytte for kvinner som ikke bør gjennomgå kirurgi, og der symptomer på fibroider i livmoren, særlig kraftig blødning, påvirker helsen og livskvaliteten.

Risiko for legemiddelutløst leverskade i sammenheng med bruk av ulipristalacetat 5 mg ble grundig gjennomgått i forrige artikkel 20-gjennomgåelse av Esmya. Som resultat av denne gjennomgåelsen ble «leversvikt» angitt som bivirkning og legemiddelutløst leverskade som viktig identifisert risiko for ulipristalacetat, begge godkjente indikasjoner ble begrenset, og flere risikoreduserende tiltak ble iverksatt. Dessuten ble innehaveren av markedsføringstillatelsen for Esmya bedt om å utføre flere studier, deriblant av mekanismen med ulipristalacetatassosiert leverskade for å karakterisere denne risikoen ytterligere. Disse studiene har imidlertid ikke bidratt til ytterligere å belyse mekanismen med leverskade i sammenheng med ulipristalacetat 5 mg, og basert på den tilgjengelige dokumentasjonen regnes hepatotoksisiteten knyttet til ulipristalacetat for å være særegen, noe som gjør det vanskelig å identifisere mottakelige pasienter som ville vært utsatt for økt risiko.

Siden forrige gjennomgåelse har Gedeon Richter påpekt at det hadde vært en vesentlig reduksjon (over 50 prosent) i pasienteksponering for Esmya. Mellom 1. mars 2018 og 29. februar 2020 ble det mottatt 476 nye tilfeller av alvorlige og ikke-alvorlige tilfeller av leversykdom. Av disse var 97 tilfeller alvorlige, og 7 tilfeller inneholdt tilstrekkelig / delvis tilstrekkelig informasjon for vurdering av årsakssammenheng, deriblant ett tilfelle av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon (femte kumulative tilfelle). For dette tilfellet ble det ikke identifisert noen forvekslingsfaktorer, og andre sannsynlige etiologier ble utelukket. Årsakssammenhengen mellom ulipristalacetat og akutt hepatitt som fører til akutt leversvikt og levertransplantasjon, ble derfor vurdert som sannsynlig / svært sannsynlig, dvs. med en betydelig høyere grad av sikkerhet.

Det ble også bemerket at det ikke var mulig å forebygge en progresjon i utviklingen av leversvikt som førte til levertransplantasjon. Dette tilfellet bekrefter derfor at anbefalingene for leverovervåking i produktinformasjonen etter forrige henvisning ikke kunne hindre alvorlig leverskade som fører til levertransplantasjon hos alle pasienter.

I sammenheng med denne gjennomgåelsen ble innehaverne av markedsføringstillatelsene bedt om å drøfte hvorvidt det var nødvendig og gjennomførbart med ytterligere risikoreduserende tiltak for ytterligere å dempe risikoen for alvorlig levertoksisitet, deriblant endringer i produktinformasjonen og forslag til å overvåke effekten.

For å begrense risikoen ytterligere har innehaveren av markedsføringstillatelsen for originalproduktet Esmya foreslått å trekke indikasjonen for preoperativ behandling, og indikert at den preoperative behandlingen kunne erstattes med bruk av en GnRH-agonist for kortsiktig bruk. Som det ble påpekt av enkelte eksperter som ble rådspurt i sammenheng med denne gjennomgåelsen, vurderes ikke reduksjonen i fibroidvolum med ulipristalacetat 5 mg som særlig høy, og preoperativ bruk av dette produktet avgjør derfor ikke i særlig grad om kirurgien blir vellykket. De fleste eksperter påpekte også at det finnes alternativer for denne indikasjonen i den preoperative fasen. I lys av ovenstående og under hensyn til risikoen for alvorlig leverskade som fører til levertransplantasjon med ulipristalacetat 5 mg, vurderes nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat 5 mg i den preoperative behandlingen av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren som ugunstig for denne indikasjonen, og denne indikasjonen bør derfor fjernes.

For å begrense risikoen ytterligere foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen for Esmya også en begrensning av målgruppen for den intermitterende indikasjonen til pasienter som *ikke burde*

gjennomgå hysterektomi. Det kom imidlertid bekymringer om definisjonen av dette delsettet pasienter. Fra drøftelsene i ekspertgruppen som ble sammenkalt i sammenheng med denne gjennomgåelsen, ble det åpenbart at den foreslåtte beskrivelsen/definisjonen av dette delsettet pasienter later til å være svært bred (f.eks. kvinner med åpenbare medisinske kontraindikasjoner for kirurgi, kvinner som har mislyktes med andre behandlingsmuligheter, kvinner som vil beholde muligheten til å bli gravide, og kvinner som ikke er villig til å gjennomgå kirurgi). Avhengig av tolkningen i klinisk praksis av «pasienter som ikke er villig til å gjennomgå kirurgi» eller «pasienter som ikke bør gjennomgå kirurgi/hysterektomi», kan denne indikasjonen gjelde mange pasienter som dermed gjør at begrensningen av indikasjonen til «bør ikke gjennomgå kirurgi/ hysterektomi» er svak som risikobegrensende tiltak. Ekspertene påpekte også at det foreløpig mangler data om nytten ved ulipristalacetat 5 mg utover symptomlindring, dvs. for å unngå kirurgi/hysterektomi på lengre sikt.

Ekspertene som ble rådspurt under gjennomgåelsen, anbefalte at nytte og risiko ved ulipristalacetat burde formidles tilstrekkelig til pasientene – særlig risikoen for leverskade – og understreket at betydningen av å sette denne nytten og risikoen i sammenheng med nytten og risikoen ved alle andre tilgjengelige alternativer. PRAC vurderte ekspertenes refleksjoner om at kirurgiske behandlingsalternativer for å behandle moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren ikke er uten risiko. PRAC vurderte imidlertid at det var utfordrende å gjøre en rettfærdig sammenligning mellom kirurgiske og farmakologiske behandlinger ettersom det i så fall måtte omfatte forskjellige typer kort- og langsiktige resultater for helsen som følge av hver behandling, fortrinnsvis basert på komparative studier. Kirurgisk behandling kan føre til umiddelbar helbredelse, men kan i sjeldne tilfeller overføre en risiko for kort- eller langsiktige følgesykdommer, mens farmakologiske behandlinger hovedsakelig fører til lindring av symptomer, men kan i sjeldne tilfeller føre til alvorlige bivirkninger. Gedeon Richter, innehaveren av markedsføringstillatelsen for Esmya, anerkjente også at man burde vurdere om det var gjennomførbart å sikre at alle pasienter har lik mulighet til å ta en tilstrekkelig informert beslutning, deriblant relevant informasjonsdeling fra behandlende lege om risikoene ved behandlingsmulighetene og relevante konsekvenser, og at basert på de tilgjengelige verktøyene og kommunikasjonskanalene kunne det identifiseres vesentlige begrensninger.

PRAC mente at de foreslåtte endringene i indikasjonene (dvs. at den preoperative indikasjonen ble fjernet, og at den intermitterende indikasjonen ble begrenset til at *pasienten ikke bør gjennomgå kirurgi/hysterektomi*) ytterligere kan redusere hvor mange pasienter som blir eksponert for ulipristalacetat 5 mg. Innehaveren av markedsføringstillatelsen for Esmya har imidlertid erkjent at pasientgruppen som behandlingen er egnet for, ikke lar seg definere på en vitenskapelig god måte. Beslutningen om behandling med ulipristalacetat 5 mg er derfor nokså subjektiv. I lys av hvor særegen risikoen er og hvor vanskelig det er å forutse at den oppstår (f.eks. ved å identifisere relevante risikofaktorer), vurderte PRAC at risikoen for alvorlig leverskade ikke ville være tilstrekkelig redusert hos dem som fortsatt ville bli eksponert. De rådspurte ekspertene kunne heller ikke identifisere en populasjon der risikoen kunne forutsettes og dermed forebygges. PRAC bemerket også hvor vanskelig det var å sikre at tilstrekkelig informasjon stilles til rådighet for alle pasienter, slik at de kunne ta en informert beslutning, og mente at det ikke kunne iverksettes ytterligere risikoreducerende tiltak som ville hindre risikoen for alvorlig leverskade. I lys av ovenstående fastslo PRAC at nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat 5 mg var ugunstig som intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren.

I lys av hvor alvorlig og særegen risikoen for alvorlig leverskade er, at leversvikt forekommer tross de iverksatte risikoreducerende tiltakene, at verken ytterligere tiltak for å hindre og redusere risikoen ble identifisert, eller at en delpopulasjon der nytte-risiko-forholdet for ulipristal 5 mg kunne være positiv, fastslo PRAC at denne risikoen veier tyngre enn nytten ved ulipristalacetat 5 mg i alle relevante indikasjoner. Ettersom intet eventuelt framtidig oppfylt vilkår ville vise et positivt nytte-risiko-forhold for disse produktene, anbefalte PRAC å tilbakekalle markedsføringstillatelsene for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg.

Begrunnelser for PRACs anbefaling

Begrunnelsene er følgende:

- PRAC vurderte prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge av evalueringen av data fra legemiddelovervåking for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg.
- PRAC gjennomgikk informasjonen som var tilgjengelig for komiteen om ulipristalacetat 5 mg, og risikoen for alvorlig leverskade, deriblant dataene fra innehaverne av markedsføringstillatelsene for ulipristalacetat 5 mg i skriftlig form og i muntlige forklaringer og resultatet av høringen av adhoc-ekspertgruppen som ble sammenkalt i sammenheng med denne prosedyren.
- PRAC gjennomgikk alle tilfeller av alvorlig leverskade som ble rapportert blant kvinner behandlet med ulipristalacetat 5 mg for behandling av symptomer på fibroider i livmoren, deriblant et nytt tilfelle av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon (det femte tilfellet kumulativt) som ble rapportert selv om de risikobegrensende tiltakene som ble avtalt som resultat av forrige artikkel 20-henvisning, ble fulgt. PRAC fastslo at årsakssammenhengen mellom ulipristalacetat 5 mg og alvorlig leverskade var sannsynlig / svært sannsynlig, og påpekte at en progresjon i utviklingen av leversvikt som førte til levertransplantasjon, ikke kunne hindres.
- PRAC drøftet videre risikobegrensende forslag og kunne ikke identifisere ytterligere tiltak som ville sikre effektiv begrensning av risikoen til et akseptabelt nivå. Utsys av risikoens alvorlighetsgrad og særpreg fastslo PRAC at denne risikoen veier tyngre enn nytten ved ulipristalacetat 5 mg i behandlingen av symptomer på fibroider i livmoren. Det kunne ikke identifiseres noen undergruppe av pasienter der nytten ved ulipristalacetat 5 mg ville veie tyngre enn risikoen.
- Dessuten kunne ikke PRAC identifisere vilkår som ville vise et positivt nytte-risiko-forhold for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg dersom det ble oppfylt.

Komiteen vurderer derfor at nytte-risiko-forholdet for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg for behandling av symptomer på fibroider i livmoren, ikke er gunstig, og anbefaler i henhold til artikkel 116 i direktiv 2001/83/EF at markedsføringstillatelsene for alle legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg, blir tilbakekalt.

Detaljert beskrivelse fra CHMP av det vitenskapelige grunnlaget for uoverensstemmelsen med PRACs anbefaling

CHMP vurderte PRACs anbefaling og tilleggsinformasjonen fra innehaverne av markedsføringstillatelsen samt resultatet av samrådet med adhoc-ekspertgruppen som ble sammenkalt i sammenheng med denne prosedyren. På grunnlag av disse dataene var ikke CHMP enig i PRACs generelle konklusjoner og anbefalingens begrunnelse.

Punkter som avviker fra PRACs anbefaling, og vitenskapelig begrunnelse for CHMPa synspunkt

Aspekter knyttet til sikkerhet

Risiko for alvorlig leverskade med ulipristalacetat 5 mg ble vurdert i sammenheng med artikkel 20-gjennomgåelsen av Esmya i 2018, og PRAC og CHMP fastslo at produktet kan innebære en risiko for alvorlig leverskade. Selv om det fortsatt var usikkerhet rundt årsakssammenhengen, anerkjente PRAC og CHMP det svært alvorlige resultatet av de rapporterte tilfellene av leverskade, og et sett risikoreduserende tiltak ble iverksatt for Esmya, deriblant en begrensning av indikasjon, innsetting av en kontraindikasjon hos pasienter med underliggende leversykdom, en anbefaling om å utføre leverfunksjonstester tidligere og under behandling og implementering av undervisningsmateriale, deriblant et pasientkort i hver pakning med ulipristalacetat 5 mg for å gi pasientene tilstrekkelig informasjon om de mulige risikoene for leverskade. Når risikoen var tydelig overbrakt pasienter og helsepersonell, var det en forventning om at dersom det forekom flere tilfeller av alvorlig leverskade som førte til leverskade, ville de bli rapportert.

En evaluering av effekten av de risikobegrensende tiltakene som ble truffet i 2018, indikerte at begrensningen av populasjonen ved å begrense de to indikasjoner hadde førte til en stor reduksjon i antall behandlede pasienter til rundt 25–30 prosent av andelen pasienter før artikkel 20-henvisningen i 2018. CHMP bemerket at rapporteringsfrekvensen for alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon på 0,52/100 000 basert på 4/765 000 pasienter eksponert for ulipristalacetat 5 mg før forrige artikkel 20-prosedyre og 0,51/100 000 basert på 1/194 614 pasienter eksponert for ulipristalacetat 5 mg siden forrige artikkel 20-prosedyre, forble den samme. Det ble også påpekt at disse insidensene er i tråd med en konservativ bakgrunnsinsidens for dødsfall/levertransplantasjon på 0,55 tilfeller per 100 000 innbyggere som beskrevet av Ibañez i 2002¹.

CHMP bemerket også at resultatene hos et begrenset antall pasienter med resultater av økte leverfunksjonstester under bruk av ulipristalacetat 5 mg viste forbedring eller normalisering av verdiene av økte leverfunksjonstester (LFT) etter seponering av ulipristal. Selv om disse dataene er begrenset, antyder de at det er nyttig å utføre leverfunksjonstester for å forebygge leverskadeprogresjon. CHMP anerkjente imidlertid at det femte tilfellet av alvorlig leverskade som ble rapportert i desember 2019, hadde en sannsynlig / svært sannsynlig årsakssammenheng med ulipristalacetat 5 mg, og at dette tilfellet ville skjedd tross de risikobegrensende tiltakene som var på plass, og at en progresjon i utviklingen av leversvikt som førte til levertransplantasjon, ikke kunne hindres.

Aspekter knyttet til effekt

- Preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren

I slutten av et behandlingsforløp (tre måneder) rapporterte henholdsvis 73,4 prosent og 75,3 prosent av pasientene i to forskjellige fase III-studier amenoré, og median fibroidvolum var blitt redusert sammenlignet med utgangspunktet på henholdsvis 21,2 prosent og 35,6 prosent.

¹ 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.

Reduksjon i myomstørrelse, som kan lette kirurgi, og reduksjon i blodtap og anemi, som vil forbedre pasientens allmennhelse, anses som klinisk relevant. Imidlertid regnes den kliniske nytten ved preoperativ behandling som begrenset, og det finnes et annet kortsiktig preoperativt behandlingsalternativ, dvs. en GnRH-agonist.

- Periodisk behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren

I slutten av det fjerde behandlingsforløpet, tilsvarende ca. to års behandling (fire forløp på tre måneder med nye behandlingsforløp som starter den første uken etter den andre menstruasjonen etter forrige fullførte behandlingsforløp), rapporterte 69,6 prosent av pasientene amenoré, og median reduksjon av myomvolum fra utgangspunktet var 71,8 prosent i én fase III-studie.

Nytten ved ulipristalacetat 5 mg anses størst i indikasjonen for intermitterende behandling, dvs. for pasienter der symptomer på fibroider i livmoren, særlig kraftig blødning, påvirker helsen og livskvaliteten, men som ikke bør gjennomgå kirurgi, ettersom det for pasienter med behov for lengre behandling ikke finnes noen andre åpenbare farmakologiske behandlingsalternativer. De som ikke bør gjennomgå kirurgi, kan omfatte kvinner som av ulike grunner har en kirurgisk risiko, f.eks. at de er overvektige, har økt risiko for venetrombose, med en samtidig sykdom, eller mottar samtidige legemidler. Det er også mulig at kirurgi ikke er egnet for kvinner som vil bevare muligheten til å bli gravid.

Nytte-risiko-forholdet

CHMP påpekte at det femte tilfellet av alvorlig leverskade som ble rapportert med ulipristalacetat 5 mg, hadde en sannsynlig / svært sannsynlig årsakssammenheng med ulipristalacetat 5 mg, og anerkjente at dette tilfellet ville skjedd tross de risikobegrensende tiltakene som var på plass, og at en progresjon i utviklingen av leversvikt som førte til levertransplantasjon, ikke kunne hindres. CHMP bemerket imidlertid at insidensen av alvorlig leverskade som fører til levertransplantasjon med ulipristalacetat 5 mg, er i samsvar med en konservativ bakgrunnsinsidens for dødsfall/levertransplantasjon.

CHMP vurderte videre forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen for Esmya om å trekke indikasjonen for preoperativ behandling for å begrense eksponeringen for ulipristalacetat og dermed ytterligere begrense risikoen. Indikasjonen av ett behandlingsforløp for preoperativ behandling gjenspeiler en situasjon der kirurgi er planlagt, men reduksjoner i myomstørrelse og reduksjoner i blodtap og anemi regnes for å ha klinisk betydning. CHMP bemerket imidlertid at enkelte eksperter som ble rådspurt i sammenheng med denne gjennomgåelsen, hadde påpekt at reduksjonen i fibroidvolum med ulipristalacetat 5 mg ikke ble vurdert som særlig høy, og preoperativ bruk av dette produktet avgjorde derfor ikke i særlig grad om kirurgien ble vellykket. CHMP bemerket også at det ifølge ekspertene fantes alternativer for denne indikasjonen i den preoperative fasen. I lys av ovenstående og under hensyn til risikoen for alvorlig leverskade som fører til levertransplantasjon med ulipristalacetat 5 mg, var CHMP enig med PRAC i at ulipristalacetat 5 mg ikke lenger burde brukes som preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren, og derfor burde denne indikasjonen fjernes.

CHMP påpekte at PRAC også mente at nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat 5 mg var negativt som intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren. CHMP mente imidlertid at nytten ved ulipristalacetat 5 mg i indikasjonen for intermitterende behandling forble relevant for en undergruppe kvinner med moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren når embolisering av fibroider i livmoren og/eller kirurgiske behandlingsmuligheter ikke er aktuelt eller har mislyktes, ettersom det for disse pasientene bare finnes svært begrensede behandlingsalternativer.

Ekspertene som ble rådspurt under et møte i adhoc-ekspertgruppen, var enig i at når ulipristalacetat 5 mg skal vurderes som intermitterende behandling, er det svært viktig å ta hensyn til risikoene knyttet til alternativene (hysterektomi og de mindre invasive alternative kirurgiske behandlingene som bukmyomektomi eller intraoperativ konvertering til hysterektomi). Et viktig aspekt å ta hensyn til er at hvert kirurgisk alternativ har sin egen risiko, f.eks. er dødelighet etter hysterektomi fra 1 av 500 til 1 av 3000, mens alvorlige komplikasjoner som blødning eller gjennomtrenging av tarmen har frekvensen 1 av 100. Tilbakevendende fibroider etter myomektomi er vanlig, og det kan være nødvendig med ytterligere behandling (American College of Obstetricians and Gynaecologists 2008). Bukmyomektomi innebærer også vesentlig risiko med hensyn til fertilitet, bl.a. en 3–4 prosent risiko for intraoperativ konvertering til hysterektomi og hyppig utvikling av postoperative adhesjoner i livmoren. Frekvensen av større komplikasjoner etter embolisering tilsvarer frekvensen etter kirurgi, men embolisering er knyttet til en høyere risiko for mindre komplikasjoner og behovet for ytterligere kirurgiske tiltak (vanligvis hysterektomi)².

Ekspertgruppen antydte at det også er viktig å vurdere pasientpopulasjonen som ikke ønsker å gjennomgå kirurgi, f.eks. yngre pasienter som fortsatt vil ha mulighet til å bli gravide dersom de avslår hysterektomi. I denne sammenhengen understreket de fleste ekspertene som ble rådspurt i sammenheng med møtet i adhoc-ekspertgruppen, at ulipristalacetat 5 mg var nødvendig som et alternativ for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren.

Det ble også bemerket at ekspertene hadde understreket betydningen av en detaljert analyse av risiko og grundig gjennomgåelse av det enkelte tilfellet før det treffes en beslutning om behandling, og at rådgivning av pasienter bør stå i sentrum for beslutningstakingen. Pasientrepresentanten på møtet delte denne oppfatningen og understreket betydningen av valgfrihet og informert beslutning for personene idet det tas hensyn til alle tilgjengelige alternativer.

CHMP var enig i at beslutningen om hvorvidt kirurgi er det beste alternativet, deriblant hysterektomi, bør ligge hos behandlende lege og pasienten som tar en informert beslutning. CHMP mente også, forutsatt at nytten og risikoen for ulipristalacetat 5 mg og andre tilgjengelige behandlingsmuligheter er tilstrekkelig meddelt både helsepersonellet og pasientene, at ulipristalacetat 5 mg burde forbli tilgjengelig for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren for voksne kvinner som ikke er kommet i overgangsalderen når embolisering av fibroider i livmoren og/eller kirurgiske behandlingsmuligheter ikke er aktuelt eller har mislyktes.

For å begrense risiko ytterligere og forbedre kommunikasjonen rundt risiko knyttet til ulipristalacetat 5 mg anbefalte CHMP at produktinformasjonen burde oppdateres for å gjenspeile at levertransplantasjon var nødvendig i noen tilfeller med leverskade. CHMP anbefalte også å oppdatere undervisningsmaterialet for både forskrivere og pasienter for å øke bevisstheten rundt risikoen for alvorlig leverskade og understreke behovet for å gi pasienter rådgivning om nytte og risiko ved tilgjengelige behandlingsmuligheter, slik at de kan ta en informert beslutning.

Sammendrag av de nye anbefalte tiltakene

Endringer i produktinformasjonen

CHMP vurderte at endringer i punkt 4.1, 4.4 og 4.8 i preparatomtalen var nødvendig for å begrense risikoen for alvorlig leverskade knyttet til bruken av ulipristalacetat 5 mg.

Indikasjonen var begrenset til intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren hos voksne kvinner som ikke er kommet i overgangsalderen når embolisering av fibroider i livmoren og/eller kirurgiske behandlingsmuligheter ikke er egnet eller har mislyktes. Indikasjonen av ett behandlingsforløp med preoperativ behandling ble strøket ettersom ulipristalacetat 5 mg ikke lenger burde brukes i denne indikasjonen.

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

Punktet Advarsler og forsiktighetsregler i produktinformasjonen (punkt 4.4) og beskrivelsen av bivirkningen leversvikt i punkt 4.8 ble endret for å gjenspeile at noen rapporterte tilfeller av leverskade og leversvikt med ulipristalacetat 5 mg nødvendiggjorde levertransplantasjon.

Pakningsvedlegget endres tilsvarende.

Andre risikoreducerende tiltak

Innehaverne av markedsføringstillatelsene bør ha et risikostyringssystem beskrevet i en revidert risikostyringsplan med følgende endringer.

CHMP vurderte at den eksisterende forskrivningsveiledningen burde endres for å gjenspeile den reviderte indikasjonen, at noen rapporterte tilfeller av leverskade og leversvikt med ulipristalacetat 5 mg nødvendiggjorde levertransplantasjon, og for å understreke at frekvensen av leversvikt og risikofaktorer for pasienten er ukjent. Forskrivere bør også varsle pasienter om nytte og risiko ved tilgjengelige behandlingsmuligheter, slik at de kan ta en informert beslutning.

Det ble også vurdert at det eksisterende pasientvarslingskortet burde endres for å gjøre det klart at det var nødvendig med levertransplantasjon i noen få tilfeller.

Direkte kommunikasjon og kommunikasjonsplan for helsepersonell

Komiteen vedtok ordlyden i en direkte helsepersonellkommunikasjon for å informere helsepersonell om resultatet av denne gjennomgåelsen, deriblant den begrensede indikasjonen for ulipristalacetat, tilby bakgrunnsinformasjon om risikoen for alvorlig leverskade og be helsepersonell informere pasienter om mulige tegn og symptomer på leverskade samt nytte og risiko ved alle tilgjengelige alternativer, slik at de kan ta en informert beslutning. Komiteen ble også enig om en kommunikasjonsplan.

Begrunnelse for CHMPs uttalelse og avvikene i forhold til PRACs anbefaling

Begrunnelsene er følgende:

- CHMP tok hensyn til PRACs anbefaling om ulipristalacetat 5 mg og alle dataene fra innehaverne av markedsføringstillatelsene for ulipristalacetat 5mg.
- CHMP påpekte at årsakssammenhengen mellom ulipristalacetat 5 mg og det femte tilfellet av alvorlig leverskade som førte til levertransplantasjon, er vurdert som sannsynlig / svært sannsynlig, og anerkjente at en progresjon i utviklingen av leversvikt som førte til levertransplantasjon, ikke kunne hindres selv om de risikobegrensende tiltakene som ble avtalt som resultat av forrige artikkel 20-henvisning, ble fulgt.
- CHMP var enig i at risikoen for alvorlig leverskade veier tyngre enn nytten ved ulipristalacetat som ett behandlingsforløp for preoperativ behandling av moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren hos voksen kvinner i reproduktiv alder, og denne indikasjonen bør derfor fjernes etter samtykke fra innehaverne av markedsføringstillatelsene.
- CHMP mente imidlertid at nytte-risiko-forholdet for ulipristalacetat i indikasjonen for intermitterende behandling bare anses å være gunstig i en undergruppe kvinner med moderate til alvorlige symptomer på fibroider i livmoren som ikke er kommet i overgangsalderen, og som embolisering av fibroider i livmoren og/eller kirurgiske behandlingsmuligheter ikke er aktuelt eller har mislyktes for, med forbehold om at risikoen på tilstrekkelig måte meddeles pasienter og forskrivere gjennom ordlyden i produktinformasjonen og undervisningsmaterialet for å sikre velinformerte behandlingsbeslutninger i tillegg til de risikobegrensende tiltakene som allerede er iverksatt som resultat av forrige gjennomgåelse.

CHMP vurderer følgelig at nytte-risiko-forholdet for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg, fortsatt er gunstig med forbehold om endringene i produktinformasjonen og ytterligere risikoreducerende tiltak beskrevet ovenfor.

CHMP anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene for legemidler som inneholder ulipristalacetat 5 mg.

Utgått markedsføringstillatelse