

LIITE IV

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Ulipristaaliasetaatti 5 mg (Esmya) sai ensimmäisen myyntiluvan kaikissa EU-/ETA-maissa 23. helmikuuta 2012 keskitetyn menettelyn kautta. Vuoden 2019 jälkeen geneerisiä 5 mg:n ulipristaaliasetaattivalmisteita on hyväksytty kansallisilla menettelyillä useissa EU-maissa eri kauppanimillä. Markkinoille tulon jälkeen 960 414 potilaan on arvioitu kumulatiivisesti altistuneen 5 mg:n ulipristaaliasetaatille 29. helmikuuta 2020 mennessä.

Ulipristaaliasetaatille myönnettiin aluksi myyntilupa EU:ssa yhtenä hoitojaksona kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille leikkausta edeltävänä aikana. Hoitojakson kesto oli rajattu kolmeen kuukauteen, sillä tätä pidemmältä ajalta ei ollut saatavissa turvallisuutta koskevia pitkäaikaistietoja. Kun pitkäaikaistietoja tuli saataville, vuonna 2015 hyväksyttiin toinen käyttöaihe eli toistuvissa jaksoissa toteutettava hoito naisilla, joille ei suunniteltu leikkausta.

Toukokuussa 2018 lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) sai valmiiksi Esmyan hyöty-riskisuhteen arvioinnin asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti. Arviointi aloitettiin, koska kolme maksansiirtoon johtanutta vakavaa maksavauriota ilmoitettiin. Arvioinnin aikana ilmoitettiin vielä yksi tapaus, joka koski 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvää maksan akuuttia vajaatoimintaa. Arvioinnin ja kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella PRAC suositteli toimia, joilla voidaan minimoida 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvä vakavan maksavaurion riski. Tällaisia toimia ovat esimerkiksi käyttöaiheita koskevat rajoitukset. Lääkevalmistekomitea (CHMP) puolsi PRAC:n suosituksia toukokuussa 2018. Ulipristaaliasetaatti on tällä hetkellä hyväksytty EU-/ETA-maissa seuraaviin käyttöaiheisiin:

- *yhtenä hoitojaksona* kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille leikkausta edeltävänä aikana
- jaksottainen kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoito hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, *jotka eivät ole sopivia leikkaukseen.*

Joulukuussa 2019 EMA sai tiedon uudesta maksansiirtoon johtaneesta vakavasta maksavauriosta ulipristaaliasetaatille altistumisen jälkeen (5. tapaus kumulatiivisesti).

Ilmoitetun tapauksen vakavuutta, 5 mg:n ulipristaaliasetaatin ja maksan akuutin vajaatoiminnan välistä syy-yhteyttä sekä tapauksen ilmaantumista, huolimatta toteutetuista riskien minimoimiseksi tehdyistä toimista, pidettiin merkittävinä huolenaiheina, jotka edellyttävät ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhteeseen kohdistuvan vaikutuksen perusteellista tutkimista ja toteutettujen riskien minimointitoimien tehokkuuden uudelleentarkastelua.

Euroopan komissio käynnisti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 5. maaliskuuta 2020. Se pyysi Euroopan lääkevirastoa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan lausunnon, pitäisikö 5 mg:n ulipristaaliasetaatin myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, ovatko väliaikaiset toimenpiteet tarpeen.

Tarkasteltuaan käytettävissä olevia tietoja ja erityisesti viidettä kumulatiivista tapausta, jossa vakava maksavaurio johti maksansiirtoon, PRAC suositteli 12. maaliskuuta 2020 väliaikaisena toimenpiteenä 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan tilapäistä peruuttamista, kunnes lopullinen päätös voidaan tehdä.

PRAC antoi 3. syyskuuta 2020 suosituksen asianomaisten valmisteiden myyntiluvan peruuttamisesta kokonaan. Lääkevalmistekomitea (CHMP) käsitteli suosituksen direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

5 mg:n ulipristaaliasetaatin teho kohdun sileälihaskasvainten hoidossa osoitettiin silloin, kun Esmylle myönnettiin ensimmäinen myyntilupa. Leikkausta edeltävän hoidon klinisiä hyötyjä voidaan pitää rajallisina, sillä vain yksi hoitajakso voidaan antaa ennen leikkausta ja olemassa on myös muita lyhytaikaisia hoitovaihtoehtoja. Ulipristaaliasetaatista katsotaan olevan eniten hyötyä jaksottaisessa hoidossa potilailla, joille ei voida tehdä leikkausta, sillä näillä potilailla on vain vähän muita hoitovaihtoehtoja. Leikkaus ei sovellu esimerkiksi naisille, joille leikkaus aiheuttaa riskin eri syistä. Tällaisia syitä voivat olla lihavuus, muu samanaikainen sairaus, tiettyjen lääkkeiden käyttö tai halu säilyttää hedelmällisyys. Niinpä 5 mg:n ulipristaaliasetaatista voi olla kliinisesti merkittävää hyötyä naisille, joille leikkaus ei sovi ja joiden terveyttä ja elämänlaatua kohdun sileälihaskasvainten oireet ja etenkin runsas vuoto heikentävät.

5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvää lääkeaineen aiheuttaman maksavaurion (LAM) riskiä tarkasteltiin perusteellisesti Esmyan edellisessä 20 artiklan mukaisessa arvioinnissa. Tämän arvioinnin seurauksena maksan vajaatoiminta määritettiin lääkkeen haittavaikutukseksi ja lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ulipristaaliasetaatin merkittäväksi tunnistetuksi riskiksi. Lisäksi kumpaakin hyväksyttyä käyttöaihetta rajoitettiin ja useita riskien minimointitoimia toteutettiin. Esmyan myyntiluvan haltijaa pyydettiin myös tekemään useita tutkimuksia esimerkiksi ulipristaaliasetaattiin liittyvän maksavaurion mekanismeista, jotta riskiä voidaan luonnehtia tarkasti. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan selvittäneet 5 mg:n ulipristaaliasetaattiin liittyvän maksavaurion mekanismeja. Saatavilla olevan näytön perusteella ulipristaaliasetaattiin liittyvää maksatoksisuutta pidetään idiosynkraattisena. Siksi on vaikea tunnistaa alttiita potilaita, joilla riski on suurentunut.

Gedeon Richter totesi, että potilaiden altistuminen Esmylle oli lisääntynyt merkittävästi (yli 50 %) aiemman arvioinnin jälkeen. 1. maaliskuuta 2018 ja 29. helmikuuta 2020 välisenä aikana vakioidulla maksasairauksia koskevalla MedDRA-kyselyllä (SMQ) ilmoitettiin 476 uutta (vakavaa ja muuta kuin vakavaa) tapausta. Näistä 97 tapausta oli vakavia, ja seitsemässä tapauksessa oli riittävät tai osittain riittävät tiedot syy-yhteyden arviointia varten. Yksi näistä oli maksansiirtoon johtanut vakava maksavaurio (5. kumulatiivinen tapaus). Kyseisessä tapauksessa ei havaittu sekoittavia tekijöitä ja muut todennäköiset etiologiat suljettiin pois. Siksi ulipristaaliasetaatin ja maksan akuuttiin vajaatoimintaan ja maksansiirtoon johtavan akuutin maksatulehduksen välistä syy-yhteyttä pidettiin todennäköisenä tai hyvin todennäköisenä. Varmuusaste oli siis merkittävän suuri.

Lisäksi pantiin merkille, että maksansiirtoon johtavan maksan vajaatoiminnan etenemistä ei voitu ehkäistä. Siksi tämä tapaus vahvistaa, että maksan seurantaa koskevilla suosituksilla, jotka lisättiin tuotetietoihin aiemman arvioinnin jälkeen, ei voitu estää maksansiirtoon johtavaa vakavaa maksavauriota kaikilla potilailla.

Tämän arvioinnin yhteydessä myyntiluvan haltijoita pyydettiin käsittelemään tarvetta ja mahdollisuutta lisätä riskien minimointitoimia, kuten tuotetietojen muutoksia, joilla vakavan maksatoksisuuden riskiä voitaisiin pienentää. Heitä pyydettiin myös ehdottamaan, miten näiden toimien tehoa voidaan seurata.

Jotta riskejä voidaan edelleen minimoida, alkuperäislääkkeen Esmyan myyntiluvan haltija ehdotti leikkausta edeltävää hoitoa koskevan käyttöaiheen poistamista, sillä kyseinen hoito voitaisiin korvata lyhytaikaiseen käyttöön tarkoitetulla GnRH-agonistilla. Kuten osa tämän arvioinnin aikana kuulluista asiantuntijoista huomautti, 5 mg:n ulipristaaliasetaatti ei pienennä sileälihaskasvaimia kovin paljon, joten valmisteen käyttö ennen leikkausta ei vaikuta merkittävästi leikkauksen onnistumiseen. Useimmat asiantuntijat huomauttivat myös, että tälle käyttöaiheelle on vaihtoehtoja leikkausta edeltävässä vaiheessa. Kun otetaan huomioon edellä mainitut seikat ja 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvä maksansiirtoon johtavan vakavan maksavaurion riski, 5 mg:n ulipristaaliasetaatin

hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa käyttöaiheessa kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon leikkausta edeltävänä aikana. Siksi tämä käyttöaihe on poistettava.

Jotta riskiä voidaan edelleen pienentää, Esmyan myyntiluvan haltija ehdotti jaksottaista hoitoa koskevan käyttöaiheen kohderyhmän rajaamista potilaisiin, *joille kohdunpoisto ei sovellu*. Tämän potilaiden alaryhmän määritelmästä esitettiin kuitenkin huolenaiheita. Tämän arvioinnin yhteydessä kokoontuneen asiantuntijaryhmän keskusteluissa kävi ilmi, että ehdotetun potilaiden alaryhmän kuvaus tai määritelmä on hyvin laaja (esim. naiset, joilla on ilmeisiä lääketieteellisiä vasta-aiheita leikkaukselle; naiset, joilla muut hoitovaihtoehdot eivät ole tehonneet; naiset, jotka haluavat säilyttää hedelmällisyytensä, ja naiset, jotka eivät halua leikkausta). Tämä käyttöaihe saattaa koskea useita potilaita sen mukaan, miten ”potilaat, jotka eivät halua leikkausta” ja ”potilaat, joille leikkaus tai kohdunpoisto ei sovellu” tulkitaan kliinisessä käytännössä. Siksi käyttöaiheen rajoittaminen niihin, jotka ”eivät ole sopivia leikkaukseen tai kohdunpoistoon”, ei ole tehokas riskien minimointitoimi. Asiantuntijat havaitsivat myös, että tietoa ei ole 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyistä muussa kuin oireiden lievityksessä, eli esimerkiksi leikkauksen tai kohdunpoiston välttämiseksi pitkällä aikavälillä.

Arvioinnin aikana kuullut asiantuntijat suosittelivat, että ulipristaaliasetaatin hyödyt ja riskit ja erityisesti maksavaurion riski on kerrottava selkeästi potilaille. He painottivat myös, että nämä hyödyt ja riskit on tärkeää suhteuttaa muiden käytettävissä olevien vaihtoehtojen hyötyihin ja riskeihin. PRAC huomioi asiantuntijoiden pohdinnan siitä, että kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden kirurgisiin hoitovaihtoehtoihin liittyy riskejä. PRAC katsoi kuitenkin, että kirurgisten ja lääkehoitojen oikeudenmukainen vertailu on haastavaa, sillä silloin on huomioitava kummankin hoitomuodon erilaiset lyhyt- ja pitkäaikaiset terveysvaikutukset, mieluiten vertailevien tutkimusten perusteella. Leikkaushoito voi parantaa vaivan heti, mutta se voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa lyhyt- tai pitkäaikaisia jälkiseurauksia. Lääkehoito taas lähinnä lievittää oireita, mutta voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittatapahtumia. Esmyan myyntiluvan haltijan Gedeon Richterin mukaan on harkittava, miten voidaan varmistaa, että kaikilla potilailla on yhtäläinen mahdollisuus tehdä riittävään tietoon perustuva päätös ja saada hoitavalta lääkäriltä asianmukaista tietoa hoitovaihtoehtojen riskeistä ja seurauksista. Käytettävissä olevien työkalujen ja viestintäkanavien perusteella tämä mahdollisuus on hyvin rajallinen.

PRAC katsoi, että ehdotetut muutokset käyttöaiheisiin (eli leikkausta edeltävän käyttöaiheen poistaminen ja jaksottaisen hoidon rajoittaminen naisiin, jotka *eivät ole sopivia leikkaukseen tai kohdunpoistoon*), saattaa vähentää 5 mg:n ulipristaaliasetaatille altistuvien potilaiden määrää. Kuten Esmyan myyntiluvan haltija totesi, tieteellisin perustein ei voida tarkasti määrittää potilasryhmää, jolle hoito soveltuu. Tämän vuoksi päätös 5 mg:n ulipristaaliasetaattihoidosta on varsin subjektiivinen. Kun huomioidaan riskin idiosynkraattisuus ja sen esiintymisen ennustamisen vaikeus (esim. tunnistamalla oleellisia riskitekijöitä), PRAC katsoi, että vakavan maksavaurion riski ei pienene riittävästi valmistelle altistuneilla potilailla. Kuullut asiantuntijat eivät myöskään pystyneet tunnistamaan potilasryhmää, jossa riski voitaisiin ennustaa ja sitä kautta ehkäistä. PRAC totesi myös, että voi olla vaikea varmistaa, että kaikki potilaat saavat riittävästi tietoa tietoon perustuvan päätöksen tueksi, ja katsoi, että vakavan maksavaurion riskiä ei voida ehkäistä lisäämällä riskien minimointitoimia. Edellä mainittujen seikkojen vuoksi PRAC totesi, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhde oli epäsuotuisa käyttöaiheessa kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottainen hoito.

Koska vaikean maksavaurion riski on vakava ja idiosynkraattinen, koska maksan vajaatoimintaa esiintyy riskien minimointitoimista huolimatta, koska riskien minimointitoimia lisäämällä ei voida ehkäistä tai pienentää riskiä ja koska ei voitu tunnistaa potilaiden alaryhmää, jossa 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhde olisi myönteinen, PRAC katsoi, että riski on suurempi kuin 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyt kaikissa käyttöaiheissa. Koska mikään tulevaisuudessa täytettävä ehto ei muuttaisi näiden valmisteen hyöty-riskisuhdetta myönteiseksi, PRAC suositteli 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli komitean käytettävissä olevia tietoja 5 mg:n ulipristaaliasetaatista ja vakavan maksavaurion riskistä, 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamia tietoja ja suullisia selvityksiä sekä menettelyä varten kootun tilapäisen asiantuntijaryhmän kuulemisen tuloksia.
- PRAC tarkasteli kaikkia ilmoitettuja vakavia maksavaurioita naisilla, joiden kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamia oireita oli hoidettu 5 mg:n ulipristaaliasetaatilla. Näihin lukeutui myös uusi maksansiirtoon johtanut vakava maksavaurio (5. kumulatiivinen tapaus), joka ilmeni, vaikka aiemman 20 artiklan mukaisen menettelyn seurauksena sovittuja riskien minimointitoimia oli noudatettu. PRAC totesi, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin ja vakavan maksavaurion syy-yhteys oli todennäköinen tai hyvin todennäköinen. Se totesi myös, että maksansiirtoon johtavan maksan vajaatoiminnan etenemistä ei voitu ehkäistä.
- PRAC käsitteli ehdotuksia uusista riskien minimointitoimista, mutta ei tunnistanut lisätoimia, joilla voitaisiin varmistaa riskien tehokas pienentäminen hyväksyttävälle tasolle. Koska riski on vakava ja idiosynkraattinen, PRAC katsoi, että tämä riski on suurempi kuin 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyt kohdun sileälihaskasvaimien oireiden hoidossa. Ei pystytty tunnistamaan mitään potilaiden alaryhmää, jossa 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyt olisivat suuremmat kuin riskit.
- PRAC ei voinut myöskään määrittää mitään ehtoa, jonka täyttyminen osoittaisi 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteen olevan suotuisa.

Siksi komitea katsoo, että 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien oireiden hoidossa. Komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että kaikkien 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

Lääkevalmistekomitean yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista, jotka koskevat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyviä eroja

Lääkevalmistekomitea tarkasteli PRAC:n suositusta, myyntiluvan haltijoiden toimittamia lisätietoja ja menettelyä varten kootun tilapäisen asiantuntijaryhmän kuulemisen tuloksia. Näiden tietojen perusteella lääkevalmistekomitea ei ollut yhtä mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Erot PRAC:n suositukseen nähden ja lääkevalmistekomitean kannan tieteelliset perusteet

Turvallisuuskäsitteet

5 mg:n ulipristaaliasetaatin aiheuttamaa vakavan maksavaurion riskiä käsiteltiin Esmyan 20 artiklan mukaisessa arvioinnissa vuonna 2018. Tuolloin PRAC ja lääkevalmistekomitea katsoivat, että valmiste voi aiheuttaa vakavan maksavaurion riskin. Syy-yhteydestä ei ollut täyttä varmuutta, mutta PRAC ja lääkevalmistekomitea panivat merkille ilmoitettujen maksavaurioiden erittäin vakavat seuraukset ja Esmylle määritettiin joukko riskien minimointitoimia. Näitä olivat esimerkiksi käyttöaiheen rajoittaminen, olemassa olevan maksasairauden lisääminen vasta-aiheeksi, suositus maksan toimintakokeista ennen hoitoa ja hoidon aikana sekä koulutusmateriaali. Jokaisessa 5 mg:n ulipristaaliasetaattivalmisteen pakkauksessa on esimerkiksi oltava potilaskortti, jotta potilaat saavat riittävästi tietoa mahdollisista maksavaurion riskeistä. Kun riskistä tiedotettiin selkeästi potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille, oletettiin, että siinä vaiheessa ilmoitettaisiin mahdollisista muista tapauksista, joissa vaikea maksavaurio oli ilmennyt.

Riskien minimointitoimien tehokkuuden arviointi vuonna 2018 osoitti, että potilasryhmän rajoittaminen rajaamalla kahta käyttöaihetta oli vähentänyt hoidettujen potilaiden määrää merkittävästi eli noin 25–30 prosenttiin potilaista, jotka olivat saaneet hoitoa ennen vuonna 2018 tehtyä 20 artiklan mukaista menettelyä. Ennen aiempaa 20 artiklan mukaista menettelyä maksansiirtoon johtavien vakavien maksavaurioiden ilmoitustiheys oli 0,52/100 000 potilasta, kun 4/765 000 potilasta altistui 5 mg:n ulipristaaliasetaatille. Kyseisen menettelyn jälkeen ilmoitustiheys oli 0,51/100 000 potilasta, kun 1/194 614 potilasta altistui 5 mg:n ulipristaaliasetaatille, ja lääkevalmistekomitea totesi ilmoitustiheyden pysyneen samalla tasolla. Todettiin myös, että nämä tapaukset vastaavat kuoleman/maksansiirron konservatiivista taustailmaantuvuutta eli 0,55 tapausta 100 000:ta asukasta kohden, kuten Ibáñez kuvasi vuonna 2002¹.

Lääkevalmistekomitea pani myös merkille, että pienellä määrällä potilaita, joilla maksan toimintakokeiden arvot nousivat 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käytön aikana, arvot paranivat tai normalisoituivat ulipristaalin käytön lopettamisen jälkeen. Vaikka näitä tietoja on rajallisesti, ne viittaavat siihen, että maksan toimintakokeista on hyötyä maksavaurioiden etenemisen ehkäisyssä. Lääkevalmistekomitea totesi kuitenkin, että joulukuussa 2019 ilmoitetulla viidennellä vakavalla maksavauriolla oli todennäköisesti tai hyvin todennäköisesti syy-yhteys 5 mg:n ulipristaaliasetaattiin. Tämä tapaus ilmeni, vaikka riskien minimointitoimet olivat käytössä, eikä maksansiirtoon johtaneen maksavaurion etenemistä voitu ehkäistä.

Tehoon liittyvät näkökohdat

- Kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoito leikkausta edeltävänä aikana

Yhden (3 kuukautta kestäneen) hoitojakson lopussa 73,4 prosenttia ja 75,3 prosenttia kahteen eri vaiheeseen III tutkimukseen osallistuneista potilaista ilmoitti kuukautisten puuttumisesta. Sileälihaskasvainten mediaanilavuus oli pienentynyt lähtötasosta 21,2 prosenttia ja 35,6 prosenttia.

¹ Ibáñez 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.

Myoomien koon pienenemistä, mikä voi helpottaa leikkausta, sekä verenhukan ja anemian vähenemistä, mikä parantaa potilaan yleistä terveydentilaa, pidetään kliinisesti merkittävänä. Leikkausta edeltävän hoidon kliinisiä hyötyjä pidetään kuitenkin vähäisinä, ja käytettävissä on toinen lyhytaikainen leikkausta edeltävä hoito eli GnRH-agonisti.

- Kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottainen hoito

Neljannen hoitojakson eli noin kaksivuotisen hoidon lopussa (neljä kolmen kuukauden mittaista hoitojaksoa, ja uusi hoitojakso alkaa edellisen hoidon jälkeen toisena alkavien kuukautisten ensimmäisellä viikolla) 69,6 prosenttia potilaista ilmoitti kuukautisten puuttumisesta. Myoomien tilavuuden mediaani pieneneminen lähtötasosta oli 71,8 prosenttia yhdessä vaiheen III tutkimuksessa.

5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyötyjä pidetään suurimpina jaksottaisessa hoidossa eli potilailla, joiden terveyttä ja elämänlaatua kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamat oireet ja varsinkin runsas verenvuoto heikentävät mutta joille leikkaus ei sovellu. Nämä potilaat tarvitsevat pitkäaikaista hoitoa, eikä muita ilmeisiä lääkehoitoja ole saatavilla. Leikkaus ei sovellu esimerkiksi naisille, joille leikkaus aiheuttaa eri syistä riskin. Tällaisia syitä ovat esimerkiksi lihavuus, laskimotukoksen suurentunut riski, samanaikainen sairaus ja samanaikainen lääkitys. Leikkaus ei myöskään välttämättä sovellu naisille, jotka haluavat säilyttää mahdollisuuden tulla raskaaksi.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea totesi, että viidennellä 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käytön yhteydessä ilmoitetulla vakavalla maksavauriolla oli todennäköisesti tai hyvin todennäköisesti syy-yhteys 5 mg:n ulipristaaliasetaattiin. Tämä tapaus ilmeni, vaikka riskien minimointitoimet olivat käytössä, eikä maksansiirtoon johtaneen maksavaurion etenemistä voitu ehkäistä. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvien maksansiirtoon johtavien vakavien maksavaurioiden ilmaantuvuus vastaa kuoleman/maksansiirron konservatiivista taustailmaantuvuutta.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli Esmyn myyntiluvan haltijan ehdotusta rajoittaa altistumista ulipristaaliasetaatille ja näin minimoida riskiä poistamalla leikkausta edeltävää hoitoa koskeva käyttöaihe. Yksi hoitojakso ennen leikkausta kuvaa tilannetta, jossa leikkaus on suunniteltu. Myoomien koon pienenemistä ja verenhukan ja anemian vähenemistä pidetään kuitenkin kliinisesti merkityksellisinä. Lääkevalmistekomitea pani kuitenkin merkille arvioinnin aikana kuultujen asiantuntijoiden huomautuksen, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatti ei pienentänyt sileälihaskasvainten tilavuutta kovin paljon, joten valmisteen käyttö ennen leikkausta ei vaikuttanut merkittävästi leikkauksen onnistumiseen. Lääkevalmistekomitea pani myös merkille, että asiantuntijat korostivat sitä, että tälle käyttöaiheelle on vaihtoehtoja leikkausta edeltävässä vaiheessa. Edellä mainittujen seikkojen ja 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvän maksansiirtoon johtavan vakavan maksavaurion riskin vuoksi lääkevalmistekomitea yhtyi PRAC:n näkemykseen siitä, että 5 mg:aa ulipristaaliasetaattia ei pidä enää käyttää kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon leikkausta edeltävänä aikana ja siksi tämä käyttöaihe on poistettava.

Lääkevalmistekomitea huomioi PRAC:n kannan, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhde oli kielteinen käyttöaiheessa kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottainen hoito. Lääkevalmistekomitean kanta oli kuitenkin se, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyt jaksottaisessa hoidossa ovat edelleen merkittäviä naisten alaryhmälle, jolla on kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamia keskivaikeita tai vaikeita oireita, kun kohdun sileälihaskasvaimien embolisaatio ja/tai leikkaushoito ei sovellu tai ei tuota tulosta, sillä näille potilaille on saatavissa vain hyvin rajallinen määrä hoitovaihtoehtoja.

Tilapäisen asiantuntijaryhmän kokouksessa kuullut asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että kun tarkastellaan jaksottaista hoitoa 5 mg:n ulipristaaliasetaatilla, on erittäin tärkeää huomioida riskit, joita

liittyy muihin hoitovaihtoehtoihin (kohdun poisto ja vähemmän invasiiviset leikkaushoidot, kuten myoomanpoisto vatsan kautta tai leikkauksenaikainen konversio kohdunpoistoksi). On tärkeää huomioida, että jokaiseen leikkausvaihtoehtoon liittyy omat riskinsä. Esimerkiksi kohdunpoiston jälkeinen kuolleisuus on välillä yksi 500:sta ja yksi 3 000 potilaasta, kun taas merkittävien komplikaatioiden, kuten verenvuodon ja suolenpukkeamisen, esiintyvyys on yksi sadasta. Sileälihaskasvainten uusiutuminen myoomanpoiston jälkeen on yleistä, ja lisähoito voi olla tarpeen (American college of Obstetricians and gynaecologists, 2008). Lisäksi myoomanpoisto vatsan kautta aiheuttaa merkittäviä hedelmällisyyteen liittyviä riskejä, kuten 3–4 prosentin riskin leikkauksenaikaisesta konversiosta kohdunpoistoon. Lisäksi kohdunsisäisiä kiinnikkeitä kehittyy yleisesti leikkauksen jälkeen. Merkittävät komplikaatiot ovat embolisaation jälkeen yhtä yleisiä kuin leikkauksen jälkeen, mutta embolisaatioon liittyy suurempi vähäisten komplikaatioiden riski ja uuden kirurgisen intervention (tavallisesti kohdunpoiston) tarve².

Asiantuntijaryhmä esitti, että on tärkeää huomioida myös potilasryhmä, joka ei halua leikkausta. Tällaisia voivat olla esimerkiksi nuoremmat potilaat, jotka voivat säilyttää mahdollisuuden tulla raskaaksi kieltäessään kohdunpoiston. Tässä yhteydessä useimmat tilapäisen asiantuntijaryhmän kokouksessa kuulluista asiantuntijoista painottivat, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatti on tarpeellinen vaihtoehto kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottaisessa hoidossa.

Todettiin myös, että asiantuntijat painottivat riskien yksityiskohtaisen analyysin tärkeyttä ja kunkin tapauksen perusteellista tarkastelua ennen minkään hoitopäätöksen tekemistä ja että potilaiden neuvonnan pitäisi olla päätöksenteon keskiössä. Kokoukseen osallistunut potilaiden edustaja yhtyi tähän mielipiteeseen ja painotti valinnanmahdollisuuden tärkeyttä ja sitä, että yksilöt voivat tehdä tietoon perustuvan päätöksen ja huomioida kaikki saatavissa olevat vaihtoehdot.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että päätöksen siitä, onko leikkaus ja kohdunpoisto paras vaihtoehto, pitäisi tehdä hoitava lääkäri yhdessä potilaan kanssa ja että päätöksen on perustuttava tietoon. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että jos 5 mg:n ulipristaaliasetaatin hyödyistä ja riskeistä sekä muista hoitovaihtoehdoista annetaan riittävästi tietoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille, 5 mg ulipristaaliasetaattia voi edelleen olla saatavilla kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottaiseen hoitoon aikuisilla naisilla, joilla vaihdevuodet eivät ole alkaneet, kun kohdun sileälihaskasvaimen embolisaatio ja/tai kirurgiset hoitovaihtoehdot eivät sovellu tai eivät tehoa.

Jotta riskejä voidaan edelleen pienentää ja tiedotusta 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvistä riskeistä parantaa, lääkevalmistekomitea suosittelee, että tuotetietoihin lisätään maininta siitä, että maksansiirto on ollut tarpeen joissakin maksavauriotapauksissa. Lääkevalmistekomitea suosittelee myös, että lääkkeen määrääjille ja potilaille tarkoitettu koulutusmateriaali päivitetään. Näin lisätään tietoisuutta vakavan maksavaurion riskistä ja korostetaan tarvetta neuvoa potilaita saatavilla olevien hoitovaihtoehtojen riskeistä ja hyödyistä, jotta potilaat voivat tehdä tietoon perustuvan päätöksen.

Yhteenveto uusista suositelluista toimista

Muutokset tuotetietoihin

Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtiin 4.1, 4.4 ja 4.8 on tarpeen tehdä muutoksia, jotta 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvän vakavien maksavaurioiden riski voidaan minimoida.

Käyttöaihe rajattiin kohdun sileälihaskasvaimien aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden jaksottaiseen hoitoon aikuisilla naisilla, joilla vaihdevuodet eivät ole alkaneet, kun kohdun sileälihaskasvaimen embolisaatio ja/tai kirurgiset hoitovaihtoehdot eivät sovellu tai eivät tehoa.

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

Käyttöaihe yhtenä hoitajaksona leikkausta edeltävänä aikana poistettiin, sillä 5 mg:n ulipristaaliasetaattia ei pidä enää käyttää tätä tarkoitusta varten.

Lisäksi tuotetietojen kohtaa ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” (kohta 4.4.) sekä kohdan 4.8 kuvausta maksan vajaatoiminnasta haittavaikutuksena muutettiin siten, että käy ilmi, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvät maksavauriot ja maksan vajaatoiminta edellyttivät joissakin tapauksissa maksansiirtoa.

Pakkausselostetta muutettiin vastaavasti.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijoiden on käytettävä riskinhallintajärjestelmää, joka on kuvattu tarkistetussa riskinhallintasuunnitelmassa ja johon on sisällytetty seuraavat muutokset.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että nykyistä lääkärin opasta lääkemääräyksiin on muutettava siten, että se vastaa tarkistettua käyttöaihetta. Oppaassa on mainittava, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin käyttöön liittyvät maksavauriot ja maksan vajaatoiminta edellyttivät joissakin tapauksissa maksansiirtoa, ja korostettava sitä, että maksan vajaatoiminnan ja potilaiden riskitekijöiden yleisyyttä ei tunneta. Lääkkeen määrääjien on lisäksi neuvottava potilaita saatavilla olevien hoitovaihtoehtojen riskeistä ja hyödyistä, jotta potilaat voivat tehdä tietoon perustuvan päätöksen.

Katsottiin myös, että nykyistä potilaskorttia on muutettava siten, että käy selvästi ilmi, että maksansiirto oli tarpeen joissakin harvoissa tapauksissa.

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje ja viestintäsuunnitelma

Komitea päätti myös terveydenhuollon ammattilaisille osoitetun kirjeen sanamuodosta. Siinä tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksista ja ulipristaaliasetaatin käyttöaiheen rajaamisesta, annetaan taustatietoa vakavan maksavaurion riskistä ja kehoitetaan terveydenhuollon ammattilaisia kertomaan potilaille maksavaurion mahdollisista oireista sekä muiden hoitovaihtoehtojen riskeistä ja hyödyistä, jotta potilaat voivat tehdä tietoon perustuvan päätöksen. Komitea päätti myös viestintäsuunnitelmasta.

Perusteet lääkevalmistekomitean päätökselle ja eroille PRAC:n suositukseen nähden

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea huomioi PRAC:n suosituksen, joka koski 5 mg:n ulipristaaliasetaattia, ja kaikki 5 mg:n ulipristaaliasetaatin myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että 5 mg:n ulipristaaliasetaatin ja maksansiirtoon johtaneen viidennen vakavan maksavaurion välinen syy-yhteys on arvioitu todennäköiseksi tai hyvin todennäköiseksi. Se totesi myös, että maksansiirtoon johtaneen maksan vajaatoiminnan etenemistä ei voitu ehkäistä, vaikka aiemman 20 artiklan mukaisen menettelyn tuloksena sovittuja riskien minimoimistoimia noudatettiin.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että vakavan maksavaurion riski on suurempi kuin ulipristaaliasetaatin hyödyt, kun käyttöaiheena on yksi hoitajakso kohdun sileälihaskasvainten (myoomien) aiheuttamien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä oleville naisille leikkausta edeltävänä aikana. Siksi tämä käyttöaihe on poistettava yhteisymmärryksessä myyntiluvan haltijoiden kanssa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että ulipristaaliasetaatin hyöty-riskisuhde jaksottaisessa hoidossa on myönteinen vain alaryhmässä, johon kuuluvilla naisilla on kohdun sileälihaskasvainten aiheuttamia keskivaikeita tai vaikeita oireita, kun vaihdevuodet eivät ole alkaneet ja kun kohdun sileälihaskasvaimen embolisaatio ja/tai kirurgiset hoitovaihtoehdot eivät sovellu tai eivät tehoa. Tämä edellyttää, että riskeistä tiedotetaan potilaille ja lääkkeen määrääjille

riittäväällä tavalla tuotetiedoissa ja koulutusmateriaalissa. Näin varmistetaan tietoon perustuvat päätökset aiemman arvioinnin tuloksena toteutettujen riskien minimointitoimien lisäksi.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset ja riskien minimointitoimia lisätään sovitulla tavalla.

Siksi CHMP suosittelee, että 5 mg ulipristaaliasetaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa