

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Ulipristalacetaat 5 mg (Esmya) werd op 23 februari 2012 voor het eerst in alle EU/EER-landen goedgekeurd via een gecentraliseerde procedure. Sinds 2019 zijn generieke geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten, in verschillende EU-lidstaten onder diverse handelsnamen goedgekeurd via nationale procedures. De blootstelling aan ulipristalacetaat 5 mg na het in de handel brengen ervan tot 29 februari 2020 werd geschat op cumulatief 960 414 patiënten.

De vergunning voor het in de handel brengen van ulipristalacetaat werd in eerste instantie verleend voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een behandelduur die wegens het ontbreken van langetermijnveiligheidsgegevens voor een periode van meer dan drie maanden beperkt was tot drie maanden. Toen langetermijngegevens beschikbaar kwamen, werd in 2015 een tweede indicatie goedgekeurd voor herhaalde, intermitterende behandelkuren bij vrouwen voor wie geen operatie was gepland.

In mei 2018 rondde het PRAC een beoordeling af van de baten-risicoverhouding van Esmya krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004, die in gang was gezet vanwege de melding van drie gevallen van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie. Tijdens de beoordeling werd een aanvullend geval gemeld met betrekking tot acuut leverfalen in verband met het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg. Als uitkomst van de beoordeling, en rekening houdend met alle beschikbare gegevens, adviseerde het PRAC een reeks maatregelen om het risico op ernstige leverschade in verband met het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg tot een minimum te beperken, waaronder beperkingen van de indicaties. De aanbevelingen van het PRAC werden in mei 2018 door het CHMP bekrachtigd. Ulipristalacetaat is momenteel in de EU/EER goedgekeurd voor de volgende indicaties:

- *één behandelkuur* voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd *die niet voor een operatie in aanmerking komen.*

In december 2019 werd het EMA op de hoogte gebracht van een nieuw geval van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie na blootstelling aan ulipristalacetaat (het vijfde cumulatieve geval).

De ernst van het gemelde geval, het causale verband tussen ulipristalacetaat 5 mg en acuut leverfalen en het optreden ervan ondanks de inachtneming van ingevoerde risicobeperkende maatregelen werden beschouwd als zeer zorgwekkend, waardoor een uitgebreid onderzoek naar het effect op de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat en verdere overweging van de effectiviteit van de ingevoerde risicobeperkende maatregelen gerechtvaardigd waren.

Op 5 maart 2020 zette de Europese Commissie (EC) een procedure in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG en werd het Europees Geneesmiddelenbureau verzocht om de bovengenoemde punten van zorg en het effect ervan op de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg te beoordelen en advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van ulipristalacetaat 5 mg moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. De Europese Commissie verzocht het Geneesmiddelenbureau ook advies uit te brengen over de noodzaak van voorlopige maatregelen.

Op 12 maart 2020 heeft het PRAC, na beoordeling van de beschikbare gegevens en in het bijzonder het vijfde cumulatieve geval van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie, als tijdelijke maatregel de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten aanbevolen tot een definitief besluit kan worden genomen.

Het PRAC stelde op 3 september 2020 een aanbeveling vast om de handelsvergunning voor de betreffende geneesmiddelen in te trekken, die vervolgens door het CHMP werd beoordeeld in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

De werkzaamheid van ulipristalacetaat 5 mg bij de behandeling van symptomen van uteriene fibromen, werd aangetoond op het ogenblik van de oorspronkelijke handelsvergunning voor Esmya. De klinische voordelen van de preoperatieve behandeling kunnen als beperkt worden beschouwd, aangezien deze beperkt is tot één behandelkuur voorafgaand aan de operatie en er andere kortdurende behandelopties zijn. De voordelen van ulipristalacetaat worden geacht het grootst te zijn voor de indicatie voor intermitterende behandeling, dat wil zeggen voor patiënten die niet voor een operatie in aanmerking komen, aangezien voor deze patiënten de behandelalternatieven beperkt zijn. Bij vrouwen die niet voor een operatie in aanmerking komen, kan het gaan om vrouwen die om diverse redenen een chirurgisch risico vormen, bijvoorbeeld omdat ze obesitas hebben, een gelijktijdige andere ziekte hebben, met bepaalde medicatie worden behandeld of vruchtbaar willen blijven. Ulipristalacetaat 5 mg kan daarom klinisch relevante voordelen opleveren voor vrouwen die niet voor een operatie in aanmerking komen, van wie de gezondheid en kwaliteit van leven beïnvloed worden door symptomen van uteriene fibromen, met name zware bloedingen.

Het risico op geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (DILI) in verband met het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg werd in de eerdere artikel 20-beoordeling van Esmya grondig beoordeeld. Als uitkomst van deze beoordeling werd leverfalen beoordeeld als bijwerking en DILI als een belangrijk vastgesteld risico voor ulipristalacetaat, en werden beide goedgekeurde indicaties beperkt en verschillende risicobeperkende maatregelen ingevoerd. Bovendien werd de houder voor het in de handel brengen van Esmya verzocht verschillende onderzoeken uit te voeren, onder meer naar het mechanisme van leverschade die met ulipristalacetaat in verband wordt gebracht, om dit risico verder te karakteriseren. Deze onderzoeken hebben echter niet bijgedragen aan meer duidelijkheid over het mechanisme van leverschade in verband met ulipristalacetaat 5 mg en op basis van het beschikbare bewijs wordt de hepatotoxiciteit die met ulipristalacetaat in verband wordt gebracht, geacht van idiosyncratische aard te zijn, waardoor het moeilijk is om hiervoor gevoelige patiënten die een verhoogd risico lopen, aan te wijzen.

Gedeon Richter merkte op dat de blootstelling van de patiënt aan Esmya sinds de vorige beoordeling een significante daling (meer dan 50%) had ondergaan. Tussen 1 maart 2018 en 29 februari 2020 werden 476 nieuwe gevallen ontvangen binnen de SMQ voor leveraandoeningen (ernstige en niet-ernstige voorvallen); er was hierbij sprake van 97 ernstige gevallen, waarvan zeven gevallen voldoende/in de voldoende informatie bevatten voor een beoordeling van de causaliteit, waaronder één geval van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie (het vijfde cumulatieve geval). Voor dit geval werden geen verstoringende factoren gevonden en andere plausibele etiologieën werden uitgesloten; daarom werd de causaliteit tussen ulipristalacetaat en acute hepatitis die leidt tot acuut leverfalen en levertransplantatie als waarschijnlijk/zeer waarschijnlijk beoordeeld, dat wil zeggen met een aanzienlijk grotere mate van zekerheid.

Er werd ook opgemerkt dat progressie in de ontwikkeling van leverfalen die leidt tot levertransplantatie niet kon worden voorkomen. Dit geval bevestigt derhalve dat de aanbevelingen voor levercontrole zoals die naar aanleiding van de eerdere verwijzing in de productinformatie werden opgenomen, ernstige leverschade die leidt tot levertransplantatie niet bij alle patiënten konden voorkomen.

In het kader van deze beoordeling werd de vergunninghouders gevraagd de noodzaak en haalbaarheid van verdere risicobeperkende maatregelen om het risico op ernstige levertoxiciteit verder te beperken,

waaronder wijzigingen in de productinformatie en voorstellen om de effectiviteit ervan te controleren, te bespreken.

Om het risico verder te beperken heeft de houder van de handelsvergunning voor het oorspronkelijke geneesmiddel Esmya voorgesteld om de indicatie voor preoperatieve behandeling in te trekken en aangegeven dat de preoperatieve behandeling kan worden vervangen door het gebruik van een GnRH-agonist voor kortdurend gebruik. Zoals enkele in het kader van deze beoordeling geraadpleegde deskundigen aangaven, wordt de vermindering van het volume van de fibromen door ulipristalacetaat 5 mg niet zeer groot geacht en is het gebruik van dit middel in de preoperatieve setting dus niet van grote invloed op het succes van een operatie. De meeste deskundigen merkten ook op dat er alternatieven voor deze indicatie in de preoperatieve fase bestaan. Gezien het bovenstaande en rekening houdend met het risico op ernstige leverschade die leidt tot levertransplantatie bij gebruik van ulipristalacetaat 5 mg, wordt de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen voor deze indicatie ongunstig geacht en dient deze indicatie derhalve te worden geschrapt.

Om het risico verder te beperken stelde de houder van de handelsvergunning voor Esmya ook voor de doelpopulatie voor de indicatie voor intermitterende behandeling te beperken tot patiënten *die niet in aanmerking komen voor hysterectomie*. Er werd echter bezorgdheid geuit over de definitie van deze subgroep van patiënten. Uit de discussies in de groep van deskundigen die in het kader van deze beoordeling bijeengeroepen werd, kwam naar voren dat de voorgestelde beschrijving/definitie van deze subgroep van patiënten zeer breed is (bijvoorbeeld vrouwen met duidelijke medische contra-indicaties voor een operatie, vrouwen bij wie andere behandelopties hebben gefaald, vrouwen die vruchtbaar willen blijven en vrouwen die geen operatie willen ondergaan). Afhankelijk van de interpretatie in de klinische praktijk van “patiënten die geen operatie willen ondergaan” of “patiënten voor wie een operatie/hysterectomie niet geschikt is”, kan deze indicatie van toepassing zijn op veel patiënten, waardoor de beperking van de indicatie tot “patiënten die niet in aanmerking komen voor een operatie/hysterectomie” een zwakke risicobeperkende maatregel is. De deskundigen erkenden ook dat er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de voordelen van ulipristalacetaat 5 mg naast symptoomverlichting, dat wil zeggen het vermijden van een operatie/hysterectomie op de langere termijn.

De tijdens de beoordeling geraadpleegde deskundigen deden de aanbeveling dat de patiënten voldoende moeten worden geïnformeerd over de voordelen en risico's van ulipristalacetaat – met name het risico op leverschade – en benadrukten dat het van belang is die voordelen en risico's af te zetten tegen de voordelen en risico's van alle andere beschikbare opties. Het PRAC heeft de overweging van de deskundigen dat chirurgische behandelalternatieven voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen niet zonder risico zijn, in aanmerking genomen. Het PRAC was echter van oordeel dat het lastig was om een eerlijke vergelijking te maken tussen chirurgische en farmacologische behandelingen, omdat bij elke behandeling rekening zou moeten worden gehouden met verschillende soorten korte- en langetermijntekorten met betrekking tot de gezondheid, bij voorkeur op basis van vergelijkend onderzoek. Chirurgische behandeling kan tot onmiddellijke genezing leiden, maar kan in zeldzame gevallen een risico op een kortdurende of langdurige nasleep met zich meebrengen, terwijl farmacologische behandelingen voornamelijk leiden tot vermindering van de symptomen maar in zeldzame gevallen tot ernstige bijwerkingen kunnen leiden. Gedeon Richter, de houder van de handelsvergunning voor Esmya, erkende ook dat moet worden overwogen in hoeverre het haalbaar is ervoor te zorgen dat alle patiënten dezelfde kans wordt geboden om een weloverwogen beslissing te nemen, onder andere op basis van door de behandelend arts verstrekte adequate informatie over de risico's van de behandelopties en de relevante gevolgen ervan, en dat op basis van de beschikbare instrumenten en communicatiekanalen aanzienlijke beperkingen konden worden vastgesteld.

Het PRAC was van mening dat de voorgestelde wijzigingen in de indicaties (dat wil zeggen het schrappen van de preoperatieve indicatie en beperking van de indicatie voor intermitterende

behandeling tot *patiënten die niet in aanmerking komen voor een operatie/hysterectomie*) kunnen leiden tot een verdere vermindering van het aantal patiënten dat wordt blootgesteld aan ulipristalacetaat 5 mg. Zoals door de houder van de handelsvergunning voor Esmya wordt erkend, kan de patiëntengroep voor wie de behandeling geschikt is, wetenschappelijk echter niet goed gedefinieerd worden, waardoor het besluit over de behandeling met ulipristalacetaat 5 mg tamelijk subjectief zou worden. Met het oog op het idiosyncratische karakter van het risico en de moeilijke voorspelbaarheid van het optreden ervan (bijvoorbeeld door relevante risicofactoren vast te stellen), was het PRAC bovendien van mening dat het risico op ernstige leverschade bij de patiënten die nog steeds zouden worden blootgesteld, niet voldoende zou worden verminderd. De geraadpleegde deskundigen konden ook geen populatie aanwijzen waarin het risico zou kunnen worden voorspeld en dus worden voorkomen. Het PRAC merkte ook op dat het in slechts beperkte mate haalbaar is ervoor te zorgen dat aan alle patiënten adequate informatie wordt verstrekt, zodat ze een weloverwogen beslissing kunnen nemen, en was van mening dat er geen verdere risicobeperkende maatregelen konden worden genomen die het risico op ernstige leverschade zouden voorkomen. Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg als intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen ongunstig was.

Met het oog op de ernst en het idiosyncratische karakter van het risico op ernstige leverschade, het optreden van leverfalen ondanks de invoering van de risicobeperkende maatregelen, het feit dat noch verdere maatregelen werden vastgesteld om het risico te voorkomen en verminderen noch een subpopulatie werd aangewezen waarin de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg positief zou kunnen zijn, concludeerde het PRAC dat dit risico groter is dan de voordelen van ulipristalacetaat 5 mg voor alle indicaties. Aangezien er geen enkele voorwaarde kon worden aangewezen op basis waarvan, indien daar in de toekomst aan werd voldaan, een positieve baten-risicoverhouding voor deze producten zou kunnen worden aangetoond, adviseerde het PRAC de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten in te trekken.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit de beoordeling van gegevens uit geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, voor geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten, in aanmerking genomen;
- het PRAC beoordeelde de bij het Comité beschikbare informatie over ulipristalacetaat 5 mg en het risico op ernstige leverschade, waaronder de gegevens die schriftelijk en in mondelinge toelichtingen door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van ulipristalacetaat 5 mg werden verstrekt en de uitkomst van het overleg met de ad-hocgroep van deskundigen die in het kader van deze procedure bijeengeroepen werd;
- het PRAC beoordeelde alle gevallen van ernstige leverschade die werden gemeld bij vrouwen die met ulipristalacetaat 5 mg werden behandeld voor de behandeling van symptomen van uteriene fibromen, waaronder de melding van een nieuw geval van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie (het vijfde cumulatieve geval), hoewel de risicobeperkende maatregelen die naar aanleiding van de eerdere verwijzingsprocedure krachtens artikel 20 overeengekomen werden, werden gevolgd. Het PRAC concludeerde dat het causale verband tussen ulipristalacetaat 5 mg en ernstige leverschade waarschijnlijk/zeer waarschijnlijk was en merkte op dat progressie in de ontwikkeling van leverfalen die leidt tot levertransplantatie niet kon worden voorkomen;
- het PRAC besprak verdere voorstellen voor risicobeperkende maatregelen en kon geen aanvullende maatregelen vaststellen waarmee zou kunnen worden gegarandeerd dat het risico op effectieve wijze tot een aanvaardbaar niveau wordt beperkt. Met het oog op de ernst en het idiosyncratische karakter van het risico concludeerde het PRAC dat dit risico groter is dan de voordelen van ulipristalacetaat 5 mg bij de behandeling van de symptomen van uteriene fibromen.

Er kon geen subgroep van patiënten worden aangewezen waarin de voordelen van ulipristalacetaat 5 mg opwegen tegen de risico's;

- het PRAC kon bovendien geen enkele voorwaarde aanwijzen op basis waarvan, indien daaraan werd voldaan, een positieve baten-risicoverhouding voor geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten zou kunnen worden aangetoond;

is het Comité daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten voor de behandeling van symptomen van uteriene fibromen niet gunstig is en adviseert het, uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, de vergunningen voor het in de handel brengen van alle geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten in te trekken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gedetailleerde toelichting van het CHMP betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen ten opzichte van de aanbeveling van het PRAC

Het CHMP heeft de aanbeveling van het PRAC en de door de vergunninghouders verstrekte aanvullende informatie, alsmede de uitkomst van het overleg met de ad-hocgroep van deskundigen die in het kader van deze procedure bijeengeroepen werd, in aanmerking genomen. Op basis van deze gegevens was het CHMP het niet eens met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Punten van verschil ten opzichte van de aanbeveling van het PRAC en wetenschappelijke onderbouwing van het CHMP-standpunt

Veiligheidsaspecten

Het risico op ernstige leverschade bij gebruik van ulipristalacetaat 5 mg werd beoordeeld in het kader van de artikel 20-beoordeling van Esmya in 2018, en het PRAC en het CHMP concludeerden dat het geneesmiddel mogelijk een risico op ernstige leverschade met zich meebrengt. Hoewel er onzekerheden rond de causaliteit bleven bestaan, erkenden het PRAC en het CHMP de zeer ernstige uitkomst van de gemelde gevallen van leverschade en werd voor Esmya een reeks risicobeperkende maatregelen genomen, waaronder een beperking van de indicatie, de invoering van een contra-indicatie bij patiënten met een onderliggende leveraandoening, een aanbeveling om vóór en tijdens de behandeling leverfunctietests uit te voeren en de invoering van voorlichtingsmateriaal, waaronder een patiëntenkaart in elke verpakking van ulipristalacetaat 5 mg om patiënten adequaat te informeren over de mogelijke risico's op leverschade. Aangezien patiënten en professionele zorgverleners duidelijk over het risico zouden worden geïnformeerd, was de verwachting dat, indien er sprake was geweest van meer gevallen van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie, deze dan wel zouden zijn gemeld.

Uit een beoordeling van de effectiviteit van de in 2018 genomen risicobeperkende maatregelen bleek dat de beperking van de populatie door beperking van de twee indicaties had geleid tot een sterke afname van het aantal behandelde patiënten tot ongeveer 25-30% van het aantal patiënten dat werd behandeld vóór de verwijzingsprocedure krachtens artikel 20 in 2018. Het CHMP merkte op dat het aantal meldingen van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie, dat wil zeggen 0,52/100 000 op basis van 4/765 000 patiënten die voorafgaand aan de eerdere artikel 20-procedure waren blootgesteld aan ulipristalacetaat 5 mg en 0,51/100 000 op basis van 1/194 614 patiënten die na de eerdere artikel 20-procedure waren blootgesteld aan ulipristalacetaat 5 mg, ongewijzigd was. Er werd ook opgemerkt dat deze incidenties in lijn zijn met een conservatieve achtergrondincidentie van overlijden/levertransplantatie van 0,55 gevallen per 100 000 inwoners, zoals in 2002 beschreven door Ibáñez¹.

Het CHMP merkte ook op dat bij een beperkt aantal patiënten bij wie de leverfunctietestwaarden (LFT-waarden) tijdens het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg verhoogd waren, na stopzetting van de behandeling met ulipristalacetaat sprake was van een daling of normalisering van de verhoogde LFT-waarden. Hoewel deze gegevens beperkt zijn, wijzen ze erop dat leverfunctietests nuttig zijn bij het voorkomen van progressie van leverschade. Het CHMP erkende echter dat het vijfde geval van ernstige leverschade dat in december 2019 werd gemeld, waarschijnlijk/zeer waarschijnlijk een causaal verband vertoonde met ulipristalacetaat 5 mg en dat dit geval was opgetreden ondanks de toegepaste risicobeperkende maatregelen en dat progressie in de ontwikkeling van leverfalen die leidt tot levertransplantatie, niet kon worden voorkomen.

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.

Werkzaamheidsaspecten

- Preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen

Aan het einde van de behandelkuur (drie maanden) meldden respectievelijk 73,4% en 75,3% van de patiënten in twee verschillende fase III-onderzoeken amenorroe en was het mediane fibroïde volume ten opzichte van baseline met respectievelijk 21,2% en 35,6% gedaald.

De vermindering van de omvang van de myomen, waardoor een operatieve ingreep kan worden vergemakkelijkt, en de vermindering van bloedverlies en anemie, waardoor de algemene gezondheidstoestand van de patiënt zal verbeteren, worden als klinisch relevant beschouwd. De klinische voordelen van de preoperatieve behandeling worden echter beperkt geacht en er is een ander kortdurend preoperatief alternatief, dat wil zeggen een GnRH-agonist.

- Intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen

Aan het einde van de vierde behandelkuur, wat overeenkomt met ongeveer twee jaar behandeling (vier kuren van drie maanden met herbehandeling vanaf de eerste week van de tweede menstruatie volgend op de eerdere behandelkuur), meldde 69,6% van de patiënten amenorroe en was de mediane vermindering van het volume van de myomen ten opzichte van baseline in één fase III-onderzoek 71,8%.

De voordelen van ulipristalacetaat 5 mg worden het grootst geacht bij de indicatie voor intermitterende behandeling, dat wil zeggen voor patiënten van wie de gezondheid en de kwaliteit van leven beïnvloed worden door symptomen van uteriene fibromen, met name zware bloedingen, maar voor wie een operatie niet geschikt is, omdat er voor patiënten die een langere behandeling nodig hebben geen voor de hand liggende farmacologische behandelalternatieven zijn. Bij vrouwen voor wie een operatie niet geschikt is, kan het gaan om vrouwen die om diverse redenen een chirurgisch risico vormen, bijvoorbeeld omdat ze obesitas hebben, een verhoogd risico lopen op veneuze trombose, een gelijktijdige andere ziekte hebben of met bepaalde medicatie worden behandeld. Een operatie kan ook niet geschikt zijn voor vrouwen die de mogelijkheid om zwanger te worden willen behouden.

Baten-risicoverhouding

Het CHMP merkte op dat er bij het vijfde geval van ernstige leverschade dat werd gemeld voor ulipristalacetaat 5 mg waarschijnlijk/zeer waarschijnlijk een causaal verband bestaat met ulipristalacetaat 5 mg, en erkende dat dit geval was opgetreden ondanks de toegepaste risicobeperkende maatregelen en dat progressie in de ontwikkeling van leverfalen die leidt tot levertransplantatie niet kon worden voorkomen. Het CHMP merkte echter op dat de incidentie van ernstige leverschade die leidt tot levertransplantatie bij gebruik van ulipristalacetaat 5 mg in lijn is met een conservatieve achtergrondincidentie van overlijden/levertransplantatie.

Het CHMP heeft verder het voorstel van de houder van de handelsvergunning voor Esmya om de indicatie voor preoperatieve behandeling in te trekken om de blootstelling aan ulipristalacetaat te beperken en zo het risico verder te beperken, in aanmerking genomen. De indicatie voor één behandelkuur voor preoperatieve behandeling wijst op een situatie waarbij een operatie is gepland; vermindering van de omvang van de myomen en vermindering van bloedverlies en anemie worden echter als klinisch relevant beschouwd. Het CHMP merkte echter op dat enkele in het kader van deze beoordeling geraadpleegde deskundigen erop hadden gewezen dat de vermindering van het volume van de fibromen door ulipristalacetaat 5 mg niet zeer groot geacht werd en dat het gebruik van dit middel in de preoperatieve setting dus niet van grote invloed was op het succes van de operatie. Het CHMP merkte ook op dat de deskundigen hadden benadrukt dat er voor deze indicatie in de preoperatieve fase alternatieven bestaan. Gezien het bovenstaande en rekening houdend met het risico op ernstige leverschade die leidt tot levertransplantatie bij gebruik van ulipristalacetaat 5 mg, was het CHMP het met het PRAC eens dat ulipristalacetaat 5 mg niet langer mag worden gebruikt als

preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen en dat deze indicatie derhalve dient te worden geschrapt.

Het CHMP merkte op dat het PRAC ook van mening was dat de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat 5 mg voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen negatief was. Het CHMP was echter van mening dat de voordelen van ulipristalacetaat 5 mg bij de indicatie voor intermitterende behandeling relevant blijven voor een subgroep van vrouwen met matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen wanneer uteriene fibroïde embolisatie en/of chirurgische behandelopties niet geschikt zijn of hebben gefaald, aangezien er voor deze patiënten slechts zeer beperkte behandelalternatieven zijn.

De tijdens een bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen (AHEG) geraadpleegde deskundigen waren het erover eens dat, wanneer ulipristalacetaat 5 mg als intermitterende behandeling wordt overwogen, het van groot belang is om rekening te houden met de risico's in verband met de alternatieve opties (hysterectomie en de minder invasieve alternatieve chirurgische behandelingen, zoals abdominale myomectomie of intraoperatieve conversie naar hysterectomie). Een belangrijk aspect om rekening mee te houden is dat iedere chirurgische optie een eigen risico met zich meebrengt; zo varieert het sterftecijfer na hysterectomie van 1 op de 500 tot 1 op de 3000, terwijl ernstige complicaties zoals bloedingen en darmperforatie optreden met een frequentie van 1 op de 100 patiënten. Fibromen keren vaak terug na een myomectomie en een aanvullende behandeling kan noodzakelijk zijn (American College of Obstetricians and Gynaecologists 2008). Abdominale myomectomie brengt ook aanzienlijke risico's met zich mee met betrekking tot de vruchtbaarheid, waaronder een risico van 3 tot 4% op intraoperatieve omzetting naar hysterectomie en een frequent optreden van postoperatieve intra-uteriene adhesies. Het percentage ernstige complicaties na embolisatie is vergelijkbaar met dat na een operatie, maar embolisatie gaat gepaard met een hoger risico op kleine complicaties en op de noodzaak van aanvullende chirurgische ingrepen (doorgaans hysterectomie)².

De groep van deskundigen wees erop dat het ook belangrijk is om rekening te houden met de patiëntenpopulatie die geen operatie wil ondergaan, zoals jongere patiënten die hysterectomie afwijzen om de mogelijkheid om zwanger te worden te behouden. In dit verband benadrukken de meeste in het kader van de bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen geraadpleegde deskundigen de noodzaak van de behandeling met ulipristalacetaat 5 mg als optie voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen.

Tevens wordt opgemerkt dat de deskundigen het belang benadrukten van een gedetailleerde analyse van de risico's en een zorgvuldige beoordeling van het individuele geval voordat een besluit over de behandeling wordt genomen, en dat de begeleiding van patiënten centraal moet staan bij de besluitvorming. De patiëntenvertegenwoordiger die tijdens de bijeenkomst aanwezig was, sloot zich aan bij dit advies en benadrukte het belang van keuze en een weloverwogen beslissing door de individuele personen, rekening houdend met alle beschikbare opties.

Het CHMP was het ermee eens dat de beslissing over de vraag of een operatie, met inbegrip van hysterectomie, de beste optie is, moet plaatsvinden op het niveau van de behandelend arts en de patiënt in een setting van weloverwogen besluitvorming. Het CHMP was ook van mening dat, mits zowel de professionele zorgverleners als de patiënten voldoende worden geïnformeerd over de voordelen en risico's van ulipristalacetaat 5 mg en andere beschikbare behandelopties, ulipristalacetaat 5 mg beschikbaar moet blijven voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen voor volwassen vrouwen die de menopauze nog niet hebben bereikt wanneer uteriene fibroïde embolisatie en/of chirurgische behandelopties niet geschikt zijn of hebben gefaald.

Om de risico's verder te beperken en de communicatie over de risico's in verband met ulipristalacetaat 5 mg te verbeteren, adviseerde het CHMP om de productinformatie bij te werken om aan te geven dat

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

in sommige gevallen van leverschade levertransplantatie noodzakelijk was. Het CHMP adviseerde ook om het voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en patiënten bij te werken om het bewustzijn over het risico op ernstige leverschade te vergroten en te benadrukken dat patiënten moeten worden geïnformeerd over de risico's en voordelen van beschikbare behandelopties, zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen.

Samenvatting van de nieuwe aanbevolen maatregelen

Wijzigingen in de productinformatie

Het CHMP was van mening dat wijzigingen in rubriek 4.1, 4.4 en 4.8 van de SPC noodzakelijk waren om het risico op ernstige leverschade in verband met het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg tot een minimum te beperken.

De indicatie werd beperkt tot de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vrouwen die de menopauze nog niet hebben bereikt, wanneer uteriene fibroïde embolisatie en/of chirurgische behandelopties niet geschikt zijn of hebben gefaald. De indicatie voor één behandelkuur voor preoperatieve behandeling werd geschrapt omdat ulipristalacetaat 5 mg bij deze indicatie niet langer mag worden gebruikt.

Daarnaast werden de rubriek over waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (rubriek 4.4 van de productinformatie) en de beschrijving van de bijwerking leverfalen in rubriek 4.8 gewijzigd om aan te geven dat in enkele gevallen van leverschade en leverfalen die voor ulipristalacetaat 5 mg waren gemeld, levertransplantatie noodzakelijk was.

De bijsluiter werd dienovereenkomstig gewijzigd.

Aanvullende risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouders moeten een risicomanagementsysteem hanteren dat wordt beschreven in een herzien risicobeheerplan waarin de volgende wijzigingen zijn aangebracht.

Het CHMP was van oordeel dat de bestaande gids voor artsen met betrekking tot het voorschrijven van het geneesmiddel dient te worden gewijzigd om de herziene indicatie weer te geven, om aan te geven dat in enkele gevallen van leverschade en leverfalen die voor ulipristalacetaat 5 mg waren gemeld, levertransplantatie noodzakelijk was en om te benadrukken dat de frequentie van leverfalen en risicofactoren voor patiënten onbekend zijn. Voorschrijvende artsen moeten patiënten ook informeren over de risico's en voordelen van de beschikbare behandelopties, zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen.

Ook werd geoordeeld dat de bestaande waarschuwingskaart voor patiënten dient te worden gewijzigd om te verduidelijken dat in een klein aantal gevallen levertransplantatie noodzakelijk was.

Rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en communicatieplan

Het Comité keurde de formulering goed van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC) om professionele zorgverleners (HCP's) te informeren over de uitkomst van deze beoordeling, waaronder de beperkte indicatie voor ulipristalacetaat, om achtergrondinformatie te verstrekken over het risico op ernstige leverschade en om HCP's te adviseren patiënten te informeren over mogelijke tekenen en symptomen van leverschade alsook over de risico's en voordelen van alle beschikbare alternatieven zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen. Het Comité stemde ook in met een communicatieplan.

Redenen voor het CHMP-advies en voor de verschillen ten opzichte van de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP hield rekening met de aanbeveling van het PRAC inzake ulipristalacetaat 5 mg en alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van ulipristalacetaat 5 mg verstrekte gegevens;
- het CHMP merkte op dat het causale verband tussen ulipristalacetaat 5 mg en het vijfde geval van ernstige leverschade die leidde tot levertransplantatie als waarschijnlijk/zeer waarschijnlijk beoordeeld werd, en erkende dat progressie in de ontwikkeling van leverfalen die leidt tot levertransplantatie, niet kon worden voorkomen, hoewel de risicobeperkende maatregelen die naar aanleiding van de eerdere verwijzingsprocedure krachtens artikel 20 overeengekomen werden, werden gevolgd;
- het CHMP was het ermee eens dat het risico op ernstige leverschade groter is dan de voordelen van ulipristalacetaat als één behandelkuur voor de preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en dat deze indicatie daarom in overleg met de vergunninghouders dient te worden geschrapt;
- Het CHMP was echter van mening dat de baten-risicoverhouding van ulipristalacetaat voor de indicatie voor intermitterende behandeling alleen gunstig blijft bij een subgroep van vrouwen met matige tot ernstige symptomen van uteriene fibromen die de menopauze nog niet hebben bereikt en voor wie uteriene fibroïde embolisatie en/of chirurgische behandelopties niet geschikt zijn of hebben gefaald, mits de patiënten en voorschrijvers door middel van de formulering in de productinformatie en voorlichtingsmateriaal voldoende over de risico's worden geïnformeerd om ervoor te zorgen dat weloverwogen beslissingen worden genomen, en mits daarnaast de naar aanleiding van de eerdere beoordeling reeds ingevoerde risicobeperkende maatregelen van kracht blijven;

is het CHMP daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten, gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die ulipristalacetaat 5 mg bevatten.