

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) godkändes först i alla EU/EES-länder den 23 februari 2012 via ett centraliserat förfarande. Sedan 2019 har generiska läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg godkänts via nationella förfaranden i flera EU-länder under olika produktnamn. Exponeringen efter godkännande för försäljning av ulipristalacetat 5 mg uppskattades till kumulativt 960 414 patienter fram till den 29 februari 2020.

Ulipristalacetat beviljades inledningsvis godkännande för försäljning i EU för preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder hos vilka behandlingens längden begränsades till 3 månader, till följd av avsaknad av långsiktiga säkerhetsdata för en tid längre än 3 månader. När långsiktiga data blev tillgängliga godkändes en andra indikation 2015 för medgivande av upprepade intermittenta behandlingar hos kvinnor som inte var inplanerade för operation.

I maj 2018 avslutade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) en granskning av nytta-riskförhållandet för Esmya enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, vilken inleddes på grund av rapportering av tre fall av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation. Under granskningen rapporterades ytterligare ett fall av akut leversvikt i samband med användningen av ulipristalacetat 5 mg. Till följd av granskningen, och baserat på alla tillgängliga data, rekommenderade PRAC en uppsättning åtgärder för att minimera den risk för allvarlig leverskada som är förknippad med ulipristalacetat 5 mg, inbegripet begränsning av indikationerna. PRAC:s rekommendation godkändes av kommittén för humanläkemedel (CHMP) i maj 2018. Ulipristalacetat är för närvarande godkänt i EU/EES vid följande indikationer:

- *en enstaka behandling* av preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder.
- intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder som är *olämpliga att operera*.

I december 2019 informerades EMA om ett nytt fall av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation efter exponering för ulipristalacetat (det femte kumulativa fallet).

Det rapporterade fallets allvarlighetsgrad, orsakssambandet mellan ulipristalacetat 5 mg och akut leversvikt, samt dess förekomst trots de genomförda riskminimeringsåtgärderna ansågs vara mycket problematiska och kräva ingående undersökning av inverkan på ulipristalacetats nytta-riskförhållande och närmare undersökning av effektiviteten av de genomförda riskminimeringsåtgärderna.

Den 5 mars 2020 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och begärde att myndigheten skulle bedöma de ovanstående farhågora och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för ulipristalacetat 5 mg och avge sitt yttrande om huruvida godkännandet för försäljning för ulipristalacetat 5 mg bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Europeiska kommissionen begärde att myndigheten skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga.

Efter att ha granskat de tillgängliga uppgifterna och särskilt det femte kumulativa fallet av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation rekommenderade PRAC den 12 mars 2020, som tillfällig åtgärd, ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg tills ett slutligt beslut kunde nås.

PRAC antog en rekommendation den 3 september 2020 om att återkalla godkännandet för försäljning av de berörda produkterna, vilken beaktades av CHMP i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Effekten av ulipristalacetat 5 mg vid behandling av symtom på uterina fibroider påvisades vid tiden för det första godkännandet för försäljning av Esmya. Den kliniska nyttan av den preoperativa behandlingen kan anses vara liten då den är begränsad till en enstaka behandling före operation och det finns andra kortsiktiga behandlingsalternativ. Nyttan av ulipristalacetat anses vara störst vid indikationen intermittent behandling, dvs. patienter som olämpliga att operera, då behandlingsalternativen för dessa patienter är begränsade. De som är olämpliga att operera kan till exempel vara kvinnor som av olika skäl utgör en kirurgisk risk, till exempel på grund av fetma, samverkande sjukdomar, behandling med vissa läkemedel eller vilja att bevara fertiliteten. Därför kan ulipristalacetat 5 mg ge kliniskt relevanta fördelar till kvinnor som är olämpliga att operera, vars hälsa och livskvalitet påverkas av symtomen på uterina fibroider, särskilt kraftig blödning.

Risken för läkemedelsinducerad leverskada (DILI) i samband med användning av ulipristalacetat 5 mg har noga granskats under den tidigare artikel 20-granskningen av Esmya. Som en följd av denna granskning sattes "leversvikt" in som en läkemedelsbiverkning och blev DILI en viktig identifierad risk för ulipristalacetat. Vidare begränsades de två godkända indikationerna och flera riskminimeringsåtgärder genomfördes. Dessutom ombads innehavaren av godkännande för försäljning av Esmya att utföra flera studier, däribland av mekanismen för ulipristalacetat-förknippad leverskada för att närmare beskriva denna risk. Dessa studier har dock inte bidragit till att ytterligare klargöra mekanismen för leverskada som förknippas med ulipristalacetat 5 mg, och baserat på de tillgängliga fynden anses det att hepatotoxiciteten i samband med ulipristalacetat är idiosynkratisk, vilket gör det svårt att identifiera mottagliga patienter som skulle löpa förhöjd risk.

Sedan den tidigare granskningen har Gedeon Richter noterat att det registrerats en signifikant minskning av patientexponeringen för Esmya (över 50 procent). Mellan den 1 mars 2018 och 29 februari 2020 inkom 476 nya fall inom SMO (allvarliga och icke-allvarliga händelser) för leversjukdomar, varav 97 fall var allvarliga, och där 7 fall innehöll tillräcklig/delvis tillräcklig information för orsaksbedömning, däribland ett fall av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation (det femte kumulativa fallet). För detta fall fastställdes inga störande faktorer, och andra rimliga etiologier uteslöts. Följaktligen ansågs det sannolikt/högst sannolikt att det finns ett orsakssamband mellan ulipristalacetat och akut hepatit som leder till akut leversvikt och levertransplantation, dvs. med en avsevärt högre visshetsgrad.

Det noterades även att en progression i utvecklingen av leversvikt som kräver levertransplantation inte kunde förebyggas. Detta fall bekräftar därför att rekommendationerna för leverövervakning, såsom anges i produktinformationen till följd av den tidigare hänskjutningen, inte kunde förebygga allvarlig leverskada som kräver levertransplantation hos alla patienter.

Inom ramen för denna granskning fick innehavarna av godkännande för försäljning diskutera behovet och genomförbarheten av eventuella ytterligare riskminimeringsåtgärder för att ytterligare reducera risken för allvarlig levertoxicitet, inräknat ändringar av produktinformationen, liksom förslag för att övervaka deras effektivitet.

För att ytterligare minimera risken har innehavaren av godkännande för försäljning av originalprodukten Esmya föreslagit att indikationen för preoperativ behandling dras tillbaka och att den preoperativa behandlingen kan ersättas av användning av en GnRH-agonist för kortvarig användning. Såsom påpekats av vissa experter som rådfrågades inom ramen för denna granskning förefaller inte minskningen av mängden fibroider genom ulipristalacetat 5 mg vara särskilt stor, varför användningen av denna produkt i den preoperativa miljön inte har någon stor inverkan på hur framgångsrik operationen är. De flesta experter noterade även att det finns alternativ till denna indikation under det preoperativa stadiet. Med tanke på ovanstående och med beaktande av risken för allvarlig leverskada som kräver levertransplantation med ulipristalacetat 5 mg anses nytta-

riskförhållandet för ulipristalacetat 5 mg vid preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider vara ogynnsamt för denna indikation. Indikationen bör därför tas bort.

För att ytterligare minimera risken föreslog innehavaren av godkännande för försäljning av Esmya dessutom en begränsning av målpopulationen för den intermittenta indikationen till patienter *som är olämpliga för hysterektomi*. Farhågor väcktes dock om definitionen av denna undergrupp av patienter. Av diskussionerna i den expertgrupp som deltog i denna granskning framgick det att den föreslagna beskrivningen/definitionen av denna undergrupp av patienter verkar vara mycket bred (till exempel kvinnor med tydliga medicinska kontraindikationer för operation, kvinnor hos vilka andra behandlingsval har misslyckats, kvinnor som vill bevara sin fertilitet samt kvinnor som inte är villiga att genomgå operation). Beroende på hur man i klinisk praxis tolkar "patienter som inte är villiga att genomgå operation" eller "patienter som är olämpliga för operation/hysterektomi" kan denna indikation avse många patienter och därigenom göra begränsningen av indikationen till "olämpliga för operation/hysterektomi" svag som riskminimeringsåtgärd. Experterna fann även att det för närvarande saknas data om nyttan med ulipristalacetat 5 mg bortom symtomlindring, dvs. långsiktigt undvikande av operation/hysterektomi.

De experter som rådfrågades under granskningen rekommenderade att nyttan och riskerna med ulipristalacetat tillräckligt bör förmedlas till patienterna – särskilt risken för leverskada – och betonade vikten av att beakta denna nytta och dessa risker mot bakgrund av nyttan och riskerna med alla övriga tillgängliga alternativ. PRAC beaktade experternas intryck att kirurgiska behandlingsalternativ till behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider inte är utan risk. PRAC fann att det dock är svårt att göra en rättvisande jämförelse mellan kirurgisk behandling och medicinering då dessa skulle behöva innefatta olika typer av kort- och långsiktiga effekter på hälsan från båda behandlingarna, helst baserat på jämförande studier. Kirurgisk behandling kan leda till omedelbar läkning men kan i sällsynta fall medföra en risk för kort- eller långvariga följdtilstånd, medan läkemedelsbehandlingar främst leder till symtomlindring men i sällsynta fall även till allvarliga biverkningar. Gedeon Richter, innehavaren av godkännande för försäljning av Esmya, bekräftade att genomförbarheten av att säkerställa att alla patienter har samma möjlighet att fatta tillräckligt välgrundade beslut, inbegripet lämpligt informationsutbyte från den behandlande läkaren avseende behandlingsalternativens risker och deras relevanta följder, bör övervägas, och att användning av de tillgängliga verktygen och kommunikationskanalerna har medfört att betydande begränsningar kunnat fastställas.

PRAC fann att de föreslagna ändringarna av indikationerna (dvs. borttagning av den preoperativa indikationen och begränsning av den intermittenta indikationen till *olämpliga för operation/hysterektomi*) kan minska antalet exponerade patienter för ulipristalacetat 5 mg ytterligare. Men som bekräftas av innehavaren av godkännande för försäljning av Esmya, kan inte den patientgrupp som är lämplig för behandlingen vara vetenskapligt väl definierad, vilket skulle göra beslutet att inleda behandling med ulipristalacetat 5 mg tämligen subjektivt. Med beaktande av riskens idiosynkratiska typ och svårigheten att förutse dess uppträdande (till exempel genom att identifiera relevanta riskfaktorer) fann PRAC att risken för allvarlig leverskada inte skulle vara tillräckligt sänkt hos dem som ändå skulle exponeras. De anlitade experterna kunde heller inte identifiera en population där risken kunde förutses och därigenom förebyggas. PRAC fann det även mindre genomförbart att säkerställa att tillräcklig information tillgängliggörs för alla patienter för ett välgrundat beslut och fann att inga ytterligare riskminimeringsåtgärder kunde genomföras som skulle förebygga risken för allvarlig leverskada. Med tanke på ovanstående fann PRAC att nytta-riskförhållandet för ulipristalacetat 5 mg var ogynnsamt som intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider.

Med beaktande av allvarlighetsgraden och den idiosynkratiska typen av risken för allvarlig leverskada, uppträdandet av leversvikt trots de genomförda riskminimeringsåtgärderna, misslyckandet med att såväl identifiera ytterligare riskminimeringsåtgärder för att förebygga och minska risken som en

subpopulation där nytta-riskförhållandet för ulipristal 5 mg kan vara positivt, fann PRAC att denna risk är större än nyttan av ulipristalacetat 5 mg vid samtliga indikationer. Eftersom inga villkor, om de uppfylls i framtiden, skulle visa på ett positivt nytta-riskförhållandet för dessa produkter, rekommenderade PRAC återkallande av godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av utvärdering av data från farmakovigilansverksamhet, för läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg.
- PRAC granskade informationen som var tillgänglig för kommittén om ulipristalacetat 5 mg och om risken för allvarlig leverskada, inbegripet data som innehavaren av godkännandet för försäljning av ulipristalacetat 5 mg tillhandahållit skriftligen och vid muntliga förklaringar, samt resultatet av samrådet med ad hoc-expertgruppen som sammanträdde inom ramen för detta förfarande.
- PRAC granskade samtliga rapporterade fall av allvarlig leverskada hos kvinnor som behandlats med ulipristalacetat 5 mg för behandling av symtom på uterina fibroider, däribland ett nyrapporterat fall av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation (det femte kumulativa fallet) trots att de riskminimeringsåtgärder som avtalats till följd av den tidigare hänskjutningen enligt artikel 20 iakttagits. PRAC fann att orsakssambandet mellan ulipristalacetat 5 mg och allvarlig leverskada var sannolikt/högst sannolikt och noterade att en progression i utvecklingen av leversvikt som kräver levertransplantation inte kunde förebyggas.
- PRAC diskuterade ytterligare riskminimeringsförslag och kunde inte identifiera några ytterligare åtgärder som skulle säkerställa en effektiv minimering av risken till en godtagbar nivå. Med beaktande av riskens allvarlighetsgrad och dess idiosynkratiska typ fann PRAC att denna risk är större än nyttan av ulipristalacetat 5 mg vid behandling av symtom på uterina fibroider. Ingen undergrupp av patienter där nyttan av ulipristalacetat 5 mg är större än risken kunde identifieras.
- Vidare kunde inte PRAC identifiera något villkor som om det uppfylls skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg.

Kommittén finner följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg för behandling av symtom på uterina fibroider inte är gynnsamt och rekommenderar, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, återkallande av godkännandena för försäljning av alla läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg.

Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation

CHMP beaktade PRAC:s rekommendation och den ytterligare information som lämnades av innehavarna av godkännande för försäljning samt resultatet av samrådet med ad hoc-expertgruppen som sammanträdde inom ramen för detta förfarande. Baserat på dessa data delade CHMP inte PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Avvikelser från PRAC:s rekommendation samt den vetenskapliga grunden för CHMP:s uppfattning

Säkerhetsaspekter

Risken för allvarlig leverskada med ulipristalacetat 5 mg bedömdes inom ramen för artikel 20-granskningen av Esmya under 2018, och PRAC och CHMP fann att produkten kan medföra en risk för allvarlig leverskada. Samtidigt som orsakssambandet förblev osäkert konstaterade PRAC och CHMP de mycket allvarliga följderna av de rapporterade fallen av leverskada. En uppsättning riskminimeringsåtgärder genomfördes därför för Esmya, däribland en begränsning av indikationen, införande av en kontraindikation för patienter med underliggande leversjukdomar, en rekommendation om att utföra leverfunktionstester före och under behandling samt införande av utbildningsmaterial, såsom ett patientkort i varje förpackning med ulipristalacetat 5 mg för att på lämpligt sätt informera patienterna om de möjliga riskerna för leverskada. I och med att risken tydligt förmedlats till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal förväntades det att om fler fall av allvarlig leverskada som kräver levertransplantation hade inträffat, så skulle de redan ha rapporterats.

En utvärdering av effektiviteten av de riskminimeringsåtgärder som vidtogs 2018 visade att begränsningen av populationen genom att begränsa de två indikationerna hade lett till en stor minskning av antalet behandlade patienter till omkring 25–30 procent av andelen patienter före hänskjutningen enligt artikel 20 under 2018. CHMP noterade att rapporteringsfrekvensen förblev densamma för allvarlig leverskada som kräver levertransplantation på 0,52/100 000, baserat på 4/765 000 patienter som exponerats för ulipristalacetat 5 mg före den tidigare hänskjutningen enligt artikel 20 och 0,51/100 000, baserat på 1/194 614 patienter som hade exponerats för ulipristalacetat 5 mg sedan den tidigare hänskjutningen enligt artikel 20. Det noterades även att dessa incidenser överensstämmer med en konservativ bakgrundsincidens av dödsfall/levertransplantation på 0,55 fall per 100 000 invånare såsom beskrevs av Ibáñez 2002¹.

CHMP noterade även att resultaten hos ett begränsat antal patienter med förhöjda resultat av leverfunktionstester under användning av ulipristalacetat 5 mg visade att leverfunktionstestets (LFT) förhöjda värden förbättrades eller normaliserades efter utsättning av ulipristal. Även om dessa data är begränsade tyder de på att utförandet av leverfunktionstester är till nytta för att förebygga progressionen av leverskada. CHMP bekräftade dock att det femte fallet av allvarlig leverskada som rapporterades i december 2019 hade ett sannolikt/högst sannolikt orsakssamband med ulipristalacetat 5 mg, och att detta fall inträffade trots de insatta riskminimeringsåtgärderna samt att en progression i utvecklingen av leversvikt som kräver levertransplantation inte kunde förebyggas.

Effektaspekter

- Preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider

Vid slutet av en behandlingsomgång (3 månader) rapporterades amenorré hos 73,4 procent respektive 75,3 procent av patienterna i två olika fas III-prövningar, och fibroidvolymens medianvärde minskade med 21,2 procent respektive 35,6 procent jämfört med utgångsvärdet.

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.

Den minskade myomstorleken, som kan underlätta operation, liksom minskningen av blodförlust och anemi, som ska förbättra patientens allmänna hälsotillstånd, anses vara av klinisk relevans. Den preoperativa behandlingens kliniska nytta anses dock vara begränsad, och det finns ett annat kortsiktigt preoperativt behandlingsalternativ, dvs. en GnRH-agonist.

- Intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider

Vid slutet av den fjärde behandlingsomgången, motsvarande cirka två års behandling (4 omgångar på 3 månader med upprepade behandlingsomgångar som startar under den första veckan av den andra menstruationen efter slutförandet av den föregående behandlingsomgången), rapporterade 69,6 procent av patienterna amenorré och medianvärdet för minskningen av myomens volym från utgångsvärdet låg på 71,8 procent i en fas III-prövning.

Nytan av ulipristalacetat 5 mg anses vara störst vid indikationen intermittent behandling, dvs. för patienter vars hälsa och livskvalitet påverkas av symtomen på uterina fibroider, särskilt kraftig blödning, men som är olämpliga att operera, då det saknas andra uppenbara medicineringsalternativ för dessa patienter som har behov av längre behandling. Olämpliga att operera kan till exempel vara kvinnor som av olika skäl utgör en kirurgisk risk, till exempel på grund av fetma, kvinnor som löper ökad risk för ventrombos, har samtidiga sjukdomar eller som får samtidiga läkemedelsbehandlingar. Operation kan även vara olämpligt för kvinnor som vill bevara möjligheten att bli gravid.

Nytta-riskförhållande

CHMP noterade att det femte fallet av allvarlig leverskada som rapporterades med ulipristalacetat 5 mg har ett sannolikt/högst sannolikt orsakssamband med ulipristalacetat 5 mg. Kommittén bekräftade också att detta fall inträffade trots de insatta riskminimeringsåtgärderna och att en progression i utvecklingen av leversvikt som kräver levertransplantation inte kunde förebyggas. CHMP noterade dock att incidensen av allvarlig leverskada som kräver levertransplantation med ulipristalacetat 5 mg överensstämmer med en konservativ bakgrundsincidens av dödsfall/levertransplantation.

Vidare beaktade CHMP förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning av Esmya att dra tillbaka indikationen för preoperativ behandling för att begränsa exponeringen för ulipristalacetat och därigenom minimera risken ytterligare. Indikationen för en enda omgång av preoperativ behandling speglar en situation där operation är inplanerad; dock anses minskning av myomstorleken liksom en minskad blodförlust och anemi vara av klinisk betydelse. CHMP noterade dock att vissa experter som rådfrågades inom ramen för denna granskning hade påpekat att minskningen av mängden fibroider genom ulipristalacetat 5 mg inte verkar vara särskilt stor, varför användningen av denna produkt i den preoperativa miljön saknade större inverkan på hur framgångsrik operationen är. CHMP noterade även att experterna hade betonat att det finns alternativ till denna indikation under det preoperativa stadiet. Med tanke på ovanstående och med beaktande av risken för allvarlig leverskada som kräver levertransplantation med ulipristalacetat 5 mg, instämde CHMP i PRAC:s uppfattning att ulipristalacetat 5 mg inte längre bör användas som preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider, varför indikationen bör tas bort.

CHMP noterade att PRAC även ansåg att nytta-riskförhållandet för ulipristalacetat 5 mg var negativt som intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider. Emellertid ansåg CHMP att nytan av ulipristalacetat 5 mg vid indikationen intermittent behandling förblir relevant för en undergrupp av kvinnor med medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider när embolisering av uterina fibroider och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats, då behandlingsalternativen för dessa patienter är mycket begränsade.

De anlitade experterna under mötet av en ad hoc-expertgrupp (AHEG) enades om att det, när ulipristalacetat 5 mg övervägs som intermittent behandling, är mycket viktigt att beakta riskerna med

alternativen (hysterektomi och de mindre invasiva alternativa kirurgiska behandlingarna, såsom abdominal myomektomi eller intraoperativ omvandling till hysterektomi). En viktig aspekt att ta hänsyn till är att alla kirurgiska alternativ har sina egna risker. Till exempel varierar dödligheten efter hysterektomi från 1 av 500 till 1 av 3 000; medan större komplikationer såsom blödningar och tarmperforering uppträder med en frekvens på 1 av 100. Återkomst av fibroider efter myomektomi är vanligt förekommande och ytterligare behandling kan behövas (American college of Obstetricians and gynaecologists 2008). Abdominal myomektomi medför även betydande risker för fertiliteten, däribland en 3 till 4 procent stor risk för intraoperativ omvandling till hysterektomi och frekvent utveckling av postoperativa intrauterina sammanväxningar. Frekvenserna av större komplikationer efter embolisering liknar dem efter operation, förutom att embolisering är förknippad med högre risk för mindre komplikationer och för ytterligare kirurgiska ingrepp (vanligtvis hysterektomi)².

Expertgruppen angav att det också är viktigt att ta hänsyn till den patientpopulation som inte är villig att genomgå operation, såsom yngre patienter för vilka en nekad hysterektomi skulle bevara möjligheten att bli gravid. I detta sammanhang betonade de flesta av de anlitade experterna inom ramen för ad hoc-expertgruppens möte att ulipristalacetat 5 mg måste kvarstå som ett alternativ till intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider.

Det noterades även att experterna hade betonat vikten av en utförlig analys av riskerna och en noggrann granskning av det enskilda fallet innan ett eventuellt beslut om behandling fattas och att rådgivning av patienter bör vara centralt i beslutsfattandet. Den patientrepresentant som närvarade vid mötet delade denna uppfattning, och betonade att enskilda personer måste tillåtas att välja och fatta välgrundade beslut på grundval av alla tillgängliga alternativ.

CHMP enades om att beslutet om huruvida operation är det bästa alternativet, inräknat hysterektomi, bör fattas av den behandlande läkaren tillsammans med patienten i form av ett välgrundat beslut. Under förutsättning att nyttan och riskerna med ulipristalacetat 5 mg och övriga tillgängliga alternativ har förmedlats tillräckligt till både hälso- och sjukvårdspersonalen och patienterna, ansåg CHMP även att ulipristalacetat 5 mg bör fortsätta finnas tillgängligt för intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor som inte uppnått menopausen när embolisering av uterina fibroider och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats.

För att ytterligare minimera riskerna och förbättra kommunikationen om de risker som förknippas med ulipristalacetat 5 mg rekommenderade CHMP att produktinformationen uppdateras i överensstämmelse med att levertransplantation varit nödvändigt vid vissa fall av leverskada. CHMP rekommenderade även att utbildningsmaterialet bör uppdateras för både förskrivare och patienter för att öka medvetenheten om risken för allvarlig leverskada och betona nödvändigheten av rådgivning till patienter om risken och nyttan med tillgängliga behandlingsalternativ för att låta dem fatta välgrundade beslut.

Sammanfattning av de nya rekommenderade åtgärderna

Ändringar i produktinformationen

CHMP fann att ändringar var nödvändiga i avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8 i produktresumén för att minimera den risk för allvarlig leverskada som är förknippad med användningen av ulipristalacetat 5 mg.

Indikationen begränsades till intermittent behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor som inte har uppnått menopausen, när embolisering av uterina fibroider och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats. Indikationen för en

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

enstaka omgång av preoperativ behandling togs bort eftersom ulipristalacetat 5 mg inte längre bör användas vid denna indikation.

Dessutom ändrades avsnittet varningar och försiktighet i produktinformationen (avsnitt 4.4) liksom beskrivningen av biverkningen leversvikt i avsnitt 4.8 för att återge att vissa fall av leverskada och leversvikt som rapporteras med ulipristalacetat 5 mg har krävt levertransplantation.

Bipacksedeln ändrades i enlighet med detta.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännande för försäljning ska sköta ett riskhanteringssystem som beskrivs i en reviderad riskhanteringsplan med följande ändringar.

CHMP fann att den befintliga läkarvägledningen för förskrivning bör ändras i överensstämmelse med den reviderade indikationen, att vissa fall av leverskada och leversvikt som rapporteras med ulipristalacetat 5 mg har krävt levertransplantation och för att understryka att frekvensen av leversvikt och patientriskfaktorer är okända. Förskrivarna bör även ge patienterna råd om risken och nyttan med befintliga behandlingsalternativ för att låta dem fatta välgrundade beslut.

Det ansågs även nödvändigt att ändra det befintliga patientvarningskortet för att tydliggöra att levertransplantation krävts i ett litet antal fall.

Direktadresserat informationsbrev och kommunikationsplan

Kommittén antog ordalydelsen för ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev), för att informera hälso- och sjukvårdspersonalen om resultatet av denna granskning, inbegripet den begränsade indikationen för ulipristalacetat, tillhandahålla bakgrundsinformation om risken för allvarlig leverskada, samt för att rekommendera hälso- och sjukvårdspersonalen att informera patienterna om eventuella tecken och symtom på leverskada liksom risken och nyttan med alla befintliga behandlingsalternativ för att låta dem fatta välgrundade beslut. Kommittén enades även om en kommunikationsplan.

Skäl till CHMP:s yttrande och till skillnaderna i förhållande till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- CHMP beaktade PRAC:s rekommendation om ulipristalacetat 5 mg och alla de data som tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning av ulipristalacetat 5 mg.
- CHMP noterade att orsakssambandet mellan ulipristalacetat 5 mg och det femte fallet av allvarlig leverskada som krävde levertransplantation har bedömts vara sannolikt/högst sannolikt, och bekräftade att en progression i utvecklingen av leversvikt som kräver levertransplantation inte kunde förebyggas trots att de riskminimeringsåtgärder som avtalats till följd av den tidigare hänskjutningen enligt artikel 20 iakttogs.
- CHMP enades om att risken för allvarlig leverskada är större än nyttan av ulipristalacetat som en enda omgång av preoperativ behandling av medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider hos vuxna kvinnor i barnafödande ålder, varför indikationen bör tas bort efter avtal med innehavaren av godkännande för försäljning.
- CHMP ansåg dock att nytta-riskförhållandet för ulipristalacetat vid indikationen intermittent behandling endast anses vara fortsatt gynnsamt i en undergrupp av kvinnor med medelsvåra till svåra symtom på uterina fibroider som inte har uppnått menopausen och hos vilka embolisering av uterina fibroider och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats,

förutsatt att risken tillräckligt förmedlas till patienter och förskrivare genom ordalydelsen i produktinformationen och utbildningsmaterialet för att säkerställa välgrundade behandlingsbeslut utöver de riskminimeringsåtgärder som redan genomförts till följd av den tidigare granskningen.

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg är fortsatt gynnsamt med beaktande av ovan beskrivna ändringar i produktinformationen och ytterligare riskminimeringsåtgärder.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande ulipristalacetat 5 mg.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning