

Viðauki II
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Ulipristal acetate 5mg (Esmya) fékk fyrst leyfi í öllum aðildarríkjum ESB/EES þann 23. febrúar 2012 í gegnum miðlægt ferli. Frá árinu 2019 hafa samheitalyf með 5 mg af ulipristal asetat hlotið heimild í gegnum landsbundin ferli í nokkrum aðildarríkjum ESB og bera ýmis viðskiptaheiti. Útsetning fyrir ulipristal asetati 5 mg eftir markaðssetningu var metin vera 960.414 sjúklingar, þ.e. til 29. febrúar 2020.

Ulipristal asetat hlaut upphaflega ESB-markaðsleyfi til meðferðar fyrir aðgerð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum á barneignaraldri, en meðferðartíminn var takmarkaður við 3 mánuði vegna vöntunar á öryggisupplýsingum sem náðu yfir lengri tíma en 3 mánuði. Þegar langtímaupplýsingar urðu fáanlegar var önnur ábending samþykkt árið 2015 til að leyfa endurteknar, ósamfelldar meðferðarlotur í konum sem áttu ekki að fara í skurðaðgerð.

Í maí 2018 lauk PRAC endurskoðun á jafnvægi áhættu/ávinningss Esmya samkvæmt grein 20 í reglugerð (EB) nr. 726/2004 sem gerð var vegna tilkynningar á þremur tilfellum alvarlegra lifrarskemmda sem leiddu til lifrarígræðslu. Í endurskoðun málsins var eitt tilfelli til viðbótar tilkynnt um bráða lifrabilun sem tengdist notkun ulipristal asetat 5mg. Með tilliti til niðurstaðna endurskoðunarinnar og allra tiltækra gagna mældi Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) fyrir um ákveðnar varnaðarráðstafanir til að lágmarka hættu á alvarlegum lifrarskemmdum vegna ulipristal asetat 5mg, þar á meðal takmarkanir á ávísunum. Fyrirmæli Nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) voru móttækin af Mannalyfjastofnun í maí 2018. Ulipristal asetat er sem stendur samþykkt í ESB/EEE í eftirfarandi tilfellum:

- *Til einnar meðferðarlotu fyrir aðgerð vegna meðalmikilla til alvarlegra einkenna bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum á barneignaraldri.*
- Ósamfelld meðferð meðalmikilla til alvarlegra einkenna bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum á barneignaraldri og sem eru *ekki gjaldgengar til skurðaðgerðar.*

Í desember 2019 var Lyfjastofnun Evrópu gert kunnugt um nýtt tilfelli alvarlegs lifrarskaða sem leiddi til lifrarígræðslu eftir útsetningu fyrir ulipristal asetat (fimmta tilfellið frá byrjun).

Alvarleiki tilfellisins sem tilkynnt var um, orsakasamband ulipristal asetat 5 mg og bráðrar lifrabilunar, en einnig tilkoma hennar þrátt fyrir að ráðstafanir um lágmarkun áhættu hafi verið gerðar, voru talin alvarlegt áhyggjuefni og leiddu til ítarlegrar rannsóknar á áhrifum sambands á milli ávinningss og áhættu vegna ulipristal asetats og frekari íhugunar á skilvirkni þeirra ráðstafana sem gerðar voru til að lágmarka áhættu.

Þann 5. mars 2020 setti framkvæmdastjórn Evrópusambandsins á fót ferli sbr. 31. grein tilskipunar nr. 2001/83/EB og bað Lyfjastofnun að meta ofangreind áhyggjuefni og áhrif þeirra á samband á milli ávinningss og áhættu ulipristal asetats 5 mg, og veita skoðun sína á því hvort viðhalda skyldi, breyta, skjóta fresti á eða afturkalla markaðsleyfi ulipristal asetats 5 mg. Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins bað Lyfjastofnun einnig um að greina frá skoðun sinni á því hvort bráðabirgðaráðstafanir reyndust nauðsynlegar.

Þann 12. mars 2020, eftir endurskoðun tiltækra gagna, og sér í lagi fimmta tilfellisins í röð þar sem um ræddi alvarlegar lifrarskemmdir sem leiddu til lifrarígræðslu, mælti nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) með þeirri tímabundnu ráðstöfun að bíða með markaðsleyfi lyfja sem innihéldu ulipristal asetats 5 mg þar til endanlegri ákvörðun var náð.

Þann 3. September 2020 gaf Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) fyrirmæli um að afturkalla markaðsleyfi viðkomandi lyfja, en fyrirmælin voru tekin til athugunar af Mannalyfjastofnun í samræmi við grein 107k í tilskipun nr. 2001/83/EB.

Samantekt á vísindalegu mati áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar (PRAC)

Sýnt var fram á verkun ulipristal asetats 5 mg við meðferð einkenna vegna bandvefsvaxtar þegar upprunalegt markaðsleyfi Esmya var gefið út. Klínískur ávinningur meðferðar fyrir skurðaðgerð gæti reynst takmarkaður þar sem hann takmarkast við eina meðferð fyrir skurðaðgerð og hægt er að grípa til annarra skambundinna meðferðarkosta. Ávinningur ulipristal asetats er talinn vera sem mestur við ósamfellda meðferð, þ.e. hjá sjúklingum sem eru ekki gjaldgengir í skurðaðgerð þar sem meðferðarkostir þeirra eru takmarkaðir. Þeir sjúklingar sem eru ekki gjaldgengir í skurðaðgerð gætu t.d. verið konur sem eru í áhættuhópi vegna skurðaðgerðar af ýmsum ástæðum, svo sem vegna offitu, samhliða sjúkdóms, meðferðar með ákveðnum lyfjum eða sem vilja viðhalda frjósemi. Þess vegna gæti ulipristal asetat 5 mg haft klínískan ávinning fyrir konur sem eru ekki gjaldgengar í skurðaðgerð, en sem verða fyrir skerðingu á heilsu og lífsgæði vegna einkenna bandvefsvaxtar í legi, sér í lagi mikilla blæðinga.

Hættan á lifrarskemmdum vegna lyfjatöku sem tengist ulipristal asetati 5 mg hefur verið grandskoðuð í fyrri endurskoðun Esmya í ljósi 20. greinar. Samkvæmt niðurstöðu endurskoðunarinnar var „lifrabilun“ dæmd vera aukaverkun og lifrarskemmdir vegna lyfjatöku sem stór, viðurkennd áhætta ulipristal asetats, og báðir notkunarmátarnir voru takmarkaðir og nokkrar ráðstafanir til að takmarka áhættu voru gerðar. Þess að auki var markaðsleyfishafi Esmya beðinn um að framkvæma nokkrar rannsóknir, þar á meðal á áhrifabætti ulipristal asetats í lifrarskemmdum til að greina áhættuna enn frekar. Þessar rannsóknir hafa þó ekki leitt í ljós tilkomuferli lifrarskemmda í tengslum við ulipristal asetat 5 mg og samkvæmt tiltækum staðreyndum er talið að lifrareitrun sem tengist ulipristal asetati sé af sérkennilegu eðli og gerir auðkenningu þeirra sjúklinga sem eru í enn meiri áhættu erfiða.

Frá fyrri endurskoðun greindi Gedeon Richter frá því að útsetning sjúklinga fyrir Esmya hefði minnkað marktækt (um rúmlega 50%). Frá 1. mars 2018 til 29. Febrúar 2020 voru 476 ný tilfelli móttækin með lifrarskerðingu sem grundvallaðist á stöðluðum MedDRA fyrirspurnum (SMQ) (alvarleg og óalvarleg tilfelli), en af þessum sjúklingum voru 97 tilfelli alvarleg og 7 höfðu nægar upplýsingar/nægar upplýsingar að hluta til að gera orsakamat, en þar af var eitt tilfelli um alvarlegar lifrarskemmdir sem leiddu til lifrarígræðslu (fimm tilfellið allt í allt). Engir truflandi þættir greindust og aðrar hugsanlegar orsakir voru útilokaðir. Af því leiðir að orsakasamband á milli ulipristal asetats og bráðrar lifrabólgu sem leiddu til bráðrar lifrabilunar og lifrarígræðslu var talið líklegt/mjög líklegt, þ.e. með mun hærra vissugildi.

Einnig var greint frá því að ekki var hægt að fyrirbyggja aukningu á þróun lifrabilunar sem leiddu til lifrarígræðslu. Þetta tilfelli staðfestir þar með að fyrirmæli um eftirlit með lifur eins og greint er frá í lyfjaupplýsingum auk fyrri tilvísunar gátu ekki komið í veg fyrir alvarlegan lifrarskaða og leiddu til lifrarígræðslu í öllum sjúklingum.

Í ljósi þessarar endurskoðunar voru markaðsleyfishafar beðnir um að ræða nauðsyn og hagkvæmni frekari ráðstafana til að lágmarka áhættu og minnka áhættu á alvarlegri lifrareitrun, þar á meðal breytingum á upplýsingum og tillögur til að fylgjast með skilvirkni þeirra.

Til að lágmarka áhættuna enn frekar hefur markaðsleyfishafi upprunalyfsins Esmya boðist til þess að fjarlægja fyrirmæli um meðferð fyrir aðgerð, og gefa til kynna að hægt sé að nota leysipátt gulbúskveikju í skamman tíma í stað meðferðar fyrir skurðaðgerð. Eins og ýmsir sérfræðingar greindu frá í ljósi þessarar endurskoðunar var minnkun bandvefsvaxtar vegna verkunar ulipristal asetats 5 mg ekki talin vera mjög mikil og notkun lyfsins til meðferðar fyrir skurðaðgerð hefur ekki djúpstæð áhrif á velgengni skurðaðgerðarinnar. Einnig tóku flestir sérfræðingarnir það fram að hægt sé að grípa til annarrar meðferðar fyrir skurðaðgerð. Í ljósi ofangreindra atriða og með hliðsjón af hættu á alvarlegum lifrarskaða sem leiðir til lifrarígræðslu vegna ulipristal asetats 5 mg, er samband ávinnings

og áhættu ulipristal asetats 5 mg til meðferðar fyrir skurðaðgerð vegna meðalmikils til alvarlegs bandvefsvaxtar í legi talið óhagstætt fyrir þessa ábendingu og hún skuli því vera fjarlægð.

Til að lágmarka áhættuna enn frekar lagði markaðsleyfishafi Esmya einnig til að takmarka markhóp samfelldrar meðferðar við sjúklinga *sem ekki eru gjaldgengir til legnáms*. Áhyggjur vöknudu samt sem áður hvað varðar skilgreiningu þessa undirhóps sjúklinga. Samræður við sérfræðihóp þann sem kom við sögu við endurskoðun þessa leiddu í ljós að tillögð lýsing/skilgreining á þessum undirhópi sjúklinga reynist mjög víðtæk (t.d. Konur með sannaðar frábendingar frá skurðaðgerð, konur sem aðrir meðferðarkostir virkuðu ekki fyrir, konur sem vilja viðhalda frjósemi og konur sem vildu ekki fara í skurðaðgerð). Í samræmi við túlkun klínískra starfsvenja „sjúklinga sem vildu ekki fara í skurðaðgerð“ eða „sjúklinga sem skurðaðgerð/legnám hentaði ekki fyrir“ gæti þessi ábending átt við um marga sjúklinga og takmörkun ábendingarinnar við „ekki gjaldgeng til skurðaðgerðar/legnáms“ gæti ekki nægt sem ráðstöfun til að lágmarka áhættu. Sérfræðingar viðurkenndu einnig að upplýsingum um ávinning ulipristal asetats 5 mg til langtíma, fyrir utan að draga úr einkennum, þ.e. að sneiða hjá skurðaðgerð/legnámi, sé ábótavant sem stendur.

Sérfræðingarnir sem leitað var til við endurskoðun mældu með því að sjúklingum sé greint nægilega frá ávinningi og áhættu ulipristal asetats, og þá sér í lagi áhættunni á lifrarskaða, og að áhersla sé lögð á mikilvægi þess að bera ávinning og áhættu saman við ávinning og áhættu allra annarra tiltækra meðferðarkosta. Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) taldi að athugasemdir sérfræðinganna um að aðrar meðferðir í ljósi skurðaðgerðar til að meðhöndla meðalmikil til alvarleg einkenni bandvefsvaxtar í legi séu ekki áhættulausar. Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) taldi að heiðarlegur samanburður á skurðaðgerð og lyfjameðferð væri áskorun þar sem hann þyrfti að fela í sér mismunandi tegundir skamm- og langtímaáhrifa á heilsu hvorrar lausnar, og þá helst samkvæmt niðurstöðum samanburðarrannsókna. Skurðaðgerð getur leitt til tafarlauss bata, en getur í örfáum tilfellum skapað áhættu á skamm- eða langvinnum afleiðingum, en lyfjameðferðir munu aftur á móti draga úr einkennum, og geta í örfáum tilfellum leitt til alvarlegra aukaverkana. Markaðsleyfishafi Esmya, Gedeon Richter, viðurkenndi einnig að íhuga þyrfti geranleika þess að tryggja að allir sjúklingar fái jafngilt tækifæri til að taka hæfilega upplýsta ákvörðun, og fái þar á meðal viðeigandi upplýsingar frá meðferðarlækni hvað varðar áhættu meðferðarkosta og afleiðingar þeirra, og að með þeim verkfærum og samskiptaleiðum sem í boði væru væri hægt að auðkenna marktækar takmarkanir.

Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) hafði þá skoðun að þær breytingar á ábendingum sem lagðar voru til (þ.e. brottnám ábendingar um meðferð fyrir skurðaðgerð og takmörkun ósamfelldrar meðferðar við „*ekki gjaldgeng til skurðaðgerðar/legnáms*“) gætu minnkað fjölda sjúklinga sem útsettir eru fyrir ulipristal asetati 5 mg enn frekar. Eins og markaðsleyfishafi Esmya greindi frá, er ekki hægt að skilgreina skýran sjúklingahóp sem meðferðin hentar vísindalega, og ákvörðunin um meðferð með ulipristal asetati 5 mg því fremur huglæg. Í ljósi sérkennilegs eðlis áhættu og erfiðleikanna við að álykta tilkomu tilfella (t.d. með því að auðkenna viðkomandi áhættuþætti), áleit Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) svo að áhætta á alvarlegum lifrarskaða myndi ekki minnka nægilega hjá sjúklingum sem væru útsettir fyrir lyfinu. Sérfræðingar þeir sem leitað var til gátu ekki auðkennt markhóp sem hægt að sjá áhættuna fyrir og fyrirbyggja hana. Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) greindi einnig frá takmörkunum þess að tryggja tiltækileika upplýsinga fyrir alla sjúklinga til að þeir geti tekið upplýsta ákvörðun og var á þeirri skoðun að ekki var hægt að gera frekari ráðstafanir til að lágmarka áhættu á alvarlegum lifrarskaða. Í ljósi ofangreindra atriða komst Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) að þeirri niðurstöðu að sambandið á milli ávinnings og áhættu ulipristal asetats 5 mg var óhentugt sem ósamfelld meðferð meðalmikilla til alvarlegra einkenna bandvefsvaxtar í legi.

Í ljósi alvarleika og sérkennilegs eðlis hættu á alvarlegum lifrarskaða, tilkomu lifrabilunar þrátt fyrir ráðstafanir til að lágmarka áhættu, þar sem ekki var hægt að greina frekari ráðstafanir til að koma í veg fyrir og draga úr áhættu og ekki var hægt að skilgreina undirþýði sem jákvætt jafnvægi ávinnings og áhættu ulipristal 5 mg átti við um, ályktaði Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) að

áhættan vegi þyngra en ávinningur ulipristal asetats 5 mg fyrir alla meðferðarkosti. Í ljósi þess að ekkert ástand, sé því fullnægt héðan af, myndi sýna fram á jákvætt samband ávinnings og áhættu fyrir þessi lyf, mælti Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) með afturköllun markaðsleyfis lyfja sem innihalda ulipristal asetat 5 mg.

Forsendur fyrir ráðleggingum áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar

þar sem

- Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) íhugaði aðferðarferli greinar 31 í tilskipun 2001/83/EB sem til kemur vegna mats á gögnum lyfjagátar fyrir lyf sem innihalda ulipristal asetat 5 mg;
- Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) endurskoðaði upplýsingar sem Lyfjastofnun bjó yfir hvað varðar ulipristal asetat 5 mg, og áhættuna á alvarlegum lifrarskaða, þar á meðal skriflegar og munnlegar upplýsingar frá markaðsleyfishöfum ulipristal asetats 5 mg og niðurstöðu samráðs við utanaðkomandi sérfræðihóp sem kom við sögu í ferli þessu;
- Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) endurskoðaði öll tilfelli alvarlegs lifrarskaða sem tilkynnt var um hjá konum sem hlutu meðferð með ulipristal asetati 5 mg gegn einkennum bandvefsvaxtar í legi, þar á meðal nýtt tilfelli alvarlegs lifrarskaða sem leiddi til lifrarígræðslu (fimmta tilfellið allt í allt) sem tilkynnt var um þrátt fyrir innleiðingu ráðstafana til að lágmarka áhættu sem fallist var á í kjölfar fyrri vísunar 20. greinar. Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) úrskurðaði að orsakasamband ulipristal asetats 5 mg og alvarlegs lifrarskaða var líklegt/afar líklegt og greindi frá því að ekki væri hægt að fyrirbyggja áframþróun lifrabilunar sem leiði til lifrarígræðslu;
- Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) ræddi um tillögur til frekari lágmerkunar á áhættu og gat ekki komið upp með viðbótarráðstafanir sem myndu tryggja skilvirka lágmerkun áhættu niður að ásættanlegu marki. Í ljósi alvarleika og sérkennilegs eðlis áhættunnar komst Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) að þeirri niðurstöðu að áhættan vegi þyngra en ávinningur ulipristal asetats 5 mg við meðferð við einkennum bandvefsvaxta í legi. Ekki var hægt að skilgreina undirhóp sjúklinga þar sem ávinningur ulipristal asetats 5 mg myndi vera stærri en áhættan;
- Þess að auki gat Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) ekki skilgreint ástand sem myndi sýna fram á jákvætt samband ávinnings og áhættu lyfja sem innihalda ulipristal asetat 5 mg.

Í framhaldi af því telur Lyfjastofnun að samband ávinnings og áhættu lyfja sem innihalda ulipristal asetat 5 mg til meðferðar á einkennum bandvefsvaxtar í legi sé ekki hagkvæm leið og í ljósi greinar 116 í tilskipun nr. 2001/83/EB mælir hún með að markaðsleyfi allra lyfja með ulipristal asetati 5 mg séu afturkölluð.

Mannalyfjastofnun greindi frá útskýringu á vísindalegum grundvelli hvað varðar frávik frá fyrirmælum Nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC)

Mannalyfjastofnun taldi að fyrirmæli nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) og viðbótarupplýsingar frá markaðsleyfishöfum, ásamt niðurstöðum samráðs við utanaðkomandi sérfræðihóp sem kom við sögu í þessu ferli. Byggt á þessum upplýsingum var Mannalyfjastofnun ósammála heildarniðurstöðum og grundvelli fyrirmæla frá nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC).

Misræmi á milli fyrirmæla Nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) vísindalegra raka fyrir afstöðu Mannalyfjastofnunar

Öryggisþættir

Hætta á lifrarskaða vegna ulipristal asetats 5 mg var metin í ljósi endurskoðunar á Esmya árið 2018 samkvæmt grein 20 sem gerð var af Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) og Mannalyfjastofnun að lyfið geti haft í för með sér hættu á alvarlegum lifrarskaða. Þó svo að óvissuþættir hvíli á orsakasambandi, viðurkenndu Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) og Mannalyfjastofnun háalvarlega útkomu tilkynntra tilfella lifrarskaða og ráðstafanir um lágmarkun áhættu voru innleiddar fyrir Esmya, þar með talið takmörkun ábendingar, innleiðing frábendingar fyrir sjúklinga sem höfðu undirliggjandi lifrarskerðingu, ráðleggingu um að framkvæma próf á lifrarstarfsemi fyrir meðferð og á meðan henni stóð og innleiðingu kynningarefnis, þar með talið viðvörðunarseðils fyrir sjúklinga í hverjum pakkningum ulipristal asetats 5 mg til að upplýsa sjúklinga í réttum mæli um hugsanlega áhættu á lifrarskaða. Með því að tilkynna sjúklingum og heilbrigðisstarfsfólki um áhættu var vonast til að ef fleiri tilfelli alvarlegs lifrarskaða kæmu upp væru þau tilkynnt.

Mat á skilvirkni ráðstafana til að lágmarka áhættu sem gerðar voru árið 2018 leiddi í ljós að takmörkun þýðis sem gerð var með því að taka fyrir ábendingarnar tvær leiddi til mikillar fækkunar á þeim fjölda sjúklinga sem hlutu meðferð í um 25-30% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð fyrir vísun 20. greinar árið 2018. Mannalyfjastofnun sannreynði að tilkynningarhlutfall alvarlegs lifrarskaða sem leiddi til lifrarígræðslu var 0,52/100.000 byggt á 4/765.000 sem útsettir voru fyrir ulipristal asetati 5 mg áður en tilmæli 20. greinar voru innleidd og 0,51/100.000 byggt á 1/194.614 sjúklingum útsettir voru fyrir ulipristal asetati 5 mg eftir að tilmæli 20. greinar voru innleidd var það sama. Einnig var skráð að þessi tilfelli séu í samræmi við sögulega tilkomu dauðsfalla/lifrarígræðslu sem nemur 0,55 tilfellum fyrir hverja 100.000 íbúa eins og Ibañez greinir frá árið 2002¹.

Mannalyfjastofnun greindi einnig frá því að niðurstöður um aukna lifrarstarfsemi takmarkaðs fjölda sjúklinga úr prófum á meðan notkun ulipristal asetats 5 mg stóð yfir, sýndu fram á framfarir eða jöfnun á prófgildum um aukna lifrarstarfsemi eftir að hafa stöðvað inntöku ulipristals. Þó svo að þessar upplýsingar séu takmarkaðar benda þær til að próf á lifrarstarfsemi séu gagnleg til fyrirbyggingar á þróun lifrarskemmda. Mannalyfjastofnun viðurkenndi að fimmta tilfellið sem varðaði alvarlegan lifrarskaða og sem tilkynnt var í desember 2019 hafði líklegt/mjög líklegt orsakasamband við ulipristal asetat 5 mg, og að tilfellið hefði komið upp þrátt fyrir ráðstafanir sem gerðar voru til að lágmarka áhættu og að ekki hefði verið hægt að koma í veg fyrir áframhaldandi þróun lifrabilunar sem leiddi til lifrarígræðslu.

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

Verkunarþættir

- Meðferð fyrir skurðaðgerð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi

Í lok meðferðartímabilsins (3 mánuðir) tilkynntu 73,4% og 75,3% sjúklinga í tveimur aðskildum þriggja fasa rannsóknum um tíðaleysi og meðalstærð bandvefsæxlis hafði minnkað samanborið við grunnlínu, en þá voru það 21,2% fyrir fyrrnefndan hóp og 35,6% fyrir þann síðarnefnda.

Minnkun á stærð vöðvaæxlis, sem getur auðveldað skurðaðgerð, ásamt minnkun á blóðtapi og blóðleysi, sem bætir almenna heilsu sjúklinga, eru taldar hafa klínískt vægi. Klínískur ávinningur meðferðar fyrir aðgerð er talinn vera takmarkaður og hægt er að grípa til annars skammtíma meðferðarkostar fyrir aðgerð, t.d. leysipáttar gulbúskveikju.

- Ósamfelld meðferð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi

Í lok fjórða meðferðartímabilsins í meðferð sem varaði í u.þ.b. tvö ár (fjórar þriggja mánaða meðferðarlotur þar meðferð hófst á ný á fyrstu viku annarra tíðablæðinga eftir að fyrri meðferðarlotu lauk) tilkynntu 69,6% sjúklinga um tíðaleysi og meðalminnkun vöðvaæxlis frá grunnlínu var 71,8% í einni þriggja fasa rannsókn.

Ávinningur ulipristal asetats 5 mg er talinn vera stærstur við ósamfellda meðferð, þ.e. í sjúklingum sem höfðu skerta heilsu og lífsgæði vegna einkenna bandvefjavaxtar í legi, sér í lagi miklar blæðingar, en sem voru ekki gjaldgengir í aðgerð þar sem engir aðrir kostir lyfjameðferðar eru í boði fyrir umræddan sjúklingahóp. Meðal þeirra kvenna sem eru ekki gjaldgengar í skurðaðgerð má nefna konur sem sýna fram á áhættu vegna skurðaðgerðar, s.s. Vegna offitu, konur sem eiga aukna áhættu á bláæðarstorku, konur með samhliða sjúkdóm eða sem taka samhliða lyf. Vera má að skurðaðgerð henti ekki konum sem vilja halda frjósemi.

Jafnvægi á milli ávinnings og hættu

Mannalyfjastofnun viðurkenndi að fimmta tilfellið sem varðaði alvarlegan lifrarskaða og sem tilkynnt var vegna ulipristal asetats 5 mg, hafði líklegt/mjög líklegt orsakasamband við ulipristal asetat 5 mg, og að tilfellið hefði komið upp þrátt fyrir ráðstafanir sem gerðar voru til að lágmarka áhættu og að ekki hefði verið hægt að koma í veg fyrir áframhaldandi þróun lifrabilunar sem leiddi til lifrarígræðslu. Mannalyfjastofnun greindi frá því að tilkoma alvarlegs lifrarskaða sem leiddi til lifrarígræðslu vegna ulipristal asetats 5 mg sé í samræmi við sögulega tilkomu dauðsfalla/lifrarígræðslu.

Mannalyfjastofnun tók einnig til íhugunar tillögu markaðsleyfishafa Esmya um að afturkalla meðferðarábendingu fyrir skurðaðgerð til að takmarka útsetningu fyrir ulipristal asetati og lágmarka hættuna enn frekar. Ábending um eina meðferðarlotu í meðferð fyrir skurðaðgerð endurspeglar aðstæður þar sem skurðaðgerð er á áætlun, þrátt fyrir að minnkun á stærð vöðvaæxlis og minnkun á blóðtapi og blóðleysi hefðu klínískt vægi. Mannalyfjastofnun tók einnig tillit til þess að ýmsir sérfræðingar sem samráð var haft við í ljósi þessarar endurskoðunar höfðu greint frá því að minnkun bandvefsvaxtar vegna verkunar ulipristal asetats 5 mg hafi ekki verið talin vera mjög mikil og notkun lyfsins til meðferðar fyrir skurðaðgerð hafi ekki djúpstæð áhrif á velgengni skurðaðgerðarinnar. Mannalyfjastofnun tók einnig mark á því að flestir sérfræðingarnir hefðu lagt áherslu á að hægt sé að grípa til annarrar meðferðar fyrir skurðaðgerð. Í ljósi ofangreindra atriða og með hliðsjón af áhættu á alvarlegum lifrarskaða sem leiðir til lifrarígræðslu vegna ulipristal asetats 5 mg, féllust Mannalyfjastofnun og Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) á það að ulipristal asetat 5 mg ætti ekki lengur að nota sem meðferð fyrir skurðaðgerð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi og að ábendingu um slíkt skuli fjarlægja.

Mannalyfjastofnun tók tillit til þess að Nefnd um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) var einnig á þeirri skoðun að ulipristal asetat 5 mg hentaði ekki sem ósamfelld meðferð gegn meðalmiklum til alvarlegra einkenna bandvefsvaxtar í legi byggt á sambandi ávinnings og áhættu. Mannalyfjastofnun var samt sem áður á þeirri skoðun að ávinningur ulipristal asetats 5 mg í ósamfelldri meðferð eigi við um undirhóp kvenna með meðalmikil til alvarleg einkenni vegna bandvefsvaxtar í legi ef æðastíflun og/eða skurðaðgerð henta ekki sem meðferðarkostir eða hafa misheppnast, þar sem þessi sjúklingahópur hefur mjög takmarkaða meðferðarkosti.

Sérfræðingar þeir sem samráð var haft við á fundi utanaðkomandi sérfræðihóps (AHEG) féllust á að ef ulipristal asetat 5 mg er tekið til greina sem ósamfelld meðferð er afar mikilvægt að taka tillit til þeirra áhætta sem tengjast öðrum meðferðarkostum (legnám og aðrar inngripsminni skurðaðgerðir, svo sem vöðvaæxlisnám um kvið eða umbreyting aðgerðar með litlu inngripi í legnám). Mikilvægur þáttur sem taka þarf tillit til er að hverri skurðaðgerð fylgja áhættur, t.d. dánartíðni eftir legnám getur verið frá 1 af 500 upp í 1 af 3000, en alvarlegir fylgikvillar, svo sem blæðing eða garnarof, koma fyrir í 1 af hverjum 100 konum. Upptekning bandvefsæxlis eftir vöðvaæxlisnám er algeng og vera má að þörf sé á viðbótarmeðferð (American college of Obstetricians and gynaecologists 2008). Vöðvaæxlisnám um kvið veldur einnig marktækum áhættum hvað varðar frjósemi, þ.m.t. 3 til 4% áhættu á umbreytingu aðgerðar með litlu inngripi í legnám og tíðum samvexti í legi eftir skurðaðgerð. Tíðni alvarlegra fylgikvilla eftir æðastíflun eru svipaðar og eftir skurðaðgerð, en æðastíflun tengist aukinni hættu á minniháttar fylgikvillum og þörf á viðbótarskurðaðgerð (oftast legnámi)².

Sérfræðihópurinn gaf til kynna að einnig sé mikilvægt að íhluta sjúklinga sem vilja ekki fara í skurðaðgerð, svo sem yngri konur sem gætu orðið þungaðar ef þær neita legnámi. Í þessu samhengi lögðu flestir sérfræðingar sem haft var samráð við á fundi utanaðkomandi sérfræðinga áherslu á að halda ulipristal asetati 5 mg sem meðferðarkosti fyrir ósamfellda meðferð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi.

Einnig var tekið tillit til þess að sérfræðingar höfðu lagt áherslu á mikilvægi ítarlegrar áhættugreiningar og vandlegrar endurskoðunar á hverju tilfalli áður en ákvörðun um meðferð er tekin og að ráðgjöf fyrir sjúklinga sé hornsteinn ákvarðanatöku. Fulltrúi sjúklinga sem var á fundinum tók undir þetta og lagði áherslu á val og upplýsta ákvörðun sjúklinga sem fengu alla tiltæka meðferðarkosti til íhugunar.

Mannalyfjastofnun samþykkti að ákvörðun um það hvort skurðaðgerð sé besti kosturinn, þar á meðal legnám, ætti að falla í hlut meðferðarlæknis og sjúklingsins, en sjúklingur skal geta tekið upplýsta ákvörðun. Mannalyfjastofnun féllst einnig á að bæði heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar skuli fá nægar upplýsingar um ávinning og áhættur ulipristal asetats 5 mg og annarra tiltækra meðferðarkosta, og að ulipristal asetat 5 mg skuli vera tiltækt fyrir ósamfellda meðferð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum sem ekki hafa orðið fyrir tíðahvörfum og sem æðastíflun bandvefsæxlis í legi og/eða skurðaðgerð henta ekki fyrir eða hafa ekki heppnast.

Til að lágmarka áhættur enn frekar og auka miðlun áhætta sem tengjast ulipristal asetati 5 mg, mælir Mannalyfjastofnun með því að lyfjaupplýsingar séu uppfærðar til að endurspegla að í sumum tilfellum lifrarskaða var lifrarígræðsla nauðsynleg. Mannalyfjastofnun mældi einnig með uppfærslu kynningarefnis fyrir bæði ávísendur og sjúklinga til að auka meðvitund á áhættu alvarlegs lifrarskaða og leggja áherslu á mikilvægi þess að ráðleggja sjúklingum hvað varðar áhættur og ávinning tiltækra meðferðarkosta til að gera þeim kleift að taka upplýsta ákvörðun.

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

Samantekt á ráðstöfunum sem mælt er með

Breytingar á lyfjaupplýsingum

Mannalyfjastofnun taldi að breytingar á köflum 4.1, 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs væri nauðsynleg til að lágmarka áhættuna á alvarlegum lifrarskaða sem tengist notkun ulipristal asetats 5 mg.

Ábendingar voru takmarkaðar við ósamfellda meðferð gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum sem hefðu ekki orðið fyrir tíðahvörfum, og sem æðastíflun bandvefsæxlis í legi og/eða skurðaðgerð hentuðu ekki fyrir eða höfðu ekki heppnast. Ábending einnar meðferðarlotu í meðferð fyrir skurðaðgerð var útilokuð þar sem ekki skal nota ulipristal asetat 5 mg í þeim tilgangi.

Þess að auki voru varnaðarorð í upplýsingum um lyf (kafla 4.4) og lýsing á lifrabilun sem aukaverkun í kafla 4.8 breytt til að endurspeglar þeirri staðreynd að sum tilfelli lifrarskaða og -bilunar sem tilkynnt var um í tengslum við ulipristal asetat 5 mg þörfnuðust lifrarígræðslu.

Fylgiseðli var breytt í samræmi við það.

Frekari ráðstafanir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafar ættu að nýta sér áhættustjórnunarkerfi sem lýst er í endurskoðaðri áhættustjórnunaráætlun sem felur í sér eftirfarandi breytingar.

Mannalyfjastofnun taldi að breyta þyrfti læknisleiðbeiningum um lyfjaávisun til að endurspeglar endurskoðaðri ábendingu og leggja áherslu á að sum tilfelli lifrarskaða og -bilunar sem tilkynnt voru vegna ulipristal asetats 5 mg þörfnuðust lifrarígræðslu og að tíðni lifrabilunar og áhættuþættir sjúklunga væru óþekkt. Ávísendur ættu einnig að gera sjúklungum kunnugt um áhættu og ávinning tiltækra meðferðarkosta til að gera þeim kleift að taka upplýsta ákvörðun.

Einnig var álitid að breyta skyldi viðvörunarseðli sjúklings til að greina frá því að í örfáum tilfellum hefði lifrarígræðsla reynst nauðsynleg.

Bein samskipti heilbrigðisstarfsfólks og samskiptaáætlun

Nefndin samþykkti úrskurð um bein samskipti á milli starfsmanna á heilbrigðisviði til að gera heilbrigðisstarfsmönnum kunnugt um niðurstöðu endurskoðunarinnar, þar á meðal um takmarkaða ábendingu ulipristal asetats, veita þeim bakgrunnsupplýsingar um alvarlegan lifrarskaða og ráðleggja heilbrigðisstarfsmönnum að upplýsa sjúklunga um hugsanleg ummerki og einkenni lifrarskaða, sem og um áhættu og ávinning allra meðferðarkosta til að gera þeim kleift að taka upplýsta ákvörðun. Nefndin kom sér einnig saman um samskiptaáætlun.

Grundvöllur áhlits Mannalyfjastofnunar og fráviks frá fyrirmælum Nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC)

þar sem

- Mannalyfjastofnun tók tillit til fyrirmæla Nefndar um áhættumat á sviði lyfjagátar (PRAC) hvað varðar ulipristal asetat 5 mg og allra gagna sem markaðsleyfishafar gáfu upp um ulipristal asetat 5 mg;
- Mannalyfjastofnun metur að orsakasamband ulipristal asetats 5 mg og fimmta tilfellis alvarlegs lifrarskaða sem leiddi til lifrarígræðslu sé líklegt/afar líklegt og samþykkti að ekki sé hægt að fyrirbyggja áframþróun lifrabilunar sem leiði til lifrarígræðslu þó svo að ráðstafanir til að lágmarka áhættu í samræmi við vísun í grein 20 hafi verið gerðar;

- Mannalyfjastofnun samþykkti að hætta á alvarlegum lifrarskaða hafi meira vægi en ávinningur ulipristal asetats sem notað er til einnar meðferðarlotu gegn meðalmiklum til alvarlegum einkennum bandvefsvaxtar í legi í fullorðnum konum á barneignaraldri og að þessa ábendingu skuli fjarlægja í samráði við markaðsleyfishafa;
- Mannalyfjastofnun var þó á þeirri skoðun að ávinningur-áhætta ulipristal asetats í ósamfelldri meðferð sé aðeins marktæk til íhugunar fyrir undirhóp kvenna með meðalmikil til alvarleg einkenni bandvefsæxlis í legi sem hafa ekki náð tíðahvörfum og sem æðastíflun bandvefsæxlis í legi og/eða skurðaðgerð hentuðu ekki fyrir eða höfðu ekki heppnast fyrir, með þeim skilyrðum að bæði sjúklingar og ávísendur hafi fengið nægar upplýsingar og kynningarefni til að tryggja að hægt sé að taka vel upplýstar ákvarðanir um meðferðarkosti auk þess sem ráðstafanir séu gerðar til að lágmarka áhættu í kjölfar fyrri endurskoðunar.

Í framhaldi af því telur Mannalyfjastofnun að samband ávinnings og áhættu lyfja sem innihalda ulipristal asetat 5 mg sé jákvætt í ljósi þeirra breytinga á lyfjaupplýsingum og viðbótarráðstafana til að lágmarka áhættu sem teknar eru fram hér að ofan.

Þess vegna mælir Mannalyfjastofnun með breytingu á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyf sem innihalda ulipristal asetat 5 mg.