

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

В периода от издаването на разрешението за употреба на Есмуа (улипристалов ацетат) до ноември 2017 г. са съобщени три случая на сериозно чернодробно увреждане, водещо до трансплантация на черен дроб. Освен това, след пускането на пазара са съобщени и други случаи на чернодробно увреждане, свързани с употребата на Есмуа. Предвид очакваната експозиция на приблизително 200 000 до 275 000 пациентогодини на Есмуа, броят на случаите на тежко чернодробно увреждане, водещо до трансплантация на черен дроб, изглежда по-голям от очаквания, въпреки че фоновата честота на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане не е определена. В продуктовата информация на Есмуа по това време не е включена информация за чернодробни събития. Като се има предвид несигурността по отношение на произхода на случаите и информацията в съобщените случаи, сериозността на последните поражда опасения. Тъй като възможната причинно-следствена връзка между Есмуа и острата чернодробна недостатъчност не може да бъде изключена, тези случаи предизвикаха задълбочено изследване на този риск и неговото въздействие върху съотношението полза/риск на Есмуа.

На 30 ноември 2017 г. Европейската комисия започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Есмуа, и да излезе с препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или оттеглени.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Есмуа (улипристалов ацетат, 5 mg) е лекарствен продукт, одобрен по централизирана процедура, предназначен за предоперативно, както и за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст.

PRAC разглежда всички данни, подадени от ПРУ, както и данните, от националните компетентни органи, включително информация, свързана с проследяване на случаите на чернодробна трансплантация. Освен това са взети предвид и мненията, изразени от *ad-hoc* експерти при консултация в хода на процедурата.

Маточните фиброзни тумори са най-често срещания женски тазов тумор. Въпреки че маточните фиброзни тумори са доброкачествени, умерените до тежки форми често са свързани със значителна заболяемост, като тежко кървене, анемия, болка, дискомфорт и понижено качество на живот. Както е оценено в първоначалното разрешение за употреба на Есмуа, клиничната ефикасност на улипристаловия ацетат при предоперативното лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст се базира на краткосрочни проучвания, които демонстрират способността на активното вещество да намалява свързаните с фиброзни тумори кървене, анемия и размер на фиброзния тумор, ако се прилага в дневна доза от 5 mg в продължение на до три месеца. Разрешението за употреба на Есмуа е разширено, за да включва терапевтичното показание за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст. Това последно показание е разрешено въз основа на резултатите от друго проучване, предоставящо данни за до 4 интермитентни курса на лечение от по 3 месеца всеки с улипристалов ацетат, заедно с данни за многократни курсове на лечение от предходните проучвания. Ясно изразеното намаляване на кървенето, намаляването на анемиата и свързаните с нея симптоми е показателно за това, че Есмуа допринася бързо за подобряване на качеството на живот при пациенти, които

не са подложени на хирургично лечение. Трябва да се отбележи, че менопаузата представлява естествен край на нуждата от лечение.

Отбелязано е, че от неклинични или клинични проучвания на Есмуа не е открит сигнал за чернодробна токсичност. Въпреки това, поради критериите за изключване от участие в изпитването, обхващащи пациенти с повишени трансминази или други признаци на чернодробно заболяване, както и ограничения размер на базата данни за безопасност при тези проучвания, липсата на констатации в клиничните изпитвания трябва да се интерпретира внимателно. Също така, поради хормоналните различия между гризачите и хората, токсикологичните данни за чернодробната безопасност, получени при гризачи, са оценени като по-малко значими за хората. В условията след пускането на пазара, при всички съобщени случаи липсва информация, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка и причинната връзка с Есмуа и поради това сериозно увреждане на черния дроб не е твърдо установено. От тези случаи обаче има достатъчно информация да се направи заключението, че съществува поне разумна възможност за това, че Есмуа може в редки случаи да доведе до чернодробно увреждане.

Въз основа на констатациите за безопасността и възможния механизъм на действие, експертите от *ad hoc* експертната група са на мнение, че причинно-следствената връзка между Есмуа и сериозното чернодробно увреждане е правдоподобна. По-специално, сред хепатолозите има консенсус, че поне в 2 случая се съобщава, че може да се наблюдава връзка с употребата на Есмуа.

Въпреки че общите характеристики на Есмуа не са в подкрепа на факта, че лекарственият продукт е типичен причинител на DILI, въз основа на текущия преглед и като се вземат под внимание становищата на експертите, PRAC заключи, че Есмуа (улипристалов ацетат) може да води до риск от сериозно увреждане на черния дроб. Наличните данни поражда сериозни опасения и изискват предприемането на мерки за свеждане на риска до минимум.

Маточните фиброзни тумори са най-честото показание за хистеректомия¹. Хистеректомията е много честа лечебна хирургична процедура в гинекологията, свързана с ниска смъртност (цитираните показатели на смъртност варират от 0,02% до 0,17%) и нисък риск от усложнения в рамките на или след операцията (цитирани от 5% до 8%). Други хирургични лечения като миомектомия и емболизация на маточната артерия също са валидни алтернативи на хистеректомията, но те не са подходящи за всички случаи и също така са свързани с по-висока честота на усложнения, отколкото при хистеректомия. Все пак се признава, че хирургичното лечение не е подходящо за всички жени, поради тяхната медицинска история, съпътстващи заболявания или желание да запазят фертилитета.

Предвид съществуващите опасения, свързани с наскоро съобщените случаи на тежко увреждане на черния дроб и признаването, че степента на ползата е различна за различните клинични ситуации, PRAC счита, че употребата на Есмуа трябва да се ограничи. Като се има предвид клиничната полза от Есмуа при показанието за интермитентно лечение, при което няма разрешена друга дългосрочна фармакологична алтернатива, това показание трябва да бъде ограничено до възрастни жени в репродуктивна възраст, които не са подходящи за операция.

Ползата от предоперативното лечение може да се счита за най-малка, тъй като отразява ситуация, когато се планира операция; обаче намаляването на размера на миомата, както и намаляването на кръвозагубата и анемията се считат за клинично значими. PRAC счита, че в текста на показанието трябва да бъде изяснено, че в съответствие с настоящата дозировка в предоперативна обстановка Есмуа трябва да се използва за един курс на лечение.

¹ Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 27 January 2001; 357(9252):293-8.

Като се вземат предвид мненията на експертите по тази тема и след задълбочен преглед на наличните данни, PRAC счита, че следва да се препоръчат следните мерки за свеждане на риска до минимум.

За да се изключат пациентите, които биха могли да бъдат по-податливи на чернодробно увреждане вследствие на лечението с Esmуа, продуктът трябва да бъде противопоказан за пациенти със съществуващо чернодробно нарушение. В допълнение, PRAC счита, че трябва да се прилагат предупреждения относно критериите за проследяване и прекратяване на лечението, с цел установяване на чернодробно увреждане от всякакъв произход, преди пациентът да е получил симптоми, което би намалило риска от развитие на сериозно увреждане.

Следователно изследванията на чернодробната функция трябва да се извършват преди започване на лечението с Esmуа, ежемесечно през първите два курса на лечение, както и в периода от две до четири седмици след преустановяване на лечението. В съответствие с критериите за изключване от участие в клиничните проучвания на Esmуа, пациентите с ALT или AST > 2 пъти ULN (отделно или в комбинация с билирубин > 2 пъти ULN) не трябва да започват лечение. Освен това, пациентите, при които се наблюдава увеличение на нивата на трансаминазите (ALT или AST) > 3 пъти ULN по време на лечението, трябва да спрат лечението и да бъдат внимателно наблюдавани. Обикновено DILI събития настъпват през първите 6 месеца след започване на лечение с ново лекарство². Въз основа на съобщените случаи на потенциално увреждане на черния дроб с Esmуа след пускането му на пазара и приемайки, че всички такива случаи се дължат на Esmуа, независимо от причинно-следствената връзка, пиковото време за поява на чернодробно увреждане е около 140 дни и по-голямата част от съобщените потенциални лекарствено-индуцирани чернодробни увреждания настъпват между 1 и 8 месеца (2 цикъла на лечение, включително 2-месечна пауза). Това е причината, която оправдава задължителното проследяване на чернодробната функция в рамките на първите 2 курса на лечение, докато по време на следващите курсове се препоръчва проследяването да се извършва въз основа на клиничните показания. Трябва да се отбележи, че развитието на лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане е обикновено постепенно явление, което се развива в продължение на 1—4 седмици. По-често проследяване от месечното не се счита за практически осъществимо. PRAC счита за подходящо да се извършва и допълнително проследяване на чернодробната функция в периода от 2 до 4 седмици след спиране на лечението, тъй като при някои от докладваните случаи се съобщава за чернодробно увреждане няколко седмици след преустановяване на лечението.

За да се гарантира, че решенията за започване и продължаване на лечението се вземат от лекари, които са запознати с диагнозата фиброза на матката, PRAC препоръчва също започването и наблюдението на лечението с Esmуа да се ограничи до лекари с опит в диагностиката и лечение на маточни фиброзни тумори.

Съществуващият обучителен материал (наръчник за лекари) също трябва да се актуализира с тези препоръки, а публикуването на Пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC) също се счита за подходящо, за да се информират медицинските специалисти за препоръките на настоящия преглед. За да се гарантира, че пациентите са адекватно информирани за възможните рискове от чернодробно увреждане и за прилаганите мерки за свеждане на риска до минимум, трябва да бъде издадена карта на пациента. Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните нежелани реакции, свързани с черния дроб, които могат да бъдат причинени от употребата на Esmуа, както и за необходимостта да предупреждават лекарите си за всякакви чернодробни проблеми, които могат да имат. Пациентите трябва да информират лекарите за

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. July 2014; 109(7):950-66.

всякакви чернодробни проблеми, които могат да имат, и трябва да бъдат осведомени за провеждането на изследванията за наблюдение на чернодробната функция преди лечението, по време на лечението и след спирането му.

PRAC също така е на мнение, че съобщените случаи на чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани; за тази цел в преразгледания план за управление на риска (ПУР) е включен целенасочен въпросник за проследяване. Притежателят на разрешението за употреба трябва да приложи тези въпросници и резултатите от тях да бъдат обсъдени в бъдещи периодични доклади за безопасност (ПДБ).

Предвид оставащите несигурности, PRAC е на мнение, че трябва да бъдат събрани допълнителни данни за Esmуа и чернодробното увреждане. PRAC счита, че проучванията *in vitro* трябва да се извършват от ПРУ, за да се характеризира по-добре механистичният профил на DILI, свързан с Esmуа. Освен това, за да се анализират данните за риска от чернодробно увреждане, свързано с Esmуа, и за ефективността на мерките за минимизиране на риска, трябва да се проведат наблюдателни проучвания.

В заключение, PRAC счита, че съотношението полза/риск на Esmуа остава благоприятно, при условие че бъдат променени условията на разрешенията за употреба. Временната мярка, препоръчана от PRAC през февруари 2018 г., да не се лекуват нови пациенти, е заменена от тези нови препоръки.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, следствие от данните за проследяване на лекарствената безопасност на Esmуа (улипристалов ацетат).
- PRAC направи преглед на всички данни относно риска от чернодробно увреждане при лечение с Esmуа, предоставени от притежателя на разрешението за употреба и от националните компетентни органи за случаи на чернодробно увреждане и чернодробна трансплантация, съобщени след първоначалното разрешение за употреба на продукта. Преразгледани са също така данните от клинични изпитвания, неклинични проучвания, включително *in vitro* изследвания. PRAC разгледа и мненията, изразени от експертите на среща на *ad hoc* експертната група.
- PRAC заключава, че Esmуа (улипристалов ацетат) може да води до риск от сериозно увреждане на черния дроб. Въпреки че остават несигурности около причинно-следствената връзка, PRAC признава много сериозното последствие от съобщените случаи на чернодробно увреждане. Като сравнява това с ползите от лечението с Esmуа на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори, PRAC заключава, че посочената популация трябва да бъде ограничена по причини, свързани с безопасността. Освен това трябва да се прилагат мерки за свеждане до минимум на риска от увреждане на черния дроб.
- PRAC препоръчва интермитентното лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори с Esmуа да бъде ограничено до възрастни жени в репродуктивна възраст, които не са подходящи за операция. Изяснено е и това, че Esmуа може да се прилага като един курс на лечение при предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст. PRAC препоръчва също така започването и наблюдението на лечението с Esmуа да се ограничи до лекари с опит в диагностиката и лечението на маточни фиброзни тумори.

- Освен това PRAC заключава, че Esmуа трябва да бъде противопоказан при пациенти със съществуващо чернодробно нарушение. В допълнение PRAC препоръчва извършването на чернодробни функционални тестове преди започването на всеки курс на лечение с Esmуа, по време на лечението, както и в периода от две до четири седмици след преустановяване на лечението. Ръководство за започване и прекратяване на лечението въз основа на резултатите от тези тестове е включено в информацията за продукта. При пациенти, показващи признаци или симптоми, насочващи към чернодробно увреждане, лечението трябва да бъде спряно и пациентът следва да бъде изследван незабавно.
- PRAC също така счита за необходимо да се въведе карта на пациента, която да бъде предоставена във всяка опаковка на Esmуа, за да се гарантира, че пациентите са адекватно информирани за възможните рискове от увреждане на черния дроб и за прилаганите мерки за минимизиране на риска. Освен това съществуващото ръководство за лекаря, за целите на предписване, трябва да бъде актуализирано по съответния начин.
- Становището на PRAC е, че трябва да се извършат механистични проучвания за по-нататъшно изследване на възможния механизъм за чернодробна токсичност. Също така трябва да се извършат наблюдателни проучвания за по-нататъшно характеризиране на чернодробния риск и за оценка на ефективността на въведените мерки за минимизиране на риска.

С оглед на горепосоченото Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Esmуа (улипристалов ацетат) остава благоприятно, като се включат съгласуваните промени в продуктова информация и се прилагат допълнителните мерки за намаляване на риска. В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за Esmуа (улипристалов ацетат).

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.