

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V období od registrace přípravku Esmya (ulipristal acetátu) do listopadu 2017 byly hlášeny tři případy závažného poškození jater, které vedlo k transplantaci jater. V období po uvedení přípravku Esmya na trh byly navíc hlášeny další případy poškození jater. Jelikož odhadovaná expozice přípravku Esmya činí přibližně 200 000 až 275 000 pacientoroků, počet případů závažného poškození jater vedoucího k transplantaci jater se jeví vyšší, než bylo očekáváno, ačkoli není jisté, jaká byla výchozí incidence poškození jater vyvolaného léčivem. V informacích o přípravku pro přípravek Esmya nebyly v dané době uvedeny žádné údaje o výskytu příhod souvisejících s játry. I s ohledem na nejistotu ohledně výchozí incidence a na informace v hlášených případech vyvolává závažnost hlášených případů obavy. Jelikož nelze vyloučit případnou příčinnou souvislost mezi přípravkem Esmya a akutním selháním jater, podnítil výskyt těchto případů důkladné šetření tohoto rizika a jeho dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Esmya.

Dne 30. listopadu 2017 zahájila Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor PRAC o hodnocení vlivu výše uvedených skutečností na poměr přínosů a rizik přípravku Esmya a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Esmya (ulipristal acetát, 5 mg) je centrálně registrovaný léčivý přípravek indikovaný k předoperační léčbě a také intermitentní léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku.

Výbor PRAC vzal v úvahu veškeré údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci i údaje předložené příslušnými vnitrostátními orgány včetně informací ze sledování případů transplantace jater. Výbor vzal také v úvahu názory vyjádřené *ad hoc* svolanými odborníky, se kterými byla během tohoto postupu záležitost konzultována.

Děložní fibroidy jsou nejčastějšími pánevními nádory u žen. Ačkoli jsou děložní fibroidy benigní, jejich středně závažné až závažné formy jsou často spojeny s významnou morbiditou, např. závažným krvácením, anémií, bolestí, diskomfortem a sníženou kvalitou života. Klinická účinnost ulipristal acetátu při předoperační léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku, hodnocená v rámci výchozí registrace přípravku Esmya, byla založena na krátkodobých studiích prokazujících schopnost léčivé látky snížit krvácení způsobené fibroidy, anémií a velikost fibroidů v případě podávání denní dávky 5 mg po dobu až tří měsíců. Rozhodnutí o registraci přípravku Esmya bylo rozšířeno tak, aby zahrnovalo terapeutickou indikaci k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku. Tato poslední indikace byla registrována na základě výsledků jiné studie poskytující údaje z až 4 běhů intermitentní léčby ulipristal acetátem trvajících 3 měsíce spolu s údaji o opakovaných běžích léčby z předchozích studií. Bylo prokázáno, že díky výraznému omezení krvácení, snížení anémie a souvisejících symptomů přípravek Esmya rychle přispívá ke zlepšení kvality života u pacientek, které nepodstupují chirurgickou léčbu. Je nutno konstatovat, že přirozený konec nutnosti léčby představuje menopauza.

Výbor konstatoval, že z neklinických či klinických studií přípravku Esmya nevychází žádný signál jaterní toxicity. Nicméně vzhledem k tomu, že vylučovací kritéria pokrývala pacientky se zvýšenými hladinami transamináz nebo jinými známkami onemocnění jater, a vzhledem k omezené velikosti bezpečnostní databáze u těchto studií je nutno nepřítomnost nálezů v klinických studiích interpretovat obezřetně. Vzhledem k hormonálním rozdílům mezi hlodavci a lidmi byly navíc nálezy týkající se toxikologické

bezpečnosti pro játra zjištěné u hlodavců hodnoceny jako pro člověka méně významné. V podmínkách po uvedení přípravku na trh chyběly u všech hlášených případů informace nutné pro zhodnocení kauzality, a příčinnou souvislost přípravku Esmya a závažného poškození jater tedy není možné s jistotou stanovit. Z těchto případů ale pochází dostatečné množství informací k odvození závěru, že by přípravek Esmya s přinejmenším odůvodnitelnou pravděpodobností mohl nepřítli často přispívat k poškození jater.

Na základě zjištění týkajících se bezpečnosti a možného mechanismu působení byli odborníci z *ad hoc* svolané skupiny toho názoru, že příčinná souvislost mezi přípravkem Esmya a závažným poškozením jater je možná. Hepatologové se zejména shodli, že minimálně u 2 hlášených případů lze vysledovat souvislost s užíváním přípravku Esmya.

Ačkoli obecné charakteristiky přípravku Esmya nepodporují představu, že se jedná o typický přípravek způsobující léčivem vyvolané poškození jater, na základě současného přezkoumání a při zvážení názorů odborníků dospěl výbor PRAC k závěru, že přípravek Esmya (ulipristal acetát) může být spojen s rizikem závažného poškození jater. Dostupné údaje vedou k závažným obavám a je nutné, aby byla přijata výstražná opatření k minimalizaci rizik.

Děložní fibroidy jsou nejčastější indikací hysterektomie¹. Hysterektomie je velmi častý kurativní chirurgický postup v gynekologii spojený s nízkou mortalitou (udávaná mortalita se pohybuje v rozsahu 0,02 % až 0,17 %) a nízkým rizikem intra- a postoperačních komplikací (udává se od 5 % do 8 %). Platnými alternativami vůči hysterektomii jsou jiné chirurgické postupy, např. myomektomie a embolizace nitroděložních tepen, ty však nejsou vhodné u všech případů a jsou také spojeny s vyšším výskytem komplikací než hysterektomie. Je ovšem známo, že chirurgická léčba není u všech žen vhodná, z důvodu jejich zdravotní anamnézy, komorbidit nebo s ohledem na přání zachovat fertilitu.

Vzhledem ke stávajícím obavám týkajícím se nedávno hlášených případů závažného poškození jater a vzhledem k tomu, že velikost přínosu se u různých klinických situací liší, výbor PRAC usoudil, že použití přípravku Esmya by mělo být omezeno. Po zvážení klinické užitečnosti přípravku Esmya v indikaci intermitentní léčby, kde není registrována žádná jiná dlouhodobá farmakologická alternativa, by tato indikace měla být omezena na dospělé ženy v reprodukčním věku, u kterých není vhodný chirurgický výkon.

Předoperační léčba může být považována za nejmenší přínos, jelikož odráží situaci, kdy je naplánován chirurgický výkon; zmenšení rozměru myomu i snížení krevní ztráty i anémie jsou nicméně považovány za klinicky významné. Výbor PRAC usoudil, že ve znění indikace by mělo být objasněno, že v souladu se současným dávkováním by přípravek Esmya měl být používán v podmínkách předoperačního podání pouze v rámci jednoho běhu léčby.

Po zvážení názoru odborníků na daný problém a po pečlivém přezkoumání dostupných údajů výbor PRAC usoudil, že by měla být doporučena níže uvedená opatření k minimalizaci rizik.

Aby bylo možno vyloučit pacientky, které mohou být k jaternímu poškození způsobenému přípravkem Esmya potenciálně vnímavější, přípravek by měl být kontraindikován u pacientek s existující poruchou jater. Výbor PRAC se dále domnívá, že je nutno implementovat upozornění týkající se sledování a kritéria ukončení léčby, aby se identifikovala jaterní poškození jakéhokoli původu ještě předtím, než se u pacientky objeví symptomy, což může snížit riziko rozvoje závažného poškození.

Před zahájením léčby přípravkem Esmya by tedy měly být prováděny testy jaterních funkcí, a to jednou měsíčně během prvních dvou běhů léčby a za dva až čtyři týdny po ukončení léčby. V souladu s vylučovacími kritérii klinických studií u přípravku Esmya by léčbu neměly zahajovat pacientky

¹ Stewards, E.A. Uterine Fibroids. Lancet, 27. ledna 2001; 357(9252):293–8.

s hodnotami ALT nebo AST > 2x ULN (izolovaně či v kombinaci s hodnotou bilirubinu > 2 x ULN). Vedle toho by měly ukončit léčbu a být pečlivě sledovány pacientky, u kterých dojde během léčby ke zvýšení hladiny transamináz (ALT nebo AST) na hodnoty > 3 x ULN. K výskytu léčivem vyvolaného poškození jater obvykle dochází během prvních 6 měsíců po zahájení nové medikace². Na základě hlášených případů potenciálního poškození jater přípravkem Esmya z období po uvedení přípravku na trh a za předpokladu, že všechny takové případy byly způsobeny přípravkem Esmya, bez ohledu na kauzalitu, je časový vrchol nástupu poškození jater přibližně 140 dní a naprostá většina hlášených poškození jater potenciálně způsobených léčivem se objevila v období mezi 1 a 8 měsíci (2 léčebné cykly zahrnující 2měsíční pauzu). Tímto odůvodněním je ospravedlněno povinné sledování jater během prvních 2 běhů léčby, zatímco během pozdějších běhů je sledování doporučeno dle klinické indikace. Je nutno konstatovat, že vývoj léčivem vyvolaného poškození jater je obvykle pozvolný jev, ke kterému dochází v průběhu 1–4 týdnů. Častější sledování než jednou měsíčně není považováno za prakticky proveditelné. Výbor PRAC považuje dále za vhodné sledovat jaterní funkce 2 až 4 týdny po ukončení léčby, jelikož u některých hlášených případů bylo poškození jater hlášeno až za několik týdnů po ukončení léčby.

S cílem zajistit, aby rozhodnutí ohledně zahájení a ukončení léčby byla prováděna lékaři obeznámenými s diagnostikou děložních fibroidů, doporučuje výbor PRAC omezit zahájení léčby přípravkem Esmya a dohled nad ní na lékaře, kteří mají zkušenosti s diagnostikou a léčbou děložních fibroidů.

Stávající vzdělávací materiály (pokyny pro lékaře) by měly být dále aktualizovány takovým způsobem, aby obsahovaly tato doporučení, dále je považováno za vhodné využití přímých komunikačních dopisů zdravotnickým pracovníkům (DHPC) s cílem informovat zdravotnické pracovníky o doporučeních vycházejících ze současného přezkoumání. S cílem zajistit náležitou informovanost pacientek o možných rizicích poškození jater a implementaci opatření k minimalizaci rizik by měla být vydána karta pacientky. Pacientky by měly být informovány o možných nežádoucích reakcích souvisejících s játry, které mohou být způsobeny užíváním přípravku Esmya, i o tom, že musejí svého lékaře upozornit na jakékoli jaterní obtíže, které se mohou vyskytnout. Pacientky by měly svého lékaře informovat o veškerých jaterních obtížích, které se mohou vyskytnout, a měly si být vědomy také toho, že před léčbou, během ní i po jejím ukončení by měly být provedeny testy sledující jaterní funkce.

Výbor PRAC byl také toho názoru, že hlášené případy poškození jater by měly být pečlivě sledovány; k tomuto účelu byl do revidovaného plánu řízení rizik (RMP) zařazen cílený dotazník pro další sledování. Držitel rozhodnutí o registraci by měl tyto dotazníky implementovat a jejich výsledky by měly být prodiskutovány v budoucích pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR).

Vzhledem k přetrvávající nejistotě je výbor PRAC toho názoru, že o přípravku Esmya a poškození jater je nutné shromáždit další údaje. Výbor PRAC je toho názoru, že držitel rozhodnutí o registraci by měl provést *in vitro* studie s cílem charakterizovat mechanistický profil léčivem vyvolaného poškození jater spojeného s přípravkem Esmya. Navíc by měly být provedeny observační studie s cílem analyzovat údaje týkající se rizika poškození jater souvisejícího s přípravkem Esmya a účinnosti opatření pro minimalizaci rizik.

Závěrem výbor PRAC konstatoval, že poměr přínosů a rizik přípravku Esmya zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v rozhodnutí o registraci budou provedeny změny. Tato nová doporučení nahrazují dočasná opatření doporučená výborem PRAC vydaná v únoru 2018 ve smyslu neléčit žádné nové pacientky.

² Chalasani, N.P., Hayashi, P.H., Bonkovsky, H.L. a kol. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. The American Journal of Gastroenterology. Červenec 2014; 109(7):950-66.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Esmya (ulipristal acetát).
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré údaje týkající se rizika poškození jater spojeného s přípravkem Esmya poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci a příslušnými vnitrostátními orgány u případů poškození jater a transplantace jater, které byly hlášeny od doby výchozího rozhodnutí o registraci přípravku. Byly přezkoumány také údaje z klinických hodnocení a neklinických studií včetně *in vitro* testování. Výbor PRAC vzal v úvahu názory vyjádřené odborníky na *ad hoc* svolaném setkání.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že přípravek Esmya (ulipristal acetát) může být spojen s rizikem závažného poškození jater. I když přetrvává nejistota ohledně kauzality, výbor PRAC vzal v úvahu velmi závažné výstupy udávaných případů poškození jater. Při jejich porovnávání s přínosy léčby přípravkem Esmya u středně závažných až závažných symptomů děložních fibroidů dospěl výbor PRAC k závěru, že indikovaná populace by měla být z důvodu bezpečnosti omezena. Měla by být navíc implementována opatření k minimalizaci rizika poškození jater.
- Výbor PRAC doporučil, aby intermitentní léčba středně závažných až závažných symptomů děložních fibroidů přípravkem Esmya byla omezena na dospělé ženy v reprodukčním věku, u kterých není vhodný chirurgický výkon. Výbor také objasnil, že přípravek Esmya může být používán ve formě jednoho běhu léčby v rámci předoperační léčby středně závažných až závažných symptomů děložních fibroidů u dospělých žen v reprodukčním věku. Výbor PRAC také doporučil, aby zahájení léčby přípravkem Esmya a dohled nad ní byly omezeny na lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou děložních fibroidů.
- Výbor PRAC dospěl také k závěru, že přípravek Esmya by měl být kontraindikován u pacientek s existující poruchou jater. Výbor PRAC dále doporučil provádění testů jaterních funkcí před zahájením každého běhu léčby přípravkem Esmya, během léčby i dva až čtyři týdny po jejím ukončení. Pokyny ohledně zahájení a ukončení léčby na základě výsledku těchto testů jsou již zahrnuty v informacích o přípravku. Léčba by měla být ukončena u pacientek vykazujících známky či symptomy kompatibilní s poškozením jater a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena.
- Výbor PRAC považuje také za nutné zavést kartu pacientky, která bude součástí každého balení přípravku Esmya, s cílem zajistit, aby pacientky byly náležitě informovány ohledně možných rizik poškození jater a ohledně implementovaných opatření k minimalizaci rizik. Mimo to by měly být náležitě aktualizovány stávající pokyny pro předepisujícího lékaře.
- Výbor PRAC byl také toho názoru, že by měly být provedeny mechanistické studie s cílem dále prozkoumat možný mechanismus jaterní toxicity. Navíc by měly být provedeny observační studie s cílem dále charakterizovat riziko pro játra a zhodnotit účinnost implementovaných opatření k minimalizaci rizik.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Esmya (ulipristal acetátu) zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření k minimalizaci rizik. Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace přípravku Esmya (ulipristal acetátu).

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.