

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Esmya (ulipristaalatsetaat) müügiloa saamisest 2017. aasta novembrini teatati kolmest raskest maksakahjustuse juhust, mis nõudsid maksasiirdamist. Lisaks teatati Esmya korral pärast müügiloa saamist ka teistest maksakahjustuste juhtudest. Arvestades, et hinnanguline kokkupuude Esmyaga on ligikaudu 200 000–275 000 patsientaastat, näib maksasiirdamist nõudnud raskete maksakahjustuste juhtude arv olevat eeldatavast suurem, kuigi taustaandmed ravimist põhjustatud maksakahjustuste esinemuse kohta on määramatud. Selle aja jooksul ei lisatud Esmya ravimiteabesse teavet maksanähtude kohta. Arvestades esinemuse taustateabe määramatust ja teavet teatatud juhtude kohta, tekitab teatatud juhtumite raskus põhjust ettevaatlikkuseks. Et Esmya ja ägeda maksapuudulikkuse võimalikku põhjuslikku seost ei saa välistada, korraldati nende juhtumite tõttu põhjalik uurimine, mis käsitles seda riski ning selle mõju Esmya kasulikkuse ja riski tasakaalule.

30. novembril 2017 algatas Euroopa Komisjon ravimiohutuse järelevalve andmete alusel määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool mainitud probleemide mõju Esmya kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjaomased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Esmya (ulipristaalatsetaat, 5 mg) on tsentraalse müügiloaga ravim, mis on näidustatud emakafibroidide operatsioonieelseks raviks ja emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduvaks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas kõiki müügiloa hoidja ja riiklike pädevate asutuste esitatud andmeid, sealhulgas maksasiirdamise juhtude järelkontrolli teavet. Arvestati ka menetluse käigus konsulteeritud *ad hoc* ekspertide arvamusi.

Emakafibroidid on kõige sagedamad naiste vaagnapiirkonna kasvaja. Kuigi emakafibroidid on healoomulised, on mõõdukad ja rasked vormid sageli seotud olulise haigestumusega, näiteks raskete verejooksude, aneemia, valu, ebamugavuse ja elukvaliteedi halvenemisega. Esmya Euroopa esimeses müügiloas põhines ulipristaalatsetaadi kliiniline efektiivsus viljakas eas täiskasvanud naiste emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite lühiajalistel uuringutel preoperatiivse ravi ajal, kus tõendati, et toimeaine suudab vähendada fibroididega seotud verejooksu, aneemiat ja fibroidi suurust manustamisel annuses 5 mg ööpäevas kuni kolme kuu jooksul. Esmya müügiloa laiendamisel lisati viljakas eas täiskasvanud naiste emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduva ravi näidustus. Viimane näidustus lisati teise uuringu tulemuste alusel, milles esitati andmed kuni 4 vahelduva 3-kuulise ravikuuri kohta ulipristaalatsetaadiga koos korduvate ravikuuride andmetega eelmistest uuringutest. Verejooksude väljendunud vähenemise, aneemia ja seotud sümptomite vähenemisega on tõendatud, et Esmya aitab kiiresti kaasa elukvaliteedi paranemisele patsientidel, kellele ei tehtud operatsiooni. Tuleb märkida, et ravivajaduse lõpetab looduslikult menopaus.

Märgiti, et Esmya mittekliinilistes või kliinilistes uuringutes ei tuvastatud ühtki maksatoksilisuse signaali. Transaminaaside suurenenud sisalduse või muude maksahaiguse nähtudega patsientide uuringusse mittekaasamise kriteeriumide ja nende uuringute ohutusandmebaasi piiratud suuruse tõttu tuleb leidude puudumist kliinilistes uuringutes siiski tõlgendada ettevaatlikult. Näriliste ja inimeste hormonaalsete erinevuste tõttu hinnati närilistel saadud toksikoloogilisi maksohutuse leide inimestel vähem asjakohasteks. Müügiloa andmise järel teatatud kõigis juhtumites puudus teave, millega hinnata põhjuslikkust, mis pärast ei saa Esmya ja raske maksakahjustuse põhjuslikku seost kindlalt tõestada. Nende juhtude kohta on siiski piisavalt teavet, et järeldada vähemalt mõistlikku tõenäosust, et Esmya võib aeg-ajalt kaasa aidata maksakahjustuse tekkimisele.

Ohutusleidude ja võimaliku toimemehhanismi alusel olid *ad hoc* eksperdirühma eksperdid arvamusel, et Esmya ja raske maksakahjustuse põhjuslik seos on usutav. Konkreetselt olid hepatoloogid üksmeelel, et vähemalt kahel teatatud juhul võis täheldada seost Esmya kasutamisega.

Kuigi Esmya üldomadused ei toeta selle kuulumist tüüpiliste ravimist tingitud maksakahjustust (DILI) põhjustavate ravimite hulka, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee praeguse ülevaate ja ekspertide arvamuse alusel, et Esmya (ulipristaalatsetaat) korral võib esineda raske maksakahjustuse risk. Kättesaadavad andmed tõstatavad suuri probleeme ja nõuavad riskivähendusmeetmete võtmist.

Emakafibroidid on hüsterektoomia kõige sagedam näidustus.¹ Hüsterektoomia on günekoloogias väga sage kirurgiaprotseduur, mille korral on suremus väike (teatatud suremus 0,02%...0,17%) ning intra- ja postoperatiivsete tüsistuste risk väike (teatatud risk 5%...8%). Hüsterektoomia alternatiivina saab kasutada muid kirurgilisi ravimeetodeid, näiteks müomektoomiat ja emakaarteri embolisatsiooni, kuid alati need ei sobi ja nendega kaasneb suurem tüsistuste sagedus kui hüsterektoomiaga. Samas tuleb arvestada, et kirurgiline ravi ei ole kõigi naiste jaoks sobiv meditsiinilise anamneesi, kaasuvate haiguste või viljakuse säilitamise soovi tõttu.

Arvestades olemasolevaid probleeme seoses hiljuti teatatud raskete maksakahjustuste juhtudega ja tunnistades, et kasulikkus eri kliinilistes olukordades on erinev, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Esmya kasutamist tuleb piirata. Arvestades Esmya kliinilist kasutamist vahelduva ravi näidustusel, kus ühelgi muul pikaajalisel farmakoloogilisel alternatiivil ei ole müügiluba, peab see näidustus piirnema viljakas eas täiskasvanud naistega, kellele kirurgiline ravi ei sobi.

Preoperatiivset ravi võib pidada kõige vähem kasulikuks, sest see kajastab olukorda, kus operatsiooni kavandatakse; kliiniliselt oluliseks peetakse siiski müoomi suuruse, verejooksu ja aneemia vähenemist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et näidustuse sõnastuses tuleb selgitada, et praeguse annustamisskeemi kohaselt tohib Esmyat kasutada preoperatiivselt üheks ravikuuriks.

Arvestades ekspertide arvamusi selles küsimuses ja pärast kättesaadavate andmete põhjalikku läbivaatamist, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tuleb soovitada järgmisi riskivähendusmeetmeid.

Et välistada patsiendid, kes potentsiaalselt on tundlikumad Esmya maksa kahjustava toime suhtes, peab ravim olema vastunäidustatud olemasolevate maksahäiretega patsientidele. Lisaks leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et seoses jälgimise ja ravi peatamise kriteeriumidega tuleb rakendada hoiatusi, et tuvastada mis tahes päritoluga maksakahjustus, enne kui patsiendil tekivad sümptomid. See võib vähendada raske kahjustuse tekkimise riski.

Sel põhjusel tuleb enne Esmya-ravi alustamist kontrollida maksafunktsiooni – kord kuus esimese kahe ravikuuri jooksul ja 2–4 nädalat pärast ravi lõppu. Kooskõlas uuringusse mittekaasamise kriteeriumitega Esmya kliinilistes uuringutes ei tohi alustada ravi patsientidel, kellel on ALT või AST üle kahe korra suurem kui referentsvahemiku ülapiir ($>2 \times \text{ULN}$) (isoleerituna või kombinatsioonis bilirubiiniga $>2 \times \text{ULN}$). Lisaks tuleb ravi peatada patsientidel, kellel ravi ajal ületavad transaminaaside (ALT või AST) väärtused üle kolme korra suuremad kui referentsvahemiku ülapiir ($>3 \times \text{ULN}$). Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Tavaliselt esinevad ravimist põhjustatud maksakahjustuse sündmused esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist uue ravimiga.² Müügiloo andmise järel teatatud potentsiaalsete Esmya tõttu tekkinud maksakahjustuse juhtude alusel ja eeldades, et kõik need juhud on tingitud Esmyast, on sõltumata põhjuslikkusest maksakahjustuse alguse sagedasim aeg ligikaudu 140 päeva ning enamik ravimist põhjustatud võimalikest teatatud maksakahjustustest esines vahemikus 1–8 kuud (2 ravitsükliit koos 2-kuulise pausiga). Sel põhimõttel on põhjendatud kohustuslik

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

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.

maksa jälgimine esimese kahe ravikuuri jooksul, kuid hilisemate ravikuuride vältel on jälgimine soovitatav kliinilistel näidustustel. Tuleb märkida, et ravimist põhjustatud maksakahjustus on tavaliselt järkjärguline nähtus, mis areneb 1–4 nädala jooksul. Sagedamat jälgimist kui kord kuus ei peeta praktiliselt teostatavaks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangul on asjakohane jälgida maksafunktsiooni 2–4 nädala jooksul pärast ravi lõppu, sest mõnel juhul teatati maksakahjustusest mõni nädal pärast ravi lõppu.

Tagamaks, et ravi alustamist ja jätkamist otsustavad arstid, kes teavad emakafibroosi diagnoosi, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Esmya-ravi peavad alustama ja jälgima emakafibroidide diagnostikas ja ravis kogenud arstid.

Ka senisesse teabematerjali (arsti juhend) tuleb lisada need soovitusel, samuti peetakse asjakohaseks väljastada tervishoiutöötajate teatis, millega teatatakse tervishoiutöötajatele läbivaatamismenetluse soovitusel. Et tagada, et patsientidele selgitatakse piisavalt ja asjakohaselt võimalikku maksakahjustuse riski ja võetavaid riskivähendusmeetmeid, tuleb patsiendile anda patsiendikaart. Patsiendile tuleb selgitada võimalikke maksaga seotud kõrvalnähte, mida võib põhjustada Esmya kasutamine, samuti vajadusest teatada arstile mis tahes maksaprobleemist, mis tal võib esineda. Patsient peab arstile teatama kõigist tal esineda võivatest maksaprobleemidest ja teadvustama, et maksafunktsiooni jälgimise teste tehakse ravi eel, ajal ja järel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti seisukohal, et teatatud maksakahjustuse juhte tuleb hoolikalt jälgida, mille jaoks on läbivaadatud riskijuhtimiskavasse lisatud sihtotstarbelise järelkontrolli küsimustik. Müügiloo hoidja peab need küsimustikud kasutusele võtma ja nende tulemusi tuleb arutada edasistes perioodilistes ohutusaruannetes.

Esinevaid määramatusi arvestades on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et on vaja koguda edasisi andmeid Esmya ja maksakahjustuse kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leiab, et müügiloo hoidja peab tegema *in vitro* uuringud, et paremini iseloomustada Esmyaga seotud ravimist põhjustatud maksakahjustuste tekkemehhanismi profiili. Esmyaga seotud maksakahjustuse riski andmete ja riskivähendusmeetmete efektiivsuse analüüsimiseks tuleb lisaks teha jälgimisuuringud.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Esmya kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui müügilubade tingimustesse tehakse vastavad muudatused. Ravimiohutuse riskihindamise komitee 2018. aasta veebruaris soovitatud ajutine meede mitte ravida ühtki uut patsienti asendatakse uute soovitustega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel põhjused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse seoses Esmya (ulipristaalatsetaat) ravimiohutuse järelevalve andmetega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik müügiloo hoidja ja riiklike pädevate asutuste esitatud andmed seoses maksakahjustuse riskiga Esmya kasutamisel maksakahjustuse ning maksasiirdamise juhtude kohta, millest on teatatud pärast ravimile esmase müügiloo andmist. Samuti vaadati läbi kliiniliste uuringute ja mittekliiniliste uuringute, sealhulgas *in vitro* testide andmed. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka *ad hoc* eksperdirühma koosolekul väljendatud eksperdiarvamusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et Esmyaga (ulipristaalatsetaat) võib kaasneda raske maksakahjustuse risk. Kuigi püsib määramatus seoses põhjuslikkusega, tunnistas ravimiohutuse riskihindamise komitee teatatud maksakahjustuse juhtude väga raskeid tagajärgi. Tasakaalustades seda Esmya kasulikkusega emakafibroidide mõõdukate kuni raskete

sümptomite ravis, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ohutuse tõttu tuleb selle näidustusega populatsiooni piirata. Lisaks tuleb võtta maksakahjustuse riski vähendamise meetmed.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas, et emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduvat ravi Esmyaga tuleb piirata viljakas eas täiskasvanud naistega, kellele kirurgiline ravi ei sobi. Samuti selgitatakse, et Esmyat tohib kasutada viljakas eas täiskasvanud naistel emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite operatsioonieelses ravis ühe ravikuurina. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee piirata Esmya-ravi alustamist ja järelevalvet emakafibroidide diagnostikas ja ravis kogenud arstidega.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et Esmya peab olema vastunäidustatud olemasoleva maksahaigusega patsientidele. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha maksafunktsiooni testid enne Esmya iga ravikuuri algust, ravi ajal ja 2–4 nädalat pärast ravi lõppu. Nende testide alusel ravi alustamise ja katkestamise juhised on lisatud ravimiteabesse. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel esinevad maksakahjustusega sobivad nähud ja sümptomid; neid patsiente tuleb kohe uurida.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas samuti vajalikuks, et igas Esmya pakendis oleks patsiendikaart, et tagada, et patsiendid teaksid piisavalt ja asjakohaselt maksakahjustuse võimalikke riske ja võetavaid riskivähendusmeetmeid. Lisaks tuleb vastavalt ajakohastada olemasolev ravi määramise juhend arstile.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli ka arvamusel, et tuleb teha maksatoksilisuse võimaliku mehhanismi täiendavad uuringud. Lisaks tuleb teha jälgimisuurinud, et täiendavalt iseloomustada maksariski ja hinnata võetud riskivähendusmeetmete efektiivsust.

Ülaltoodut arvestades otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Esmya (ulipristaalatsetaat) kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja võetakse täiendavad riskivähendusmeetmed. Seetõttu soovitab komitee muuta Esmya (ulipristaalatsetaat) müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjäreldustega ja soovitusi alustega.