

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Od datuma izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Esmya (ulipristal acetat) do studenoga 2017. zabilježena su tri slučaja ozbiljnog oštećenja jetre koja su dovela do transplantacije jetre. Osim toga, zabilježeni su i drugi slučajevi oštećenja jetre nakon stavljanja lijeka Esmya u promet. Uzimajući u obzir procijenjenu izloženost lijeku Esmya od približno 200 000 do 275 000 bolesnik-godina, broj slučajeva ozbiljnog oštećenja jetre koje dovodi do transplantacije jetre čini se višim od očekivanoga iako pozadina incidencije oštećenja jetre prouzročene lijekom nije jasna. U tadašnjim informacijama o lijeku Esmya nije bilo podataka o štetnim događajima povezanim s jetrom. Uzimajući u obzir nejasnu pozadinu incidencije i podatke navedene u zabilježenim slučajevima, ozbiljnost tih slučajeva postala je razlogom za zabrinutost. Budući da se moguća uzročna veza između lijeka Esmya i akutnog zatajenja jetre ne može isključiti, ti zabilježeni slučajevi potakli su dubinsku analizu tog rizika i njegova utjecaja na omjer koristi i rizika lijeka Esmya.

Dana 30. studenoga 2017. Europska komisija pokrenula je postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu utjecaja prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Esmya i davanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili povući.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Esmya (ulipristal acetat, 5 mg) lijek je odobren centraliziranim postupkom, a indiciran je za prijeoperacijsko liječenje, kao i povremeno liječenje umjerenih do teških simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi.

PRAC je razmotrio sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet te podatke koje su dostavila nacionalna nadležna tijela uključujući informacije dobivene praćenjem slučajeva transplantacije jetre. U obzir su uzeta i mišljenja *ad hoc* stručnjaka čiji su savjeti zatraženi tijekom ovog postupka.

Miomi maternice najčešći su tumori zdjelice u žena. Iako su miomi maternice dobroćudni, umjereni do teški oblici često su povezani sa značajnim morbiditetom, kao što su teško krvarenje, anemija, bol, neugoda i smanjena kvaliteta života. Prema procjeni sadržanoj u inicijalnom odobrenju za stavljanje u promet lijeka Esmya, klinička djelotvornost ulipristal acetata u prijeoperacijskom liječenju umjerenih do teških simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi temeljila se na kratkoročnim ispitivanjima koja su pokazala sposobnost djelatne tvari da smanji krvarenje povezano s miomom, anemiju i veličinu mioma ako se primjenjuje u dozi od 5 mg dnevno do tri mjeseca. Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Esmya prošireno je tako da uključuje terapijske indikacije za povremeno liječenje umjerenih do teških simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi. Ova posljednja indikacija odobrena je na temelju rezultata drugog ispitivanja s ulipristal acetatom kojim su dobiveni podatci za do 4 povremena ciklusa liječenja, svaki u trajanju od 3 mjeseca, zajedno s podacima za ponavljane cikluse liječenja iz prethodnih ispitivanja. Na temelju značajnog smanjenja krvarenja, smanjenja anemije i povezanih simptoma, dokazano je da lijek Esmya brzo pridonosi poboljšanju kvalitete života u bolesnicima u kojih nije proveden kirurški zahvat. Valja napomenuti da potreba za liječenjem prirodno prestaje s menopauzom.

Opaženo je da u nekliničkim i kliničkim ispitivanjima lijeka Esmya nisu ustanovljeni signali toksičnosti za jetru. No, zbog kriterija isključivanja koji su se odnosili na bolesnice s povišenim transaminazama ili drugim znakovima bolesti jetre, kao i ograničene baze podataka o sigurnoj primjeni lijeka u tim ispitivanjima, izostanak nalaza u kliničkim ispitivanjima valja tumačiti s oprezom. Također, zbog

hormonskih razlika između glodavaca i čovjeka, rezultati o toksikološkoj sigurnosti za jetru dobiveni u glodavaca ocijenjeni su kao manje relevantni za ljude. U praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, za sve zabilježene slučajeve nedostaju podatci što otežava procjenu uzročnosti, tako da uzročna povezanost između lijeka Esmya i ozbiljnog oštećenja jetre nije neosporno utvrđena. Međutim, iz tih je slučajeva ipak dobiveno dovoljno informacija koje navode na zaključak da postoji barem određena mogućnost da lijek Esmya u rijetkim slučajevima može pridonijeti oštećenju jetre.

Na temelju nalaza o sigurnoj primjeni lijeka i mogućeg mehanizma djelovanja, stručnjaci *ad hoc* stručne skupine bili su mišljenja da je uzročna povezanost između lijeka Esmya i teškog oštećenja jetre vjerodostojna. Posebice je među hepatolozima postignut konsenzus da se u najmanje dva prijavljena slučaja može opaziti povezanost s primjenom lijeka Esmya.

Iako opće značajke lijeka Esmya ne potvrđuju mogućnost je riječ o tipičnom lijeku koji uzrokuje oštećenje jetre (engl. Drug-Induced Liver Injury, DILI), na temelju sadašnje analize te uzimajući u obzir mišljenje stručnjaka, PRAC je zaključio da Esmya (ulipristal acetat) može uključivati rizik za ozbiljno oštećenje jetre. Raspoloživi podatci izazivaju zabrinutost i zahtijevaju provedbu mjera minimizacije rizika.

Miomi maternice jedina su najčešća indikacija za histerektomiju¹. Histerektomija je vrlo čest kirurški postupak liječenja u ginekologiji, povezan s niskom stopom mortaliteta (navedene vrijednosti mortaliteta iznose od 0,02 % do 0,17 %) i niskim rizikom od poslijeoperacijskih komplikacija (od 5 % do 8 %). Drugi kirurški načini liječenja, kao što su miomektomija i embolizacija arterije maternice, također su prihvaćeni kao alternativa histerektomiji, ali nisu prikladni u svim slučajevima i povezani su s višom stopom komplikacija nego histerektomija. Ustanovljeno je da kirurško liječenje nije prikladno za sve žene zbog njihove povijesti bolesti, komorbiditeta ili želje za očuvanjem fertiliteta.

S obzirom na postojeću zabrinutost zbog nedavno zabilježenih slučajeva ozbiljnog oštećenja jetre te prihvaćajući činjenicu da se razmjer koristi lijeka razlikuje u različitim kliničkim situacijama, PRAC smatra da primjenu lijeka Esmya treba ograničiti. Uzimajući u obzir kliničku korisnost lijeka Esmya za indikaciju povremenog liječenja u slučajevima u kojima nijedna druga dugoročna farmakološka alternativa nije odobrena, ovu indikaciju treba ograničiti na odrasle žene reproduktivne dobi koje nisu prikladne za kirurški zahvat.

Prijeoperacijsko liječenje može se smatrati najmanje korisnim jer se provodi u situaciji kada je planiran kirurški zahvat. Međutim, smanjenje veličine mioma te smanjenje gubitka krvi i anemije smatraju se klinički značajnima. PRAC smatra da je u tekstu indikacije potrebno razjasniti kako prema trenutno važećem doziranju, lijek Esmya treba primjenjivati kao jedan ciklus liječenja u situaciji prije kirurškog zahvata.

Uzimajući u obzir mišljenja stručnjaka o ovom pitanju te nakon temeljite analize dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je potrebno preporučiti sljedeće mjere minimizacije rizika.

Kako bi se isključile bolesnice koje bi mogle biti osjetljivije na hepatični inzult zbog liječenja lijekom Esmya, lijek treba biti kontraindiciran u bolesnica s podležećim poremećajem funkcije jetre. Nadalje, PRAC smatra da je potrebno navesti upozorenja u pogledu kriterija praćenja i prestanka primjene lijeka kako bi se utvrdilo oštećenje jetre bilo kojeg podrijetla prije nego što bolesnica osjeti simptome, što bi moglo smanjiti rizik od razvoja ozbiljnog oštećenja.

Stoga je pretrage funkcije jetre potrebno provesti prije početka liječenja lijekom Esmya, provoditi ih jednom mjesečno tijekom prva dva ciklusa liječenja te dva do četiri tjedna nakon prestanka liječenja. U skladu s kriterijima isključivanja u kliničkim ispitivanjima lijeka Esmya, u bolesnica u kojih je vrijednost ALT ili AST > 2 x GGN (izolirano ili u kombinaciji s bilirubinom > 2 x GGN) ne smije se

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

započeti liječenje. Osim toga, potrebno je prekinuti liječenje bolesnica u kojih razine transaminaza (ALT ili AST) dosegnu vrijednost $> 3 \times$ GGN tijekom liječenja, a bolesnice je potrebno pažljivo pratiti. DILI događaji obično se pojave u roku od prvih šest mjeseci nakon početka primjene novog lijeka². Na temelju slučajeva potencijalnog oštećenja jetre zabilježenih nakon stavljanja lijeka Esmya u promet te uz pretpostavku da su svi ti slučajevi nastali zbog primjene lijeka Esmya, bez obzira na uzročnu povezanost, vršno vrijeme do početka oštećenja jetre iznosi oko 140 dana, a najveći broj prijavljenih oštećenja jetre potencijalno nastalih uslijed primjene lijeka pojavi se u razdoblju između jednog i osam mjeseci (dva ciklusa liječenja i dva mjeseca stanke u liječenju). To obrazloženje opravdava obvezno praćenje funkcije jetre tijekom dva prva ciklusa liječenja, dok se tijekom kasnijih ciklusa preporučuje praćenje kako je klinički indicirano. Valja napomenuti da se oštećenje jetre povezano s lijekom uglavnom razvija postupno, i to tijekom jednog do četiri tjedna. Praćenje češće od jednom mjesečno ne smatra se praktično izvedivim. PRAC smatra da je funkciju jetre primjereno pratiti i 2 do 4 tjedna nakon prestanka liječenja jer je u nekim od prijavljenih slučajeva oštećenje jetre zabilježeno nekoliko tjedana nakon prekida liječenja.

Kako bi se osiguralo da odluke o započinjanju i nastavku liječenja donose liječnici koji su upoznati s dijagnozom mioma maternice, PRAC također preporučuje da se početak i nadzor liječenja lijekom Esmya ograniči na liječnike iskusne u postavljanju dijagnoze i liječenju mioma maternice.

Postojeći edukacijski materijal (vodič za liječnike) također je potrebno ažurirati u skladu s tim preporukama, a smatra se prikladnim objaviti pismo liječnicima (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) da bi se zdravstvene stručnjake obavijestilo o preporukama ove analize. Kako bi se osiguralo da su bolesnice odgovarajuće obaviještene o mogućim rizicima od oštećenja jetre i uvedenim mjerama za smanjenje rizika, potrebno je izraditi i karticu za bolesnika. Bolesnice treba obavijestiti o potencijalnim nuspojavama povezanim s jetrom koje bi mogle nastati zbog primjene lijeka Esmya, a također i o potrebi da obavijeste svoje liječnike o svim tegobama s jetrom koje možda imaju. Bolesnice moraju obavijestiti liječnike o svim problemima s jetrom koje možda imaju, a također moraju biti svjesne da se testovi praćenja funkcije jetre provode prije liječenja, tijekom liječenja te nakon prestanka liječenja.

PRAC također smatra da je zabilježene slučajeve oštećenja jetre potrebno pomno pratiti, pa je stoga u revidirani Plan upravljanja rizikom (RMP) uključen upitnik za ciljano praćenje. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti ove upitnike, a njihove rezultate raspraviti u budućim periodičnim izvješćima o sigurnosti primjene (PSUR-evi).

U pogledu preostalih neizvjesnosti, PRAC smatra da je potrebno prikupiti dodatne podatke o primjeni lijeka Esmya i oštećenju jetre. PRAC smatra da nositelj odobrenja treba provesti *in vitro* ispitivanja kako bi se dobila bolja karakterizacija mehanicističkog profila DILI povezanog s lijekom Esmya. Osim toga, kako bi se analizirali podatci o riziku od oštećenja jetre povezanom s primjenom lijeka Esmya te o učinkovitosti mjera za smanjenje rizika, potrebno je provesti promatračka ispitivanja.

Kao zaključak, PRAC smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Esmya povoljan uz predložene izmjene uvjeta davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ove nove preporuke nadilaze privremenu mjeru o neliječenju novih bolesnica, koju je PRAC preporučio u veljači 2018.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka za farmakovigilanciju za lijek Esmya (ulipristal acetat).

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*. srpanj 2014.; 109(7):950-66.

- PRAC je razmotrio sve podatke s obzirom na rizik od oštećenja jetre uz primjenu lijeka Esmya koje su dostavili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nacionalna nadležna tijela o slučajevima oštećenja jetre i transplantaciji jetre zabilježenima nakon inicijalnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Također su analizirani podatci iz kliničkih ispitivanja i nekliničkih ispitivanja, uključujući testove *in vitro*. PRAC je također razmotrio stajališta stručnjaka iznesenih na sastanku *ad hoc* stručne skupine.
- PRAC je zaključio da Esmya (ulipristal acetat) može uključivati rizik od ozbiljnog oštećenja jetre. Iako i dalje postoje nesigurnosti u pogledu uzročnosti, PRAC prihvaća vrlo ozbiljan ishod zabilježenih slučajeva oštećenja jetre. Dovodeći to u ravnotežu s koristima od primjene lijeka Esmya za liječenje umjerenih do teških simptoma mioma maternice, PRAC je zaključio da indiciranu populaciju treba ograničiti iz sigurnosnih razloga. Nadalje, potrebno je uvesti mjere minimizacije rizika od oštećenja jetre.
- PRAC je preporučio da privremeno liječenje umjerenih do teških simptoma mioma maternice lijekom Esmya treba ograničiti na odrasle žene reproduktivne dobi koje nisu prikladne za kirurški zahvat. Također je objašnjeno da se lijek Esmya može primjenjivati kao jedan ciklus prijeoperacijskog liječenja umjerenih do teških simptoma mioma maternice u odraslih žena reproduktivne dobi. PRAC je također preporučio da se započinjanje i nadzor liječenja lijekom Esmya ograniči na liječnike s iskustvom u postavljanju dijagnoze i liječenju mioma maternice.
- PRAC je nadalje zaključio da lijek Esmya treba biti kontraindiciran u bolesnica s podležim poremećajem funkcije jetre. Osim toga, PRAC je preporučio provedbu pretraga funkcije jetre prije početka svakog ciklusa liječenja lijekom Esmya, tijekom liječenja te dva do četiri tjedna nakon prestanka liječenja. Smjernice o započinjanju i prestanku liječenja na temelju rezultata tih pretraga uvrštene su u informacije o lijeku. Liječenje treba prekinuti u bolesnica koje pokazuju znakove ili simptome kompatibilne s oštećenjem jetre, te u bolesnica treba odmah provesti pretrage.
- PRAC je također zaključio da je u svako pakiranje lijeka Esmya potrebno uključiti karticu za bolesnika kako bi se osiguralo da su bolesnice na odgovarajući način obaviještene o mogućim rizicima od oštećenja jetre i uvedenim mjerama minimizacije rizika. Osim toga, postojeći vodič o propisivanju za liječnike treba ažurirati na odgovarajući način.
- PRAC je također zaključio da je potrebno provesti mehanicistička ispitivanja kako bi se nadalje istražio mogući mehanizam hepatične toksičnosti. Osim toga, potrebno je provesti opažajna ispitivanja kako bi se dobila dodatna karakterizacija hepatičnog rizika i procijenilo učinkovitost uvedenih mjera za smanjenje rizika.

S obzirom na sve prethodno navedeno, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika lijeka Esmya (ulipristal acetat) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku uvedu dogovorene izmjene i provedu dodatne mjere za smanjenje rizika. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Esmya (ulipristal acetat).

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.