

## **IV. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Az Esmya (uliprisztál-acetát) forgalombahozatali engedélyének kiadása és 2017. november között három esetben számoltak be olyan súlyos májkárosodásról, amely májátültetést tett szükségessé. Továbbá az Esmya-val kapcsolatban forgalomba kerülése óta a májkárosodás egyéb eseteit is jelentették. Figyelembe véve a hozzávetőlegesen 200 000 és 275 000 közötti betegévek megfelelő, becsült Esmya-expozíciót, a májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás eseteinek száma a vártnál magasabbnak tűnik, noha a gyógyszer indokolta májkárosodás háttérincidenciája bizonytalan. Akkor az Esmya kísérőiratai nem tartalmaztak a májjal kapcsolatos eseményekre vonatkozó információkat. A háttérincidenciával kapcsolatos bizonytalanságokat és a bejelentett esetekre vonatkozó információkat is figyelembe véve a bejelentett esetek súlyossága aggodalomra ad okot. Mivel az Esmya és az akut májelégtelenség közötti lehetséges ok-okozati összefüggés nem zárható ki, ezek az esetek mélyreható vizsgálatot tesznek szükségessé, amely feltárja ezt a kockázatot és azt, hogy az miképpen befolyásolja az Esmya előny-kockázat profilját.

2017. november 30-án az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását az Esmya előny-kockázat profiljára, és fogalmazzon meg ajánlást arra, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az Esmya (uliprisztál-acetát, 5 mg) központositott eljárással engedélyezett gyógyszer, amely fogamzóképes korú felnőtt nők közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómáinak műtét előtti, valamint szakaszos kezelésére javallott.

A PRAC figyelembe vette a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott összes adatot, ezenkívül a nemzeti illetékes hatóságok által benyújtott adatokat, a májátültetés eseteire vonatkozó utókezelési információkat is beleértve. Az eljárás során megkérdezett *ad hoc* szakértők véleményét is figyelembe vették.

A méhfibróma a leggyakoribb női medencetájéki daganat. Bár a méhfibrómák jóindulatú daganatok, közepesen súlyos és súlyos formái gyakran jelentős morbiditással, például erős vérzéssel, anaemiával, fájdalommal, rossz közérzettel és csökkent életminőséggel járnak. Ahogy azt az Esmya eredeti forgalombahozatali engedélyében értékelték, a fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakult, közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák preoperatív kezelésére alkalmazott uliprisztál-acetát klinikai hatásossága rövid távú vizsgálatokon alapult, amelyekben igazolták, hogy a legfeljebb 3 hónapig 5 mg napi adagban alkalmazott hatóanyag csökkenti a fibrómákkal összefüggő vérzést, anaemiát és a fibróma nagyságát. Az Esmya forgalombahozatali engedélyét kiegészítették a fogamzóképes korú felnőtt nők közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómáinak szakaszos kezelésére vonatkozó terápiás javallattal. Ezt a legutóbbi javallatot egy, legfeljebb 4 váltakozó, egyenként 3 hónapig tartó, uliprisztál-acetáttal végzett, szakaszos kezelés adatait tartalmazó másik tanulmány, illetve ismétlődő kezelési adatokat tartalmazó előző vizsgálatok alapján engedélyezték. A vérzés jelentős csökkentése, az anaemia és a kapcsolódó tünetek enyhítése révén az Esmya segítségével gyorsan javult azoknak a betegeknek az életminősége, akik nem estek át sebészeti beavatkozásra. Fontos megjegyezni, hogy a menopauza természetes módon jelenti a kezelés szükségességének a végét.

Megállapították, hogy az Esmya-val kapcsolatos klinikai és nem klinikai vizsgálatok nem azonosítottak májtotoxicásra utaló jeleket. Azonban a megemelkedett transzamináz értékeket vagy a májbetegség

egyéb tüneteit mutató betegekre vonatkozó kizárási kritériumok, illetve a vizsgálatokban a biztonsági adatbázis korlátozott mérete miatt a klinikai vizsgálati leletek hiányát elővigyázatossággal kell értelmezni. Ezenfelül a humán és rágcsáló közötti hormonális különbségek miatt a rágcsálókra vonatkozó májtoxikológiai biztonsági adatokat humán szempontból kevésbé relevánsnak értékelték. A forgalomba hozatal után bejelentett esetekben az információ hiánya nem teszi lehetővé az ok-okozati értékelést, így az Esmya és a súlyos májkárosodás közötti okviszony nem egyértelműen megállapított. Azonban elegendő információ áll rendelkezésre ezekből az esetekből ahhoz, hogy megállapítsuk a reális lehetőségét annak, hogy az Esmya ritkán szerepet játszhat a májkárosodás kialakulásában.

Az ad hoc szakértői csoport a biztonsági megállapításokra és a lehetséges hatásmechanizmusokra alapozva azon az állásponton volt, hogy az Esmya és a súlyos májkárosodás közötti ok-okozati összefüggés valószínű. Különösen a hepatológusok értékelték egyet abban, hogy legalább 2 jelentett esetben az Esmya alkalmazásával összefüggő kapcsolat megfigyelhető volt.

Bár az Esmya általános jellemzői nem támasztják alá azt, hogy tipikus májkárosító gyógyszer lenne, a jelen felülvizsgálatot és a szakértők véleményét figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Esmya (uliprisztál-acetát) kockázatai közé tartozhat a súlyos májkárosodás. A rendelkezésre álló adatok komoly aggodalmakra adnak okot és kockázatcsökkentésre irányuló intézkedéseket tesznek szükségessé.

A méhfibrómák a méheltávolítás leggyakoribb okai.<sup>1</sup> A méheltávolítás egy nagyon elterjedt nőgyógyászati kuratív műtéti eljárás, mely alacsony mortalitással (bejegyzett mortalitási adatok terjedelme 0,02%-tól 0,17%-ig) és az intra- és posztoperatív komplikációk (bejegyzett 5%-tól 8%-ig) alacsony kockázatával jár. Más sebészeti kezelések, például a fibróma eltávolítása és a méhartéria embolizációja a méheltávolítás megalapozott alternatívái, de nem alkalmazhatóak minden esetben, és a méheltávolításhoz képest több komplikációval is járnak. Azonban az is elfogadott, hogy a műtéti beavatkozás nem alkalmazható minden nőbeteg esetében a kórtörténet, komorbiditás vagy a fogamzóképeség megőrzésének szándéka miatt.

Figyelembe véve a jelenlegi aggodalmakat az utóbbi időben súlyos májkárosodást bejelentő esetekkel kapcsolatban, valamint hogy a különböző klinikai helyzetekben különböző mértékű előnye lehet, a PRAC döntése szerint az Esmya alkalmazását korlátozni kell. Tekintettel az Esmya klinikai hasznára a szakaszos kezelésben, ahol más, hosszú távú farmakológiai alternatíva nem engedélyezett, ez a javallat olyan fogamzóképes korú felnőtt nőkre korlátozódik, akiknél nem alkalmazható műtéti beavatkozás.

A preoperatív kezelés tekintendő legkevésbé előnyösnek, hiszen a tervezett műtét előtti helyzetet tükrözi; azonban a myoma méretének, valamint a vérvesztés és az anaemia csökkentése is klinikai jelentőséggel bír. A PRAC úgy vélte, hogy a javallat szövegezésében tisztázni kell, hogy a jelenlegi gyógyszeradagolással az Esmya műtét előtt egyszeri kezelési ciklusban alkalmazható.

A szakértők témával kapcsolatos véleményét figyelembe véve, és a rendelkezésre álló adatok alapos felülvizsgálata után a PRAC úgy határozott, hogy a következő kockázatminimalizálási intézkedéseket javasolja.

Annak érdekében, hogy ki lehessen zárni azokat a betegeket, akiknél nagyobb az Esmya-kezelésből származó májkárosodás esélye, a termék ellenjavallt olyan betegek esetében, akik meglévő májrendellenességgel élnek. Ezen túlmenően, a PRAC szerint szükség van a monitorozásra és a kezelés megszüntetésének kritériumaira vonatkozó figyelmeztetésekre azért, hogy még a tünetek jelentkezése előtt a bármilyen eredetű májkárosodást felismerjék, ami csökkentheti a súlyos károsodás kialakulásának kockázatát.

---

<sup>1</sup> Stewards EA; Uterine Fibroids. Lancet, 2001. január 27.; 357(9252): 293-8.

Ezért májfunkció vizsgálat szükséges az Esmya-val való kezelés megkezdése előtt, az első két kezelési ciklus során havonta, valamint a kezelés befejezése után még kettőtől négy hétig. Összhangban az Esmya klinikai vizsgálatainak kizárási kritériumaival, a kezelés nem kezdhető el olyan betegeknek, akiknél az ALT/AST > 2 x ULN (izolált vagy bilirubinnal együtt > 2 x ULN). Ezen felül azon betegek esetében, akiknél a kezelés alatt a transzamináz szint (ALT vagy AST) > 3 x ULN, a kezelést le kell állítani és szoros megfigyelést kell kezdeni. Általában a májkárosító gyógyszerek által okozott események az új gyógyszer alkalmazásának megkezdését követően 6 hónapon belül jelentkeznek<sup>2</sup>. A forgalomba hozatalt követően bejelentett, az Esmya-val összefüggésbe hozható májkárosodási eseteket alapul véve és feltételezve, hogy ezek az esetek mindegyike az Esmya miatt következett be, eltekintve az okviszonytól, az eltelt idő a májkárosodás kezdetéig körülbelül 140 nap és a bejelentett potenciális, gyógyszer okozta májkárosodások többsége 1 és 8 hónap között következik be (2 kezelési ciklus 2 hónap szünettel). Ezen az okfejtésen alapul a kötelező májfunkció monitorozás az első 2 kezelési ciklus alatt, míg a későbbi ciklusok során a monitorozást a klinikai javallatok szerint kell végezni. Fontos megjegyezni, hogy a gyógyszer okozta májkárosodás általában egy folyamatosan bekövetkező jelenség, amely 1–4 hét alatt alakul ki. A havi rendszerességnél gyakoribb monitorozás nem tekinthető a gyakorlatban megvalósíthatónak. A PRAC megfelelőnek tartja a májfunkció monitorozását a kezelés leállítását követően 2–4 hétig, hiszen a bejelentett esetek egy részében a májkárosodás a kezelés befejezése után néhány héttel jelentkezett.

Annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés elkezdésével és folytatásával kapcsolatos döntéseket olyan orvosok hozzák meg, akik ismerik a méhfibrosis diagnózisát, a PRAC javasolja, hogy az Esmya-val történő kezelés elindítása és ellenőrzése a méhfibroidok diagnózisában és gyógyításában tapasztalt orvosokra korlátozódjon.

A jelenlegi oktatóanyagot (orvosi útmutató) is frissíteni kell ezekkel az ajánlásokkal, valamint egy, az egészségügyi szakembereknek szóló gyógyszerbiztonsági témájú levél (DHPC) kiadása is javasolt annak érdekében, hogy az egészségügyi szakemberek tájékozódjanak a jelen felülvizsgálatban foglaltakról. Annak érdekében, hogy a betegek megfelelő tájékoztatást kapjanak a májkárosodás lehetséges kockázatáról és a kockázatok csökkentésére irányuló intézkedésekről, egy betegkártya kiadása szükséges. A betegeket tájékoztatni kell a májhoz kapcsolódó lehetséges mellékhatásokról, amelyeket az Esmya alkalmazása okozhat, valamint annak szükségességéről, hogy orvosukat értesítsék esetleges májproblémájukról. A betegeknek tájékoztatniuk kell az orvosokat minden lehetséges májproblémáról és tisztában kell lenniük a kezelés előtti, alatti és utáni májfunkciós vizsgálat szükségességével.

A PRAC azon a véleményen volt, hogy a májkárosodás bejelentett eseteit szoros figyelemmel kell kísérni; ennek érdekében egy célzott utókezelési kérdőívet adott hozzá a felülvizsgált kockázatkezelési tervhez (RMP). A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell bizonyosodnia a kérdőívek kitöltéséről és annak eredményeit a jövőben időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben (PSUR) meg kell vitatni.

A megmaradt bizonytalanságok fényében a PRAC úgy véli, hogy további adatok begyűjtése szükséges az Esmya-ról és a májkárosodásról. A PRAC szerint a forgalombahozatali engedély jogosultja in vitro vizsgálatokat kell végezzen az Esmya-val, mint lehetséges májkárosító gyógyszerrel kapcsolatos működési profil jobb jellemzése érdekében. Ezenkívül az Esmya okozta májkárosodás kockázatáról szóló adatok és a kockázatcsökkentésre irányuló intézkedések hatásosságának elemzése céljából megfigyelési tanulmányokat kell végezni.

---

<sup>2</sup> 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. 2014. július; 109(7):950-66.

Összefoglalva, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az Esmya előny-kockázat profilja kedvező maradt a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosításai mellett. A PRAC által 2018 februárjában javasolt ideiglenes intézkedést, miszerint ne kezeljenek új betegeket, ezek az új ajánlások felülírják.

### **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást az Esmya (uliprisztál-acetát) vonatkozásában.
- A PRAC felülvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja és a nemzeti illetékes hatóságok által az Esmya és a májkárosodás kockázatával kapcsolatos, a termék kezdeti forgalomba hozatala óta bejelentett májkárosodás és májátültetés esetein alapuló összes adatot. Klinikai vizsgálatokból és nem klinikai kutatásokból - az in vitro tesztek is beleértve - származó adatokat is felülvizsgálták. A PRAC szakértők véleményét is figyelembe vette egy ad hoc szakértői csoport ülésén.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az Esmya (uliprisztál acetát) alkalmazása súlyos májkárosodás kockázatát jelentheti. Bár a bizonytalanságok az okviszony körül megmaradnak, a PRAC elismerte a bejelentett májkárosodás eseteinek igen súlyos kimenetelét. Ezt egyensúlyba hozva az Esmya előnyeivel a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelésében, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az indikált betegcsoportot biztonsági okokból korlátozni kell. Továbbá a májkárosodás kockázatát csökkentő intézkedéseket kell végrehajtani.
- A PRAC javasolta, hogy közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák Esmya-val való szakaszos kezelése csak olyan fogamzóképes korú felnőtt nőbetegek esetében alkalmazandó, akiknél nem hajtható végre műtéti beavatkozás. Az is tisztázott, hogy az Esmya alkalmazható egy kezelési ciklusra a fogamzóképes korú felnőtt nőknél fellépő méhfibrómák közepsúlyos és súlyos tüneteinek műtét előtti kezelése során. A PRAC azt is javasolta, hogy az Esmya-val történő kezelés elindítása és felügyelete a méhfibrómák diagnózisában és gyógyításában tapasztalt orvosokra korlátozódjon.
- A PRAC szintén megállapította, hogy az Esmya ellenjavallt a meglévő májrendellenességet mutató betegek esetében. Ezen túlmenően a PRAC javasolta a májfunkciós vizsgálat lefolytatását minden Esmya kezelési ciklus előtt, a kezelés alatt és a kezelés leállítása után kettőtől négy hétig. Az ezeknek a vizsgálatoknak az eredményére alapozott, a kezelés megkezdésére és leállítására vonatkozó útmutatás a kísérőiratokban található. A kezelést le kell állítani azon betegek esetében, akik a májkárosodás jeleit vagy tüneteit mutatják és azonnal meg kell vizsgálni őket.
- A PRAC azt is szükségesnek találta, hogy betegkártyát csatoljanak minden Esmya gyógyszer mellé annak biztosítása érdekében, hogy a betegek megfelelő tájékoztatást kapjanak a májkárosodás lehetséges kockázatairól és a végrehajtandó kockázatcsökkentési intézkedésekről. Ezenkívül a jelenlegi orvosi gyógyszerfelírási útmutatót ennek megfelelően aktualizálni kell.
- Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy működési vizsgálatok elvégzése szükséges a májtoxicitás lehetséges mechanizmusának további tisztázása érdekében. Ezenkívül megfigyelési vizsgálatokat kell végezni a májkárosodás lehetséges kockázatának további jellemzéséhez és a kockázatok csökkentésére irányuló intézkedések hatékonyságának értékeléséhez.

A fentiek alapján a bizottság úgy ítélte meg, hogy az Esmya (uliprisztál-acetát) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megállapodás szerinti módosítása, illetve a további kockázatminimalizáló

intézkedések mellett. A bizottság ennek következményeként az Esmya (uliprisztál-acetát) forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

#### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.