

IV priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Nuo tada, kai buvo suteiktas Esmya (ulipristalio acetato) registracijos pažymėjimas, iki 2017 m. lapkričio mėn., pranešta apie tris sunkaus kepenų pažeidimo atvejus, kai reikėjo persodinti kepenis. Be to, po Esmya pateikimo rinkai pranešta ir apie kitus kepenų pažeidimo atvejus. Atsižvelgiant į tai, kad Esmya vartota apytikriai maždaug 200 000–275 000 pacientų metų, sunkaus kepenų pažeidimo atveju, kai pacientams teko persodinti kepenis, skaičius atrodo didesnis nei tikėtasi, nors tikslių duomenų apie bendrą vaisto sukulto kepenų pažeidimo (VSKP) atvejų dažnumą tikslinėje populiacijoje nėra. Tuo metu į Esmya preparato informacinius dokumentus nebuvo įtraukta jokios informacijos apie sutrikusios kepenų veiklos reiškinius. Atsižvelgiant į tai, kad tikslių duomenų apie bendrą sutrikusios kepenų veiklos reiškinių dažnumą tikslinėje pacientų populiacijoje nėra, taip pat į pranešimuose apie tokius atvejus pateiktą informaciją, kepenų veiklos sutrikimų, apie kuriuos pranešta, sunkumas kelia susirūpinimą. Kadangi nebuvo galima atmesti galimo Esmya vartojimo ir ūmaus kepenų nepakankamumo priežastinio ryšio, šie atvejai paskatino išsamiai ištirti šią riziką ir jos poveikį Esmya naudos ir rizikos santykiui.

2017 m. lapkričio 30 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį Esmya naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Esmya (ulipristalio acetatas, 5 mg) yra pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas vaistinis preparatas, kuris skiriamas suaugusioms vaisingo amžiaus moterims, taikant priešoperacinį ir protarpinį gimdos fibromų sukeltamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų gydymą.

PRAC apsvarstė visus registruotojo pateiktus duomenis, taip pat nacionalinių kompetentingų institucijų pateiktus duomenis, įskaitant tolesnio stebėjimo informaciją apie kepenų persodinimo atvejus. Taip pat buvo atsižvelgta į *ad hoc* ekspertų, su kuriais konsultuotasi procedūros metu, nuomones.

Gimdos fibroma yra dažniausiai moterims diagnozuojamas dubens srities auglys. Nors gimdos fibromos yra gerybinės, vidutinio sunkumo arba sunkios formos fibromos neretai siejamos su reikšmingu sergamumu, kaip antai stipriu kraujavimu, mažakraujyste, skausmu, nemaloniais pojūčiais ir suprastėjusia gyvenimo kokybe. Kaip įvertinta išduodant pirminį Esmya registracijos pažymėjimą, ulipristalio acetato klinikinis veiksmingumas taikant priešoperacinį gimdos fibromų sukeltamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų gydymą suaugusioms vaisingo amžiaus moterims buvo pagrįstas trumpalaikiais tyrimais, kuriais įrodytas šios veikliosios medžiagos gebėjimas sumažinti su fibromomis susijusį kraujavimą, palengvinti mažakraujystę ir sumažinti fibromų dydį, šį vaistą vartojant po 5 mg per parą ne daugiau kaip tris mėnesius. Esmya registracijos pažymėjimas buvo išplėstas, į jo sąlygas įtraukiant terapinę indikaciją „suaugusioms vaisingo amžiaus moterims pasireiškiančių gimdos fibromų sukeltamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinis gydymas“. Ši paskutinė indikacija buvo įregistruota remiantis kito tyrimo rezultatais (atliekant šį tyrimą surinkta duomenų apie iki 4 protarpinio gydymo ulipristalio acetatu kursų, kurių kiekvienas buvo tęsiamas 3 mėnesius, poveikį), taip pat duomenimis apie pakartotinius gydymo kursus, kurie buvo surinkti atliekant ankstesnius tyrimus. Remiantis tuo, kad pacientėms reikšmingai sumažėjo kraujavimas, palengvėjo mažakraujystė ir susiję simptomai, buvo įrodyta, kad Esmya sparčiai padeda pagerinti pacienčių, kurioms netaikytas chirurginis gydymas, gyvenimo kokybę. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad įvykus menopauzei, natūraliai nebelieka gimdos fibromų gydymo poreikio.

Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad peržiūrėjus Esmya neklinikinius ir klinikinius tyrimus, nebuvo nustatyta jokių toksinio poveikio kepenims požymių. Vis dėlto, kadangi neįtraukimo į tyrimą kriterijai apėmė padidėjusį transaminazių kiekį ir kitus kepenų ligos požymius, taip pat atsižvelgiant į nedidelę šių tyrimų metu surinktų saugumo duomenų bazę, tai, kad atliekant klinikinius tyrimus nebuvo nustatyta jokių toksinio poveikio kepenims požymių, reikėtų vertinti atsargiai. Be to, dėl hormoninių skirtumų tarp grauzikų ir žmonių su graužikais atliktų toksikologinių saugumo kepenims tyrimų rezultatai buvo įvertinti kaip ne tokie svarbūs žmonėms. Nė viename po vaisto pateikimo rinkai gautame pranešime apie poveikį kepenims nebuvo pateikta tam tikros informacijos, be kurios buvo sunku įvertinti priežastinį vaisto vartojimo ir kepenų veiklos sutrikimų ryšį, todėl priežastinis Esmya ryšys su sunkiu kepenų pažeidimu nėra tvirtai įrodytas. Tačiau pranešimuose apie šiuos atvejus pateikta pakankamai informacijos, kuria remiantis galima daryti išvadą, kad yra bent nedidelė galimybė, kad Esmya gali retkarčiais paskatinti kepenų pažeidimą.

Atsižvelgdami į su saugumu susijusius tyrimo rezultatus ir galimą veikimo mechanizmą, *ad hoc* ekspertų grupės ekspertai laikėsi nuomonės, kad priežastinis Esmya ryšys su sunkiu kepenų pažeidimu yra įmanomas. Visų pirma hepatologai sutarė, kad bent dviem atvejais, apie kuriuos buvo pranešta, buvo nustatytas ryšys su Esmya vartojimu.

Nors atsižvelgiant į Esmya bendrąsias charakteristikas, tai nėra tipinis VSKP sukeliantis vaistas, remdamasis šios peržiūros duomenimis ir atsižvelgdamas į ekspertų nuomones, PRAC priėjo prie išvados, kad Esmya (ulipristalio acetatas) gali kelti sunkaus kepenų pažeidimo pavojų. Turimi duomenys kelia didžiulį susirūpinimą ir suteikia pagrindą taikyti rizikos mažinimo priemones.

Gimdos fibromos yra dažniausia pavienė histerektomijos indikacija¹. Histerektomija yra ginekologijos srityje labai dažnai atliekama gydomoji chirurginė procedūra, siejama su nedideliu mirtingumu (nurodytas mirtingumo rodiklis svyruoja nuo 0,02 iki 0,17 proc.) ir nedideliu intraoperacinių arba pooperacinių komplikacijų pavojumi (nurodytas rodiklis svyruoja nuo 5 iki 8 proc.). Kiti chirurginiai gydymo būdai, kaip antai miomektomija ir gimdos arterijų embolizacija taip pat pripažįstamos kaip histerektomijos alternatyvos, bet šios procedūros tinkamos ne visais atvejais ir taip pat siejamos su didesniu nei atliekant histerektomiją komplikacijų rodikliu. Vis dėlto, pripažįstama, kad chirurginis gydymas tinkamas ne visoms moterims – dėl jų sveikatos istorijos, gretutinių ligų arba noro išlikti vaisingoms.

Atsižvelgdamas į esamą susirūpinimą dėl sunkaus kepenų pažeidimo atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, ir pripažindamas, kad vaisto teikiamos naudos dydis skirtingomis klinikinėmis aplinkybėmis yra nevienodas, PRAC laikėsi nuomonės, kad Esmya vartojimas turėtų būti apribotas. Atsižvelgiant į Esmya klinikinį naudingumą esant protarpinio gydymo indikacijai, kai nėra įregistruota kitų ilgalaikių farmakologinių alternatyvų, pagal šią indikaciją šis vaistas turėtų būti skiriamas tik suaugusioms vaisingo amžiaus moterims, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo.

Priešoperacinį gydymą galima laikyti mažiausiai naudingu, kadangi tai atspindi situaciją, kai yra suplanuota operacija; vis dėlto miomos dydžio sumažėjimas, taip pat kraujavimo sumažėjimas ir mažakraujystės palengvėjimas laikomi kliniškai reikšmingais reiškiniais. PRAC laikėsi nuomonės, jog indikacijos formuluotėje reikėtų patikslinti, kad pagal dabartinę dozavimo tvarką Esmya reikėtų vartoti tik vieną gydymo kursą prieš operaciją.

Atsižvelgdamas į ekspertų nuomones šiuo klausimu ir išsamiai peržiūrėjęs turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad reikėtų rekomenduoti toliau nurodytas rizikos mažinimo priemones.

Kad gydymas Esmya nebūtų taikomas pacientėms, kurios galimai būtų jautresnės šio vaisto sukeliama kepenų pažeidimui, į vaistinio preparato kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti pacientes, kurioms diagnozuotas esminis kepenų veiklos sutrikimas. Be to, PRAC laikosi nuomonės, kad į

¹ Stewards EA; Gimdos fibromos (angl. *Uterine Fibroids*). Lancet, 2001 m. sausio 27 d.; 357(9252):293-8.

preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti įspėjimus dėl stebėjimo ir vaisto vartojimo nutraukimo kriterijų, kad pagal juos būtų galima nustatyti bet kokios kilmės kepenų pažeidimą dar prieš pasireiškiant simptomams; tai gali padėti sumažinti sunkaus kepenų pažeidimo pavojų.

Todėl, prieš pradėdant gydymą Esmya, taip pat kas mėnesį per pirmus du gydymo kursus ir praėjus 2–4 savaitėms po gydymo nutraukimo, reikėtų atlikti tyrimus kepenų veiklai patikrinti. Pagal neįtraukimo į Esmya klinikinius tyrimus kriterijus pacientės, kurių kraujyje ALT arba AST kiekis > 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (jeigu padidėjęs tik šis rodiklis arba jeigu ir bilirubino kiekis > 2 kartus viršija VNR), neturėtų pradėti gydymo šiuo vaistu. Be to, pacienčių, kurių kraujyje transaminazių (ALT arba AST) kiekis gydymo laikotarpiu padidėja iki > 3 x VNR, gydymą reikėtų nutraukti ir jų būklę reikėtų atidžiai stebėti. Paprastai VSKP reiškiniai išsivysto per pirmus 6 mėnesius nuo naujo vaisto vartojimo pradžios². Remiantis po vaisto pateikimo rinkai gautais pranešimais apie galimo kepenų pažeidimo vartojant Esmya atvejus ir darant prielaidą, kad visais šiais atvejais kepenų pažeidimą sukėlė Esmya, nepaisant priežastinio ryšio, ilgiausias laikas iki kepenų pažeidimo išsivystymo yra maždaug 140 parų, o didžioji dauguma galimų vaisto sukkelto kepenų pažeidimo atvejų buvo užregistruoti praėjus 1–8 mėnesiams (2 gydymo ciklams su 2 mėnesių pertrauka). Tai yra loginis pagrindas privalomąja tvarka tikrinti kepenų veiklą per pirmus 2 gydymo kursus; per paskesnius gydymo kursus kepenų veiklą rekomenduojama tikrinti atsižvelgiant į klinikines indikacijas. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad vaisto sukeltas kepenų pažeidimas paprastai vystosi laipsniškai, per 1–4 savaites. Laikomasi nuomonės, kad dažniau nei kas mėnesį tikrinti kepenų veiklą yra praktiškai neįmanoma. PRAC nuomone, kepenų veiklą taip pat reikėtų tikrinti praėjus 2–4 savaitėms po gydymo nutraukimo, nes kai kuriais atvejais, apie kuriuos buvo pranešta, kepenų pažeidimas buvo nustatytas praėjus kelioms savaitėms po gydymo nutraukimo.

Siekdamas užtikrinti, kad sprendimus dėl gydymo pradėjimo ir tęsimo priimtų gydytojai, kurie išmano apie gimdos fibromų diagnozavimą, PRAC taip pat rekomenduoja nurodyti, kad gydymą Esmya turėtų pradėti ir prižiūrėti tik gimdos fibromų diagnozavimo ir gydymo patirties turintys gydytojai.

Esama mokomoji medžiaga (gydytojo vadovas) taip pat turėtų būti papildyta šiomis rekomendacijomis; taip pat reikėtų išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, kad jie būtų informuoti apie rekomendacijas, parengtas po šios peržiūros procedūros. Siekiant užtikrinti, kad pacientai būtų tinkamai informuoti apie galimą kepenų pažeidimo riziką ir įgyvendintas rizikos mažinimo priemones, turėtų būti išduodama paciento kortelė. Pacientai turėtų būti informuojami apie galimas su kepenimis susijusias nepageidaujamas reakcijas, kurias gali sukelti Esmya vartojimas, taip pat apie būtinybę įspėti savo gydytojus apie kepenų negalavimus, kurie gali jiems pasireikšti. Pacientai turėtų informuoti gydytojus apie kepenų negalavimus, kurie gali jiems pasireikšti, taip pat jie turėtų žinoti apie tyrimus kepenų veiklai patikrinti, kurie turi būti atliekami prieš pradėdant gydymą, gydymo laikotarpiu ir nutraukus gydymą.

PRAC taip pat laikosi nuomonės, kad kepenų pažeidimo atvejus, apie kuriuos pranešama, reikėtų atidžiai stebėti; šiuo tikslu į pataisytą rizikos valdymo planą įtrauktas tikslinis tolesnio stebėjimo klausimynas. Registruotojas turėtų įgyvendinti šiuos klausimynus ir aptarti jų rezultatus būsimoose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose (PASP).

Dėl kitų neaiškumų PRAC laikosi nuomonės, kad reikėtų surinkti daugiau duomenų apie Esmya ir kepenų pažeidimą. PRAC nuomone, registruotojas turėtų atlikti *in vitro* tyrimus, kad galėtų geriau iširti su Esmya siejamas VSKP mechanistines charakteristikas. Be to, kad būtų galima išanalizuoti duomenis apie su Esmya susijusio kepenų pažeidimo pavojų ir rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, reikėtų atlikti stebimuosius tyrimus.

² Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. Amerikos gastroenterologų kolegijos klinikinės gairės. Idiosinkratinio vaisto sukkelto kepenų pažeidimo diagnozavimas ir gydymas (angl. *ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury*). The American Journal of Gastroenterology. 2014 m. liepos mėn.; 109(7):950-66.

Taigi, PRAC laikėsi nuomonės, kad Esmya naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos. Laikinoji priemonė, kurią 2018 m. vasario mėn. rekomendavo PRAC, t. y. rekomendacija minėtu vaistiniu preparatu negydyti naujų pacientų, pakeičiama šiomis naujomis rekomendacijomis.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Esmya (ulipristalio acetato);
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojo ir nacionalinių kompetentingų institucijų pateiktus su kepenų pažeidimo rizika susijusius duomenis apie kepenų pažeidimo ir kepenų persodinimo atvejus, apie kuriuos pranešta po pirminio registracijos pažymėjimo suteikimo. Taip pat buvo peržiūrėti klinikinių tyrimų ir neklinikinių tyrimų, įskaitant *in vitro* tyrimus, duomenys. PRAC taip pat apsvarstė *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu išsakytas ekspertų nuomones;
- PRAC priėjo prie išvados, kad Esmya (ulipristalio acetatas) gali kelti sunkaus kepenų pažeidimo pavojų. Nors vis dar yra neaiškumų dėl priežastinio ryšio, PRAC pripažino, kad kepenų pažeidimo atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, turėjo labai rimtų padarinių. PRAC priėjo prie išvados, kad siekiant išlaikyti tokių nepageidaujamų reiškinių ir Esmya naudos gydant gimdos fibromų sukeliamus vidutinio sunkumo arba sunkius simptomus pusiausvyrą, saugumo sumetimais reikėtų apriboti indikacijoje nurodytą populiaciją. Be to, turėtų būti įgyvendintos priemonės kepenų pažeidimo pavojui sumažinti;
- PRAC rekomendavo gydymą šiuo vaistu pagal gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinio gydymo indikaciją taikyti tik vaisingo amžiaus suaugusioms moterims, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo. Taip pat patikslinama, kad vieną gydymo Esmya kursą galima skirti vaisingo amžiaus suaugusioms moterims taikant priešoperacinį gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų gydymą. PRAC taip pat rekomendavo, kad gydymą Esmya pradėtų ir prižiūrėtų tik gimdos fibromų diagnozavimo ir gydymo patirties turintys gydytojai;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad Esmya turėtų būti uždraustas vartoti pacientėms, kurioms diagnozuotas esminis kepenų veiklos sutrikimas. Be to, PRAC rekomendavo prieš pradėdant kiekvieną gydymo Esmya kursą, taip pat gydymo laikotarpiu ir praėjus 2–4 savaitėms po gydymo nutraukimo atlikti kepenų veiklos tyrimus. Rekomendacijos dėl gydymo pradėjimo ir nutraukimo atsižvelgiant į šių tyrimų rezultatus įtrauktos į preparato informacinius dokumentus. Pasireiškus kepenų pažeidimo kriterijus atitinkantiems požymiams ar simptomams, gydymą reikėtų nutraukti ir nedelsiant atlikti paciento sveikatos tyrimus;
- PRAC taip pat konstatavo, kad būtina parengti paciento kortelę, kuri būtų kiekvienoje Esmya pakuotėje, – ji turėtų užtikrinti, kad pacientai būtų tinkamai informuoti apie galimą kepenų pažeidimo riziką ir įgyvendintas rizikos mažinimo priemones. Be to, reikėtų atitinkamai atnaujinti esamą gydytojo vaistų išrašymo tvarkos vadovą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų atlikti mechanistinius tyrimus, siekiant iširti galimą toksinio poveikio kepenims mechanizmą. Be to, reikėtų atlikti stebimuosius tyrimus, kad būtų galima išsamiau iširti kepenims kylantį pavojų ir įvertinti įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Esmya (ulipristalio acetato) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Esmya (ulipristalio acetato) registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.