

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Kopš *Esmya* (ulipristāla acetāta) reģistrācijas apliecības izsniegšanas līdz 2017. gada novembrim ir ziņots par trim nopietniem aknu bojājumu gadījumiem, kuru dēļ bija jāveic aknu transplantācija. Turklāt *Esmya* pēcreģistrācijas periodā ir ziņots arī par citiem aknu bojājumu gadījumiem. Tā kā aplēstais *Esmya* lietošanas apmērs ir apmēram no 200 000 līdz 275 000 pacientgadiem, nopietnu aknu bojājumu gadījumu skaits, kuru dēļ ir nepieciešama aknu transplantācija, varētu būt augstāks, nekā paredzēts, tomēr zāļu ierosināto aknu bojājumu (*DILI*) fona sastopamība ir neskaidra. *Esmya* zāļu informācijā tolaik nebija iekļauta nekāda informācija par ietekmi uz aknām. Atzīstot, ka pastāv neskaidrības attiecībā uz fona sastopamību un informāciju par ziņotajiem gadījumiem, ziņoto gadījumu nopietnība rada bažas. Tā kā nevar izslēgt iespējamu cēloņsakarību starp *Esmya* un akūtu aknu mazspēju, šie gadījumi noteica vajadzību padziļināti izmeklēt šādu risku un tā ietekmi uz *Esmya* ieguvumu un riska attiecību.

Eiropas Komisija 2017. gada 30. novembrī saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Esmya* ieguvumu un riska attiecību, kā arī sagatavot ieteikumu, vai attiecīgās zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāgroza, jāaptur vai jāatsauc.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Esmya (ulipristāla acetāts, 5 mg) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas indicētas vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai pirms ķirurģiskas operācijas vai intermitējošai to ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā.

PRAC izskatīja visus RAĪ iesniegtos datus, kā arī datus, ko iesniegušas valstu kompetentās iestādes, tostarp turpmāko informāciju par aknu transplantācijas gadījumiem. Ņēma vērā arī viedokļus, ko izteica *ad hoc* eksperti, ar kuriem notika apspriešanās procedūras gaitā.

Dzemdes fibroīdi ir visbiežāk sastopamais sieviešu iegurņa audzējs. Lai gan dzemdes fibroīdi ir labvēlīgi, vidēji smagas vai smagas to formas bieži vien ir saistītas ar nozīmīgu sasilstību, piemēram, smagu asiņošanu, anēmiju, sāpēm, diskomfortu un samazinātu dzīves kvalitāti. Izsniedzot *Esmya* sākotnējo reģistrācijas apliecību, ulipristāla acetāta klīnisko efektivitāti vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā pirms ķirurģiskas operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā pamatoja ar īstermiņa pētījumiem, pierādot aktīvās vielas spēju mazināt ar fibroīdiem saistītu asiņošanu, anēmiju un fibroīdu lielumu, ja ievada zāļu dienas 5 mg devu līdz trim mēnešiem. *Esmya* reģistrācijas apliecību paplašināja, iekļaujot terapeitiskajās indikācijās vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošu ārstēšanu pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā. Šo indikāciju apstiprināja, pamatojoties uz rezultātiem no cita pētījuma, kurā iegūti dati par līdz četriem 3 mēnešus ilgiem intermitējošas ārstēšanas kursiem ar ulipristāla acetātu, kā arī iepriekšējos pētījumos iegūtiem datiem par atkārtotiem ārstēšanas kursiem. Ar izteiktu asiņošanas, anēmijas un ar to saistītu simptomu mazināšanu pierādīja, ka *Esmya* ātri palīdz uzlabot dzīves kvalitāti pacientēm, kurām nav veikta ķirurģiska ārstēšana. Jāņem vērā, ka menopauze ir dabisks iemesls, kāpēc ārstēšana vairs nav nepieciešama.

Tika norādīts, ka preklīniskos vai klīniskos pētījumos ar *Esmya* nekonstatēja nekādus hepatotoksicitātes signālus. Tomēr, ņemot vērā izslēgšanas kritērijus attiecībā uz pacientēm ar paaugstinātu transamināžu līmeni vai citām aknu slimību pazīmēm, kā arī ierobežoto drošuma datubāzi šajos pētījumos, šādu konstatējumu neesamība klīniskajos pētījumos ir jāinterpretē piesardzīgi. Turklāt, tā kā grauzēju un cilvēku hormoni atšķiras, izmēģinājumos ar grauzējiem konstatētos

toksikoloģiskos aknu drošuma rezultātus vērtēja kā mazāk svarīgus attiecībā uz cilvēkiem. Par visiem pēcreģistrācijas periodā ziņotajiem gadījumiem trūkst informācijas, un tas apgrūtina cēloņsakarības novērtēšanu, tāpēc cēloņsakarība starp *Esmya* un smagiem aknu bojājumiem nav pārliecinoši noteikta. Tomēr par šiem gadījumiem ir pietiekami daudz informācijas, lai secinātu, ka pastāv vismaz pamatota iespējamība, ka *Esmya* reizēm var veicināt aknu bojājumus.

Pamatojoties uz drošuma konstatējumiem un iespējamo darbības mehānismu, *ad hoc* ekspertu grupa uzskatīja, ka ir iespējama cēloņsakarība starp *Esmya* un smagiem aknu bojājumiem. Jo īpaši hepatologi bija vienprātis, ka vismaz divos ziņotajos gadījumos varēja novērot saistību ar *Esmya* lietošanu.

Lai gan *Esmya* vispārējās iezīmes neatbilst tipiskam *DILI* izraisītāja profilam, pamatojoties uz pašreizējo pārskatīšanu un ņemot vērā ekspertu viedokļus, *PRAC* secināja, ka *Esmya* (ulipristāla acetāts) var būt saistīta ar nopietnu aknu bojājumu risku. Pieejamie dati rada nopietnas bažas un pamato veicamos riska mazināšanas pasākumus.

Dzemes fibroīdi ir visbiežākā indikācija histerektomijai¹. Histerektomija ir ļoti izplatīta ārstnieciska ķirurģiskā procedūra ginekoloģijā, kas saistīta ar zemu mirstību (norādītie mirstības rādītāji svārstās no 0,02 % līdz 0,17 %) un zemu intraoperatīvo vai pēcoperācijas komplikāciju risku (no 5 % līdz 8 %). Citas ķirurģiskās ārstēšanas iespējas, piemēram, miomektomija un dzemes artēriju embolizācija, arī ir derīgas alternatīvas histerektomijai, taču tās nav piemērojamas visos gadījumos un ir arī saistītas ar biežākām komplikācijām nekā histerektomija. Tomēr tiek atzīts, ka anamnēzes, blakusslimību vai vēlmes saglabāt fertilitāti dēļ ķirurģiska ārstēšana nav piemērota visām sievietēm.

Ievērojot pastāvošās bažas par nesen ziņotajiem nopietnu aknu bojājumu gadījumiem un atzīstot, ka ieguvuma apmērs dažādās klīniskajās situācijās atšķiras, *PRAC* uzskatīja, ka *Esmya* lietošana ir jāierobežo. ņemot vērā *Esmya* klīnisko lietderību intermitējošā terapijā, kur citas ilgtermiņa farmakoloģiskās alternatīvas nav apstiprinātas, šī indikācija ir jāattiecinā tikai uz pieaugušām reproduktīvā vecuma sievietēm, kurām ķirurģiska ārstēšana nav piemērota.

Var uzskatīt, ka ārstēšana pirms operācijas sniedz vismazāko ieguvumu, jo šajā gadījumā operācija ir plānota. Tomēr miomas izmēra samazināšanu un asins zuduma un anēmijas samazināšanu uzskata par klīniski nozīmīgu. *PRAC* uzskatīja, ka indikācijas formulējumā ir jāprecizē, ka saskaņā ar pašreizējo dozēšanas stratēģiju *Esmya* ir jālieto kā viens ārstēšanas kurss pirmsoperācijas apstākļos.

Ņemot vērā ekspertu viedokļus par šo jautājumu un rūpīgi izskatot pieejamos datus, *PRAC* atzina, ka ir jāiesaka veikt turpmāk minētos riska mazināšanas pasākumus.

Lai izslēgtu pacientes, kuras potenciāli varētu būt uzņēmīgākas pret *Esmya* izraisītiem aknu bojājumiem, šīs zāles ir kontrindicētas pacientēm ar aknu darbības traucējumiem kā pamatsaslimšanu. Turklāt *PRAC* uzskata, ka ir jāievieš brīdinājumi par novērošanu un terapijas pārtraukšanas kritērijiem, lai identificētu jebkādas izcelsmes aknu bojājumus vēl pirms pacientei novēro simptomus, jo tā varētu mazināt nopietnu bojājumu attīstības risku.

Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *Esmya* ir jāveic aknu funkciju testi reizi mēnesī pirmo divu ārstēšanas kursu laikā, kā arī divas līdz četras nedēļas pēc ārstēšanas beigām. Ņemot vērā izslēgšanas kritērijus *Esmya* klīniskajos pētījumos, ārstēšanu nedrīkst sākt pacientēm, kurām ALAT vai ASAT vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*ULN* – *upper limit of normal*) (izolēti vai kombinācijā ar bilirubīnu $> 2 \times ULN$). Turklāt, ja pacientes transamināžu līmenis (ALAT vai ASAT) ārstēšanas laikā ir $> 3 \times ULN$, ārstēšana ir jāpārtrauc un paciente cieši jānovēro. Parasti *DILI* notikumi rodas pirmajos 6 mēnešos pēc jaunu zāļu lietošanas uzsākšanas². Pamatojoties uz pēcreģistrācijas

¹ *Stewards EA; Uterine Fibroids* (Dzemes fibroīdi). *Lancet*, 2001. gada 27. janvāris; 357(9252):293-8.

² *Chalasan N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury* (Amerikas Gastroenteroloģijas koledžas klīniskās vadlīnijas: idiosinkrātisku zāļu

periodā ziņotajiem iespējamu aknu bojājumu gadījumiem saistībā ar *Esmya* un pieņemot, ka visus šos gadījumus izraisīja *Esmya* lietošana neatkarīgi no cēloņsakarības, maksimālais laiks līdz aknu bojājuma rašanās brīdim ir apmēram 140 dienas un lielākā daļa ziņoto iespējamo zāļu izraisīto aknu bojājumu radās 1 līdz 8 mēnešu laikā (2 ārstēšanas ciklos ar 2 mēnešu pārtraukumu). Šī argumentācija pamato obligātu aknu novērošanu pirmo divu ārstēšanas kursu laikā, bet vēlākos ārstēšanasursos novērošana ir ieteicama atkarībā no klīniskajām indikācijām. Jāņem vērā, ka zāļu izraisīti aknu bojājumi parasti veidojas pakāpeniski, attīstoties 1–4 nedēļu laikā. Biežāku novērošanu par reizi mēnesī neuzskata par praktiski īstenojamu. *PRAC* uzskata, ka ir vēlams pārbaudīt aknu darbību arī 2 līdz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, jo dažos gadījumos par aknu bojājumiem ziņots ir vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Lai nodrošinātu, ka lēmumus par ārstēšanas sākšanu un turpināšanu pieņem ārsti, kuri pārzina dzemdes fibrozes diagnostiku, *PRAC* arī iesaka ārstēšanu ar *Esmya* sākt un uzraudzīt tikai ārstiem ar pieredzi dzemdes fibroīdu diagnostikā un ārstēšanā.

Esošais izglītojošais materiāls (ārsta rokasgrāmata) arī ir jāatjaunina, ņemot vērā šos ieteikumus, un vajadzētu izdot Tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*), lai informētu veselības aprūpes speciālistus par šīs pārskatīšanas ieteikumiem. Lai nodrošinātu pacientu pienācīgu informēšanu par iespējamo aknu bojājumu risku un īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem, ir jāizsniedz pacienta kartīte. Pacientes ir jāinformē par iespējamām ar aknām saistītām nelabvēlīgām blakusparādībām, ko varētu izraisīt *Esmya* lietošana, kā arī par nepieciešamību brīdināt savu ārstu par jebkādam aknu problēmām. Pacientēm ir jāinformē ārsti par jebkādam aknu problēmām un arī jāzina par aknu darbības testiem, kas jāveic pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā un pēc tās pārtraukšanas.

PRAC arī uzskatīja, ka ziņotie aknu bojājumu gadījumi ir cieši jānovēro, tāpēc pārstrādātajā riska pārvaldības plānā (*RMP*) ir iekļauta īpaši šim mērķim paredzēta apsekošanas anketa. RAĪ ir jāievieš šīs anketas, un to rezultāti jāapspriež turpmākajos periodiski atjaunināmos drošuma ziņojumos (*PADZ*).

Tā kā vēl ir palikušas neskaidrības, *PRAC* uzskata, ka ir jāapkopo papildu dati par *Esmya* un aknu bojājumiem. *PRAC* uzskata, ka RAĪ ir jāveic *in vitro* pētījumi, lai labāk raksturotu ar *Esmya* saistīto *DILI* mehānisma profilu. Turklāt, lai analizētu datus par aknu bojājumu risku saistībā ar *Esmya* un riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, ir jāveic novērojumpētījumi.

Kopumā *PRAC* uzskatīja, ka *Esmya* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja reģistrācijas apliecību nosacījumos ievieš izmaiņas. Ar šiem jaunajiem ieteikumiem aizstāj 2018. gada februārī *PRAC* ieteikto pagaidu pasākumu neuzsākt jaunu pacientu ārstēšanu.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no *Esmya* (ulipristāla acetāta) farmakovigilances datiem;
- *PRAC* pārskatīja visus datus par aknu bojājumu risku saistībā ar *Esmya*, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks un valstu kompetentās iestādes iesniedza par ziņotajiem aknu bojājumu un aknu transplantācijas gadījumiem pēc zāļu sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas. Pārskatīja arī datus no klīniskajiem pētījumiem, preklīniskajiem pētījumiem, kā arī no *in vitro* testiem. *PRAC* ņēma vērā arī *ad hoc* ekspertu grupas sanāksmē ekspertu paustos viedokļus;
- *PRAC* secināja, ka *Esmya* (ulipristāla acetāts) var būt saistīts ar nopietnu aknu bojājumu risku. Lai gan joprojām ir neskaidrības par cēloņsakarību, *PRAC* atzina, ka ziņoto aknu bojājumu

ierosinātu aknu bojājumu diagnostika un ārstēšana). *The American Journal of Gastroenterology*. 2014. gada jūlijs; 109(7): 950-66.

gadījumu iznākums ir ļoti nopietns. Samērojot to ar ieguvumiem, ko *Esmya* sniedz vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā, *PRAC* secināja, ka indicētā populācija drošuma apsvērumu dēļ ir jāierobežo. Turklāt ir jāīsteno pasākumi aknu bojājumu riska mazināšanai;

- *PRAC* ieteica izmantot intermitējošu *Esmya* terapiju vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu ārstēšanā tikai pieaugušām sievietēm reproduktīvā vecumā, kurām ķirurģiska ārstēšana nav piemērota. Precizēts arī, ka var lietot *Esmya* kā vienu ārstēšanas kursu vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu ārstēšanai pirms operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvā vecumā. *PRAC* arī ieteica uzsākt un uzraudzīt ārstēšanu ar *Esmya* tikai ārstiem ar pieredzi dzemdes fibroīdu diagnostikā un ārstēšanā;
- *PRAC* uzskatīja, ka *Esmya* lietošana ir jākontrindicē pacientēm ar aknu darbības traucējumiem kā pamatsaslimšanu. *PRAC* arī ieteica veikt aknu funkciju testus pirms katra *Esmya* ārstēšanas kursa uzsākšanas, ārstēšanas laikā, kā arī divas līdz četras nedēļas pēc ārstēšanas beigām. Norādījumi par ārstēšanas sākšanu un pārtraukšanu, pamatojoties uz šo testu rezultātiem, ir iekļauti zāļu informācijā. Ja pacientei rodas pazīmes vai simptomi, kas atbilst aknu bojājumiem, ārstēšana ir jāpārtrauc un paciente nekavējoties jāizmeklē;
- *PRAC* arī atzina, ka katrā *Esmya* iepakojumā ir jāiekļauj pacienta kartīte, lai nodrošinātu pacienšu atbilstošu informēšanu par iespējamu aknu bojājumu risku un ieviestajiem riska mazināšanas pasākumiem. Turklāt attiecīgi ir jāatjaunina informācija par zāļu parakstīšanu esošajā ārsta rokasgrāmatā;
- *PRAC* arī uzskatīja, ka jāveic mehānisma pētījumi, lai plašāk izpētītu iespējamo hepatotoksicitātes mehānismu. Turklāt ir jāveic novērojumpētījumi, lai sīkāk raksturotu risku aknām un novērtētu ieviesto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

Nemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka *Esmya* (ulipristāla acetāta) ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek ieviesti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā un papildu riska mazināšanas pasākumi. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Esmya* (ulipristāla acetāta) reģistrācijas apliecību noteikumos.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.