

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Od czasu dopuszczenia produktu Esmya (octan ulipristalu) do obrotu do listopada 2017 r. zgłoszono trzy przypadki poważnego uszkodzenia wątroby wymagającego przeszczepienia wątroby. Ponadto zgłaszano również inne przypadki uszkodzenia wątroby w okresie po wprowadzeniu produktu Esmya do obrotu. Biorąc pod uwagę szacowaną ekspozycję na produkt Esmya, która wynosi w przybliżeniu od 200 000 do 275 000 pacjento-lat, liczba przypadków poważnego uszkodzenia wątroby wymagającego przeszczepienia wątroby wydaje się wyższa niż przewidywano, chociaż ogólny współczynnik zapadalności na polekowe uszkodzenie wątroby jest nieokreślony. W tym czasie druki informacyjne dotyczące produktu Esmya nie zawierały żadnych informacji o zdarzeniach związanych z wątrobą. Biorąc pod uwagę nieokreślony ogólny współczynnik zapadalności oraz informacje podane w zgłoszeniach przypadków, poważny charakter tych zgłoszonych przypadków budzi obawy. Ponieważ nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem produktu Esmya a występowaniem ostrej niewydolności wątroby, przypadki te spowodowały konieczność przeprowadzenia pogłębionej analizy tego zagrożenia oraz jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya.

W dniu 30 listopada 2017 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z wnioskiem o dokonanie oceny wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya i o wydanie zalecenia, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy też wycofać stosowne pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC**

Esmya (octan ulipristalu, 5 mg) jest to produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w drodze procedury centralnej wskazany do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym, a także w leczeniu okresowym umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

PRAC rozpatrzył wszystkie dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak również dane dostarczone przez właściwe organy krajowe, w tym informacje uzupełniające dotyczące przypadków przeszczepienia wątroby. Uwzględniono także poglądy wyrażone przez ekspertów powołanych doraźnie w tym celu, z którymi przeprowadzono konsultacje w toku postępowania.

Mięśniaki macicy to najczęściej występujące guzy narządów miednicy u kobiet. Chociaż mięśniaki macicy są zmianami łagodnymi, ich umiarkowanie ciężka i ciężka postać często wiąże się z istotną zachorowalnością, na przykład z występowaniem masywnych krwawień, niedokrwistości, dolegliwości bólowych, uczuciem dyskomfortu i pogorszeniem jakości życia. Zgodnie z oceną zawartą w pierwszym pozwoleniu na dopuszczenie produktu Esmya do obrotu, skuteczność kliniczna octanu ulipristalu w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym została ustalona w oparciu o dane z badań krótkookresowych, w których wykazano zdolność zmniejszania krwawień związanych z mięśniakami, niedokrwistości i rozmiarów mięśniaków przez substancję czynną podawaną w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w okresie do trzech miesięcy. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Esmya zostało rozszerzone o wskazanie do stosowania w okresowym leczeniu umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. To ostatnie wskazanie zatwierdzono na podstawie wyników innego badania, w którym zebrano dane dotyczące maksymalnie 4 trwających po 3 miesiące cykli leczenia okresowego octanem ulipristalu, oraz danych dotyczących wielu cykli leczenia z

wcześniejszych badań. Wykazano, że dzięki wyraźnemu zmniejszeniu krwawień, niedokrwistości i powiązanych objawów produkt Esmya szybko przyczynia się do poprawy jakości życia u pacjentek, u których nie podjęto leczenia operacyjnego. Należy zaznaczyć, że menopauza w sposób naturalny eliminuje potrzebę dalszego leczenia.

Zwrócono uwagę na fakt, że w badaniach nieklinicznych i klinicznych produktu Esmya nie stwierdzono żadnych oznak hepatotoksyczności. Jednak ze względu na kryteria wykluczające z badań pacjentki ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz lub innymi cechami choroby wątroby, a także na ograniczoną wielkość bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w tych badaniach, brak zmian w badaniach klinicznych należy interpretować ostrożnie. Także z powodu różnic hormonalnych między gryzoniami a ludźmi wyniki oceny toksykologicznego bezpieczeństwa wątroby u gryzoni uznano za mniej znaczące dla ludzi. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu we wszystkich zgłoszonych przypadkach brak informacji utrudnia ocenę przyczynowości, dlatego związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem produktu Esmya a występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby nie został jednoznacznie ustalony. Jednak informacje dotyczące tych przypadków wystarczają do wysnucia uzasadnionego przypuszczenia, że produkt Esmya może rzadko przyczyniać się do uszkodzenia wątroby.

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa i prawdopodobnego mechanizmu działania biegli z powołanej doraźnie grupy ekspertów stwierdzili, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem produktu Esmya a ciężkim uszkodzeniem wątroby jest możliwy. Zwłaszcza hepatolodzy jednomyślnie ustalili, że co najmniej w 2 zgłoszonych przypadkach można dostrzec związek ze stosowaniem produktu Esmya.

Chociaż ogólne cechy produktu Esmya nie wskazują na to, aby był on typowym środkiem powodującym polekowe uszkodzenie wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI), na podstawie aktualnej analizy danych i po uwzględnieniu opinii ekspertów PRAC stwierdził, że stosowanie produktu Esmya (octan ulipristalu) może wiązać się z ryzykiem poważnego uszkodzenia wątroby. Dostępne dane wzbudzają poważne obawy i wymagają podjęcia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Mięśniaki macicy stanowią najczęstsze wskazanie do histerektomii<sup>1</sup>. Histerektomia jest radykalnym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym bardzo często w ginekologii, który wiąże się z niewielką śmiertelnością (podawane wskaźniki umieralności wahają się w przedziale od 0,02% do 0,17%) i małym ryzykiem wystąpienia powikłań śród- lub pooperacyjnych (od 5% do 8%). Inne zabiegi operacyjne, takie jak miomektomia i embolizacja tętnic macicy, również stanowią dobrą alternatywę dla histerektomii, ale nie we wszystkich przypadkach są odpowiednie i wiążą się także z wyższym odsetkiem powikłań w porównaniu z histerektomią. Uznano jednak, że nie u wszystkich kobiet leczenie operacyjne stanowi odpowiednie rozwiązanie ze względu na dane z wywiadu chorobowego, schorzenia współistniejące lub chęć zachowania płodności.

W związku z istniejącymi obawami związanymi z ostatnio zgłoszonymi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby i przyznając, że w różnych sytuacjach klinicznych osiąga się różne korzyści, PRAC stwierdził konieczność ograniczenia stosowania produktu Esmya. Biorąc pod uwagę użyteczność kliniczną produktu Esmya w leczeniu okresowym, przy braku jakichkolwiek innych dopuszczonych do obrotu środków farmakologicznych przeznaczonych do długoterminowego stosowania, wskazanie to należy ograniczyć do dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Leczenie przedoperacyjne można uznać za przynoszące najmniej korzyści, ponieważ jest prowadzone przed planowanym zabiegiem; jednak zmniejszenie wielkości mięśniaka, a także zmniejszenie utraty krwi i niedokrwistości uważa się za znaczące klinicznie. PRAC uznał, że w treści wskazania do

---

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

stosowania należy doprecyzować, iż zgodnie z obowiązującym schematem dawkowania, produkt Esmya ma być stosowany przed operacją w jednym cyklu leczenia.

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów na ten temat oraz po dokładnej analizie dostępnych danych, PRAC uznał, że należy zalecić wymienione niżej działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka.

W celu wykluczenia pacjentek, które mogłyby być potencjalnie bardziej podatne na uszkodzenie wątroby w wyniku leczenia produktem Esmya, produkt powinien być przeciwwskazany u pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponadto PRAC uważa, że należy wprowadzić środki ostrzegawcze dotyczące monitorowania i kryteriów przerwania leczenia w celu wykrycia uszkodzenia wątroby o jakiegokolwiek etiologii zanim u pacjentki wystąpią objawy, co mogłoby zmniejszyć ryzyko rozwoju poważnych uszkodzeń.

W związku z tym, należy wykonać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Esmya, raz w miesiącu w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia, a także dwa do czterech tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zgodnie z kryteriami wykluczenia przyjętymi w badaniach klinicznych produktu Esmya, nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentek, u których aktywność ALT lub AST ponad 2-krotnie przekracza górną granicę normy (jako jedyna zmiana lub w połączeniu ze stężeniem bilirubiny ponad 2-krotnie przekraczającym górną granicę normy). Ponadto w przypadku pacjentek, u których w trakcie leczenia aktywność aminotransferaz (ALT lub AST) ponad 3-krotnie przekroczy górną granicę normy, należy przerwać leczenie i ściśle kontrolować parametry. Polekowe uszkodzenie wątroby występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania nowego leku<sup>2</sup>. Na podstawie przypadków potencjalnego uszkodzenia wątroby związanego ze stosowaniem produktu Esmya zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu i zakładając, że wszystkie takie przypadki są spowodowane przez produkt Esmya (niezależnie od związku przyczynowego) ustalono, że uszkodzenie wątroby występuje najczęściej w ciągu około 140 dni, a zdecydowana większość zgłoszonych potencjalnych polekowych uszkodzeń wątroby stwierdzono w okresie od 1 do 8 miesięcy (2 cykle leczenia z uwzględnieniem 2-miesięcznej przerwy). Jest to powód uzasadniający obowiązkowe monitorowanie czynności wątroby w ciągu 2 pierwszych cykli leczenia, natomiast w późniejszych cyklach monitorowanie zalecane jest w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. Należy zauważyć, że polekowe uszkodzenie wątroby na ogół rozwija się stopniowo w okresie 1-4 tygodni. Uważa się, że przeprowadzanie kontroli częściej niż raz w miesiącu jest praktycznie niemożliwe. PRAC uznał za stosowne monitorowanie czynności wątroby także 2 do 4 tygodni po zaprzestaniu leczenia, ponieważ w niektórych ze zgłoszonych przypadków uszkodzenie wątroby stwierdzono kilka tygodni po odstawieniu leku.

Aby zagwarantować, że decyzje w sprawie rozpoczęcia i kontynuacji leczenia podejmowane będą przez lekarzy dobrze znających się na diagnostyce mięśniaków macicy, PRAC zaleca również ograniczenie uprawnień do rozpoczynania i nadzorowania leczenia produktem Esmya do lekarzy mających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu mięśniaków macicy.

Należy także zaktualizować istniejące materiały edukacyjne (przewodnik dla lekarza) uwzględniając te zalecenia, a za stosowne uważa się również wydanie komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia (ang. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) w celu powiadomienia personelu medycznego o zaleceniach wynikających z niniejszej analizy. Aby zagwarantować, że pacjentki będą właściwie informowane o możliwym ryzyku uszkodzenia wątroby i wprowadzonych działaniach mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka, należy wydać kartę pacjenta. Pacjentki należy poinformować o możliwych działaniach niepożądanych związanych z wątrobą, które mogą być spowodowane stosowaniem produktu Esmya, a także o konieczności powiadamiania lekarza

---

<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. July 2014; 109(7):950-66.

prowadzącego o wszelkich zaburzeniach wątroby, jakie mogą u nich wystąpić. Pacjentki powinny informować lekarza prowadzącego o wszelkich zaburzeniach wątroby, jakie mogą u nich wystąpić. Powinny także mieć świadomość konieczności wykonywania kontrolnych badań czynności wątroby przed leczeniem, w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

PRAC uważa również, że należy ściśle monitorować zgłaszane przypadki uszkodzenia wątroby; w tym celu w zmienionym planie zarządzania ryzykiem (RMP) uwzględniono ukierunkowany kwestionariusz kontrolny. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć te kwestionariusze, a ich wyniki należy omówić w przyszłych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR).

Biorąc pod uwagę utrzymujące się wątpliwości PRAC jest zdania, że należy zebrać dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu Esmya i uszkodzeń wątroby. PRAC uważa, że podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badania *in vitro* w celu dokładniejszego opisu mechanizmu powstawania polekowego uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem produktu Esmya. Ponadto należy przeprowadzić badania obserwacyjne, aby przeanalizować dane dotyczące ryzyka uszkodzenia wątroby związanego ze stosowaniem produktu Esmya oraz skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka.

Podsumowując, PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Esmya jest nadal pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Tymczasowy środek polegający na zakazie rozpoczynania leczenia u nowych pacjentek zalecony przez PRAC w lutym 2018 r. zostaje zastąpiony tymi nowymi zaleceniami.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 dyrektywy (WE) nr 726/2004 opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktu Esmya (octan ulipristalu).
- PRAC przeprowadził analizę wszystkich danych dotyczących ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem produktu Esmya przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oraz właściwe organy krajowe i uwzględniających przypadki uszkodzenia wątroby i przeszczepu wątroby zgłoszone od czasu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. Przeanalizowano także dane z badań klinicznych i z badań nieklinicznych, włącznie z badaniami *in vitro*. PRAC odniósł się również do opinii wyrażonych przez biegłych na spotkaniu powołanej doraźnie grupy ekspertów.
- PRAC stwierdził, że stosowanie produktu Esmya (octan ulipristalu) może wiązać się z ryzykiem poważnego uszkodzenia wątroby. Chociaż nadal istnieją wątpliwości dotyczące związku przyczynowo-skutkowego, PRAC potwierdził bardzo poważne następstwa zgłoszonych przypadków uszkodzenia wątroby. Po zestawieniu ich z korzyściami związanymi z leczeniem umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków macicy PRAC stwierdził, że należy ograniczyć wskazaną populację ze względów bezpieczeństwa. Poza tym należy wdrożyć działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia wątroby.
- PRAC zalecił, aby okresowe leczenie produktem Esmya umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków wątroby ograniczyć do dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego. Sprecyzowano również, że produkt Esmya można stosować w jednym cyklu przedoperacyjnego leczenia umiarkowanie ciężkich i ciężkich objawów mięśniaków wątroby u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. PRAC zalecił również ograniczenie uprawnień do rozpoczynania i nadzorowania leczenia produktem Esmya do lekarzy mających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu mięśniaków macicy.

- PRAC stwierdził ponadto, że produkt Esmya powinien być przeciwwskazany u pacjentek z rozpoznanymi zaburzeniami wątroby. Ponadto PRAC zalecił wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem Esmya, w trakcie leczenia, a także dwa do czterech tygodni po zaprzestaniu leczenia. Wskazówki dotyczące rozpoczynania i przerywania leczenia na podstawie wyników tych badań podano w drukach informacyjnych o produkcie. U pacjentek z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami odpowiadającymi uszkodzeniu wątroby należy przerwać leczenie i natychmiast wykonać badania diagnostyczne.
- PRAC uznał również za konieczne wprowadzenie karty pacjenta, która będzie dostępna w każdym opakowaniu produktu Esmya, aby zagwarantować, że pacjentki będą właściwie informowane o możliwym ryzyku uszkodzenia wątroby i wprowadzonych działaniach mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka. Ponadto należy odpowiednio zaktualizować istniejący przewodnik dla lekarza dotyczący zasad ordynowania leku.
- Zdaniem PRAC należy także przeprowadzić badania mechanistyczne w celu dokładniejszej analizy przypuszczalnego mechanizmu hepatotoksyczności. Ponadto należy przeprowadzić badania obserwacyjne w celu dokładniejszego określenia ryzyka dla wątroby i oceny skuteczności wprowadzonych działań mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktu Esmya (octan ulipristalu) pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych poprawek w drukach informacyjnych o produkcie i dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu Esmya (octanu ulipristalu).

#### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.