

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

V období od vydania povolenia na uvedenie lieku Esmya (ulipristalacetát) na trh do novembra 2017 boli hlásené tri prípady závažného poškodenia pečene vedúce k transplantácii pečene. Okrem toho po uvedení lieku Esmya na trh boli takisto nahlásené ďalšie prípady poškodenia pečene. Vzhľadom na odhadnuté vystavenie lieku Esmya približne 200 000 až 275 000 pacientorokov sa zdá, že počet prípadov závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene je vyšší než sa očakávalo, hoci základný výskyt poškodenia pečene v dôsledku lieku je neistý. V informáciách o lieku Esmya neboli v tom čase uvedené žiadne informácie o hepatických udalostiach. Hoci sa uznáva neistota v súvislosti so základným výskytom a informáciami o hlásených prípadoch, závažnosť hlásených prípadov vyvoláva obavy. Keďže možný príčinný vzťah medzi liekom Esmya a akútnym zlyhaním pečene nebolo možné vylúčiť, tieto prípady viedli k dôkladnému preskúmaniu tohto rizika a jeho vplyvu na pomer prínosu a rizika lieku Esmya.

Európska komisia 30. novembra 2017 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Esmya a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Esmya (ulipristalacetát, 5 mg) je centrálné povolený liek indikovaný na predoperačnú liečbu, ako aj na intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

Výbor PRAC preskúmal všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj údaje príslušného vnútroštátneho orgánu vrátane informácií zo sledovania prípadov transplantácie pečene. Posudzovali sa aj stanoviská expertov *ad-hoc*, s ktorými sa v priebehu postupu konali konzultácie.

Myómy maternice predstavujú najčastejšie sa vyskytujúci nádor v oblasti panvy u žien. Hoci sú myómy maternice nezhubné, ich stredne závažné až závažné formy sú často spojené s významnou morbiditou, akou je napríklad silné krvácanie, anémia, bolesť, diskomfort a znížená kvalita života. Ako sa uvádza v prvom povolení na uvedenie lieku Esmya na trh, klinická účinnosť ulipristalacetátu pri predoperačnej liečbe stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku bola založená na krátkodobých štúdiách, v ktorých sa preukázala schopnosť účinnej látky znížiť krvácanie súvisiace s myómami, anémiu a veľkosť myómov, ak sa liek podával v dennej dávke 5 mg maximálne počas troch mesiacov. Povolenie na uvedenie lieku Esmya na trh sa rozšírilo o terapeutickú indikáciu intermitentnej liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku. Táto posledná indikácia bola povolená na základe výsledkov ďalšej štúdie, ktorá poskytla údaje maximálne zo štyroch intermitentných cyklov liečby ulipristalacetátom, z ktorých každý trval tri mesiace, spolu s údajmi o opakovaných liečebných cykloch z predchádzajúcich štúdií. Na základe výrazného zníženia krvácania, zníženia anémie a súvisiacich príznakov sa preukázalo, že liek Esmya rýchlo prispieva k zlepšeniu kvality života u pacientok, ktoré nepodstúpili chirurgickú liečbu. Je potrebné pripomenúť, že menopauza predstavuje prirodzené ukončenie potreby liečby.

Konštatovalo sa, že z neklinických alebo klinických štúdií lieku Esmya sa nezistil žiadny signál hepatálnej toxicity. Neexistencia zistení v klinických skúškach sa však musí z dôvodu vylučovacích kritérií vzťahujúcich sa na pacientky so zvýšenou hladinou transaminázy alebo s inými prejavmi ochorenia pečene, ako aj z dôvodu obmedzenej veľkosti databázy bezpečnosti v týchto štúdiách, interpretovať obozretne. Vzhľadom na hormonálne rozdiely medzi hlodavcami a ľuďmi boli

toxikologické zistenia v súvislosti s bezpečnosťou pre pečeň takisto hodnotené ako menej relevantné pre ľudí. Z obdobia po uvedení lieku na trh vo všetkých hlásených prípadoch chýbajú informácie k posúdeniu príčinných súvislostí, a preto nie je možné s určitosťou stanoviť príčinný vzťah medzi liekom Esmya a závažným poškodením pečene. Z týchto prípadov je však k dispozícii dostatok informácií, na základe ktorých možno dospieť k záveru, že existuje aspoň určitá možnosť, že liek Esmya môže v zriedkavých prípadoch prispievať k závažnému poškodeniu pečene.

Na základe zistení o bezpečnosti lieku a možného mechanizmu účinku odborníci z ad hoc expertnej skupiny vyjadrili názor, že príčinná súvislosť medzi liekom Esmya a závažným poškodením pečene je možná. Konkrétne sa hepatológovia zhodli na tom, že najmenej v dvoch hlásených prípadoch možno pozorovať súvislosť s užívaním lieku Esmya.

Hoci všeobecné charakteristiky lieku Esmya nepodporujú tvrdenie, že ide o typický liek spôsobujúci liekové poškodenie pečene, výbor PRAC dospel na základe aktuálneho preskúmania a zohľadnenia názorov odborníkov k záveru, že liek Esmya (ulipristalacetát) môže predstavovať riziko závažného poškodenia pečene. Dostupné údaje vzbudzujú vážne obavy a vyžadujú si prijatie opatrení na minimalizáciu rizika.

Myómy maternice sú najčastejšou indikáciou hysterektómie¹. Hysterektómia je veľmi bežným liečebným chirurgickým zákrokom v rámci gynekológie s nízkou mierou úmrtnosti (miera úmrtnosti sa pohybuje v rozsahu 0,02 až 0,17 %) a nízkym rizikom komplikácií v priebehu operácie alebo po nej (pohybuje sa v rozsahu 5 až 8 %). Medzi ďalšie chirurgické liečebné zákroky patrí napríklad myomektómia a embolizácia maternicovej tepny, ktoré takisto predstavujú vhodnú alternatívu k hysterektómii, no nie sú vhodné pre všetky prípady a sú spojené s vyššou mierou komplikácií ako hysterektómia. Vo všeobecnosti sa však uznáva, že chirurgická liečba nie je vhodná pre všetky ženy z dôvodu ich lekárskej anamnézy, komorbidít alebo túžby zachovať plodnosť.

Vo svetle existujúcich obáv vyplývajúcich z nedávno hlásených prípadov závažného poškodenia pečene a uznávajúc, že rozsah prínosov sa líši v závislosti od rôznych klinických situácií, výbor PRAC dospel k záveru, že používanie lieku Esmya by sa malo obmedziť. Vzhľadom na klinickú využiteľnosť lieku Esmya pri indikácii intermitentnej liečby, pri ktorej nie je povolená žiadna iná dlhodobá farmakologická alternatíva, sa táto indikácia musí obmedziť na dospelé ženy v reprodukčnom veku.

Najmenší prínos môže mať predoperačná liečba, pretože ide o situáciu, kedy sa plánuje chirurgický zákrok, aj keď zmenšenie myómov, zníženie straty krvi a zlepšenie anémie sa považujú za klinicky významné. Výbor PRAC usúdil, že v znení indikácie by sa malo jasne uviesť, že pri aktuálnom dávkovaní sa liek Esmya môže použiť len na jeden liečebný cyklus pred operáciou.

Vzhľadom na stanoviská odborníkov na túto tému a po dôkladnom preskúmaní dostupných údajov sa výbor PRAC domnieva, že by sa mali odporučiť nižšie uvedené opatrenia na minimalizáciu rizika.

Liek Esmya by mal byť kontraindikovaný u pacientok so základným ochorením pečene, aby bolo možné vylúčiť pacientky, ktoré môžu byť potenciálne náchylnejšie na poškodenie pečene spôsobené liečbou liekom Esmya. Výbor PRAC sa navyše domnieva, že s cieľom zistiť poškodenie funkcie pečene akéhokoľvek pôvodu skôr, ako sa u pacientky objavia príznaky, sa majú zaviesť varovania týkajúce sa kritérií sledovania a ukončenia liečby, ktoré by mohli znížiť riziko k vzniku vážneho poškodenia.

Preto sa pred začiatkom liečby liekom Esmya majú vykonať pečeňové testy, a to raz mesačne počas prvých dvoch liečebných cyklov, ako aj dva až štyri týždne po ukončení liečby. Podľa vylučovacích kritérií sa v rámci klinických štúdií lieku Esmya nemá začínať liečba v prípade pacientok, u ktorých hladina ALT alebo AST prekračuje dvojnásobok limitu normálu ULN (izolovane alebo v kombinácii s bilirubínom >2 x ULN). Okrem toho sa liečba musí ukončiť v prípade pacientok, u ktorých hladina

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

transaminázy (ALT alebo AST) prekročí počas liečby trojnásobok limitu normálu ULN , pričom takéto pacientky musia byť ďalej dôkladne sledované. Udalosti súvisiace s liekovým poškodením pečene sa zvyčajne objavia do šiestich mesiacov od začatia liečby novým liekom². Na základe hlásených prípadov možného poškodenia pečene liekom Esmya po jeho uvedení na trh a za predpokladu, že všetky takéto prípady sú spôsobené liekom Esmya, a to bez ohľadu na príčinnú súvislosť, interval nástupu poškodenia pečene je približne 140 dní, pričom výrazná väčšina hlásených potenciálnych liekových poškodení pečene sa vyskytla v období od jedného do ôsmich mesiacov (dva liečebné cykly vrátane dvojmesačnej prestávky). Toto je dôvod, na ktorom je založené povinné sledovanie pečene počas prvých 2 liečebných cyklov, zatiaľ čo počas neskorších cyklov sa odporúča sledovanie podľa klinických indikácií. Je potrebné poznamenať, že rozvoj liekového poškodenia pečene je spravidla postupný jav, ku ktorému dochádza v priebehu 1 až 4 týždňov. Sledovanie s frekvenciou častejšou ako raz mesačne preto nie je prakticky realizovateľné. Výbor PRAC považuje za vhodné sledovať funkciu pečene aj po uplynutí 2 až 4 týždňov po ukončení liečby, pretože v niektorých z uvedených prípadov bolo hlásené poškodenie pečene niekoľko týždňov po vysadení liečby.

S cieľom zabezpečiť, aby o začatí a pokračovaní liečby rozhodovali lekári so znalosťami v oblasti diagnostikovania myómov maternice, výbor PRAC takisto odporúča, aby začatie liečby liekom Esmya a dohľad nad ňou boli obmedzené na lekárov so skúsenosťami v oblasti diagnostiky a liečby myómov maternice.

Existujúci vzdelávací materiál (lekárska príručka) by sa mal takisto aktualizovať o tieto odporúčania a za vhodné sa považuje aj vydanie listu Priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (z angl. Direct Healthcare Professional Communication/DHPC) v záujme informovania zdravotníckych pracovníkov o odporúčaníach k tomuto preskúmaniu. Mala by sa vydať karta pacienta s cieľom zabezpečiť primeranú informovanosť pacientov o možných rizikách poškodenia pečene a zavedených opatreniach na minimalizáciu rizika. Pacientky by mali byť informované o potenciálnych nežiaducich účinkoch, ktoré by liek Esmya mohol mať na pečeň, ako aj o potrebe upozorniť svojho lekára, ak majú akékoľvek problémy s pečeňou. Pacientky by mali informovať lekára o akýchkoľvek svojich problémoch s pečeňou a mali by vedieť, že pred liečbou, počas nej a po jej vysadení sa vykonávajú testy na sledovanie funkcie pečene.

Výbor PRAC tiež zastával názor, že hlásené prípady poškodenia pečene by sa mali dôsledne sledovať; na tento účel bol do revidovaného plánu riadenia rizík (RMP) zahrnutý cielený dotazník o ďalšom vývoji. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh by mal tieto dotazníky implementovať a ich výsledky by sa mali prediskutovať v budúcich periodicky aktualizovaných správach o lieku (PSUR).

Vzhľadom na pretrvávajúcu neistotu je výbor PRAC toho názoru, že o lieku Esmya a poškodení pečene by sa mali zozbierať ďalšie údaje. Výbor PRAC sa domnieva, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal vykonať štúdie in vitro s cieľom lepšie charakterizovať profil mechanizmu liekového poškodenia pečene, ktoré súvisí s používaním lieku Esmya. Okrem toho by sa mali uskutočniť pozorovacie štúdie na účely analýzy údajov o riziku poškodenia pečene súvisiaceho s liekom Esmya a o účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika.

Na záver výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Esmya ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh. Dočasné opatrenie o neposkytovaní liečby novým pacientom, ktoré výbor PRAC odporučil vo februári 2018, sa nahrádza týmito novými odporúčaniami.

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

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Esmya (ulipristalacetát).
- Výbor PRAC preskúmal všetky údaje týkajúce sa rizika poškodenia pečene v súvislosti s liekom Esmya, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh a príslušné vnútroštátne orgány poskytli k prípadom poškodenia pečene a transplantácie pečene nahláseným od prvého povolenia na uvedenie lieku na trh. Preskúmané boli aj údaje z klinických skúšok, neklinických štúdií vrátane testovania in vitro. Výbor PRAC takisto posudzoval názory vyjadrené odborníkmi počas ad hoc stretnutia expertnej skupiny.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že liek Esmya (ulipristalacetát) môže predstavovať riziko závažného poškodenia pečene. Aj keď neistoty týkajúce sa príčinnej súvislosti pretrvávajú, PRAC považuje výsledok hlásených prípadov poškodenia pečene za veľmi vážny. Po zohľadnení prínosov liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice liekom Esmya výbor PRAC dospel k záveru, že indikovaná populácia by sa mala z bezpečnostných dôvodov obmedziť. Okrem toho by sa mali zaviesť opatrenia na minimalizáciu rizika poškodenia pečene.
- Výbor PRAC odporučil, aby sa intermitentná liečba stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice pomocou lieku Esmya obmedzila na dospelé ženy v reprodukčnom veku, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok. Takisto sa spresňuje, že liek Esmya možno použiť ako jeden liečebný cyklus v rámci predoperačnej liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku. Výbor PRAC tiež odporučil, aby začatie liečby liekom Esmya a dohľad nad ňou boli obmedzené na lekárov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou myómov maternice.
- Výbor PRAC ďalej dospel k záveru, že liek Esmya sa má kontraindikovať u pacientov so základným ochorením pečene. Okrem toho výbor PRAC odporučil, aby sa pečňové testy vykonávali pred začatím každého liečebného cyklu, počas liečby, ako aj dva až štyri týždne po ukončení liečby liekom Esmya. Usmernenia k začatiu a ukončeniu liečby na základe výsledkov týchto testov sú uvedené v informáciách o výrobku. Liečba sa má zastaviť, ak sa u pacientok objavia prejavy alebo príznaky zodpovedajúce poškodeniu pečene, pričom takéto pacientky je potrebné okamžite vyšetriť.
- Výbor PRAC takisto považuje za potrebné, aby každé balenie lieku Esmya obsahovalo aj kartu pacienta s cieľom zabezpečiť primeranú informovanosť pacientok o možných rizikách poškodenia pečene a zavedených opatreniach na minimalizáciu rizika. Okrem toho sa má existujúca lekárska príručka predpisovania liekov zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať.
- Výbor PRAC tiež zastával názor, že sa majú vykonať štúdie mechanizmu na účely ďalšieho preskúmania možného mechanizmu hepatálnej toxicity. Okrem toho sa majú vykonať pozorovacie štúdie s cieľom ďalej charakterizovať hepatálne riziko a posúdiť účinnosť zavedených opatrení na minimalizáciu rizika.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Esmya (ulipristalacetát) ostáva priaznivý pod podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík. Výbor preto odporúča zmenu podmienok v povoleniach na uvedenie lieku Esmya (ulipristalacetát) na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.