

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Od izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Esmya (ulipristalacetat) do novembra 2017 so poročali o treh primerih resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila Esmya poročali tudi o drugih primerih poškodbe jeter. Glede na ocenjeno izpostavljenost zdravilu Esmya približno od 200 000 do 275 000 bolnikovih let se zdi število primerov resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter, večje od pričakovanega, čeprav je osnovna incidenca z zdravili povzročene poškodbe jeter nejasna. V informacije o zdravilu Esmya takrat niso bile vključene nobene informacije o dogodkih, povezanih z jetri. Ob priznavanju nejasnosti o osnovni incidenci in informacij v primerih, o katerih so poročali, resnost prijavljenih primerov vzbuja zaskrbljenost. Ker ni bilo mogoče izključiti vzročne zveze med zdravilom Esmya in akutno odpovedjo jeter, so ti primeri sprožili poglobljeno raziskavo tega tveganja in njegovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Esmya.

Evropska komisija je zato 30. novembra 2017 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Esmya ter izda priporočilo o tem, ali naj se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, umaknejo ali razveljavijo.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravilo Esmya (ulipristalacetat, 5 mg) je odobreno po centraliziranem postopku in je indicirano za predoperacijsko in intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov pri odraslih ženskah v rodni dobi.

Odbor PRAC je proučil vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter podatke, ki so jih predložili pristojni nacionalni organi, vključno z nadaljnjimi informacijami o primerih presaditve jeter. Upoštevana so bila tudi stališča *ad hoc* strokovnjakov, s katerimi so bila med postopkom opravljena posvetovanja.

Maternični fibroidi so najpogostejši ženski medenični tumor. Čeprav so benigni, so zmerne do hude oblike pogosto povezane s pomembno obolevnostjo, npr. hudimi krvavitvami, anemijo, bolečinami, neugodjem in zmanjšano kakovostjo življenja. Kot je bilo ugotovljeno pri izdaji prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom Esmya, klinična učinkovitost ulipristalacetata pri predoperacijskem zdravljenju zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov pri odraslih ženskah v rodni dobi temelji na kratkotrajnih študijah, ki so pokazale zmožnost učinkovine za zmanjševanje s fibroidi povezanih krvavitev, anemije in velikosti fibroidov ob največ trimesečnem vsakodnevem dajanju 5-miligramskega odmerka. Dovoljenje za promet z zdravilom Esmya je bilo razširjeno z vključitvijo terapevtske indikacije za intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov pri odraslih ženskah v rodni dobi. Ta zadnja indikacija je bila odobrena na podlagi rezultatov druge študije, ki je zagotovila podatke za do štiri trimesečna intermitentna zdravljenja z ulipristalacetatom, ter podatkov o večkratnih zdravljenjih iz prejšnjih študij. Z izrazitim zmanjševanjem krvavitve, anemije in povezanih simptomov je bilo za zdravilo Esmya dokazano, da hitro prispeva k izboljšanju kakovosti življenja pri bolnicah, ki niso opravile kirurškega zdravljenja. Omeniti je treba, da menopavza predstavlja naraven konec potrebe po zdravljenju.

Ugotovljeno je bilo, da iz nekliničnih ali kliničnih študij zdravila Esmya ni bilo mogoče prepoznati nobenega signala hepatotoksičnosti. Vendar je treba zaradi izključitvenih meril, na podlagi katerih so bile izključene bolnice z zvišanimi ravnmi transaminaz ali drugimi znaki bolezni jeter, ter omejene velikosti zbirke podatkov o varnosti pri teh študijah odsotnost ugotovitev v kliničnih preskušanjih razlagati pravilno. Poleg tega so bili toksikološki izsledki o varnosti za jetra pri glodavcih zaradi

hormonskih razlik med glodavci in ljudmi ocenjeni kot manj ustrezni za ljudi. Informacije so pri vseh primerih, ki so bili prijavljeni v obdobju trženja, pomanjkljive, kar ovira oceno vzročne zveze, zato vzročna zveza med zdravilom Esmya in resno poškodbo jeter ni trdno dokazana. Informacije, pridobljene v teh primerih, pa zadostujejo za zaključek, da obstaja vsaj razumna možnost, da lahko zdravilo Esmya redko prispeva k poškodbi jeter.

Na podlagi izsledkov o varnosti in mogočega mehanizma delovanja so strokovnjaki iz *ad hoc* skupine strokovnjakov menili, da je vzročno razmerje med zdravilom Esmya in hudo poškodbo jeter verjetno. Hepatologi so se zlasti strinjali, da je bilo v vsaj dveh prijavljenih primerih mogoče ugotoviti povezavo z uporabo zdravila Esmya.

Čeprav na podlagi splošnih značilnosti zdravila Esmya ni mogoče skleniti, da gre za tipično učinkovino, ki povzroča z zdravili povzročeno poškodbo jeter, je odbor PRAC na podlagi trenutnega pregleda in ob upoštevanju pogledov strokovnjakov zaključil, da je lahko zdravilo Esmya (ulipristalacetat) povezano s tveganjem za resno poškodbo jeter. Razpoložljivi podatki vzbujajo resne pomisleke in zahtevajo sprejetje ukrepov za zmanjševanje tveganja.

Maternični fibroidi so najpogostejša indikacija za histerektomijo¹. Histerektomija je zelo pogost kurativni kirurški poseg v ginekologiji, povezan z nizko stopnjo umrljivosti (navedene stopnje umrljivosti segajo od 0,02 do 0,17 %) in majhnim tveganjem za med- ali pooperacijske zaplete (navedene stopnje segajo od 5 do 8 %). Druge vrste kirurškega zdravljenja, npr. miomektomija in embolizacija maternične arterije, so prav tako ustrezne alternative histerektomiji, vendar niso primerne za vse primere in so tudi povezane z višjo stopnjo zapletov kot histerektomija. Priznava pa se, da kirurško zdravljenje ni primerno za vse ženske, in sicer zaradi njihove anamneze, soobolenj ali želje po ohranitvi plodnosti.

Glede na zaskrbljenost v povezavi z nedavno prijavljenimi primeri resne poškodbe jeter in ob priznavanju, da je obseg koristi različen pri različnih kliničnih situacijah, je odbor PRAC menil, da bi bilo treba uporabo zdravila Esmya omejiti. Ob upoštevanju klinične uporabnosti zdravila Esmya pri indikaciji za intermitentno zdravljenje, pri kateri ni odobrena nobena druga dolgoročna farmakološka alternativa, je treba to indikacijo omejiti na odrasle ženske v rodni dobi, ki niso primerne za operacijo.

Predoperacijsko zdravljenje se lahko šteje za najmanj koristno, saj izraža situacijo, ko je operacija načrtovana; zmanjšanje velikosti miomov, manjša izguba krvi in znižanje stopnje anemije pa se štejejo za klinično pomembne. Odbor PRAC je presodil, da je treba v besedilu indikacije pojasniti, da se sme zdravilo Esmya skladno s trenutno veljavnim odmerjanjem zdravila v predoperacijskih okoliščinah uporabiti samo enkrat.

Ob upoštevanju stališča strokovnjakov o tej temi in temeljitem pregledu razpoložljivih podatkov je odbor PRAC presodil, da je treba priporočiti naslednje ukrepe za zmanjševanje tveganja.

Da bi izključili bolnice, ki bi bile ob zdravljenju z zdravilom Esmya morda dovzetnejše za poškodbo jeter, mora biti zdravilo pri bolnicah z osnovno boleznijo jeter kontraindicirano. Poleg tega je odbor PRAC presodil, da je treba uvesti opozorila o spremljanju in ustavitvi, da bi lahko prepoznali poškodbo jeter kakršnega koli izvora pred pojavom simptomov pri bolnicah, s čimer bi lahko zmanjšali tveganje za nastanek resne poškodbe.

Preiskave jetrne funkcije je zato treba opraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esmya, vsak mesec pri prvih dveh ciklih zdravljenja in v dveh do štirih tednih po prenehanju zdravljenja. Skladno z izključitvenimi merili v kliničnih študijah zdravila Esmya se zdravljenje ne sme uvesti pri bolnicah, pri katerih so vrednosti transaminaz ALT ali AST več kot 2-krat višje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN) (izolirano ali v kombinaciji z bilirubinom v 2-krat višji vrednosti od ULN). Poleg tega je treba pri

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

bolnicah, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo koncentracije transaminaz (ALT in AST), več kot 3-krat višje od zgornje meje normalnih vrednosti, prenehati z zdravljenjem in jih pozorno spremljati. Običajno se z zdravili povzročene poškodbe jeter pojavijo v prvih šestih mesecih po uvedbi novega zdravila². Na podlagi prijavljenih primerov morebitne poškodbe jeter pri zdravilu Esmya iz obdobja trženja in ob predpostavki, da je vse take primere povzročilo zdravilo Esmya, ne glede na vzročno zvezo, se poškodba jeter najpogosteje pojavi po približno 140 dneh, velika večina prijavljenih primerov morebitne z zdravili povzročene poškodbe jeter pa po enem do osmih mesecih (dveh ciklikih zdravljenja, vključno z dvema mesecema premora). To je razlog, ki utemeljuje obvezno spremljanje delovanja jeter pri prvih dveh ciklikih zdravljenja, pri poznejših ciklikih pa se spremljanje priporoča v skladu s kliničnimi indikacijami. Omeniti je treba, da je z zdravili povzročena poškodba jeter na splošno postopen pojav, ki nastane v enem do štirih tednih. Pogostejše spremljanje kot enkrat na mesec ni praktično izvedljivo. Odbor PRAC meni, da je delovanje jeter smiselno preveriti tudi po dveh do štirih tednih po koncu zdravljenja, saj je bila pri nekaterih prijavljenih primerih poškodba jeter prijavljena nekaj tednov po prenehanju zdravljenja.

Da bi zagotovili, da odločitve o uvedbi in nadaljevanju zdravljenja sprejmejo zdravniki, ki so seznanjeni z diagnozo maternične fibroze, je odbor PRAC priporočil tudi, da se uvedba in nadzor zdravljenja z zdravilom Esmya omejita na zdravnike, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem materničnih fibroidov.

Ta priporočila je treba vključiti tudi v obstoječe izobraževalno gradivo (navodila za zdravnike), smiselna pa je tudi izdaja neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC), da bi zdravstvene delavce seznanili s priporočili tega pregleda. Da bi zagotovili, da so bolnice ustrezno poučene o mogočih tveganjih poškodbe jeter in uvedenih ukrepih za zmanjševanje tveganja, je treba izdati kartico bolnika. Bolnice je treba poučiti o mogočih neželenih učinkih, povezanih z jetri, ki bi jih lahko povzročila uporaba zdravila Esmya, ter o potrebi po tem, da zdravnike opozorijo na težave z jetri, ki jih morda imajo. Bolnice morajo zdravnike obvestiti o vsakršni težavi, ki jo imajo z jetri. Prav tako morajo vedeti, da je treba preiskave delovanja jeter opraviti pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja.

Odbor PRAC je tudi menil, da je treba prijavljene primere poškodbe jeter natančno spremljati; v ta namen je bil v revidirani načrt za obvladovanje tveganja (RMP) vključen ciljni vprašalnik za spremljanje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora uvesti te vprašalnike, o njihovih rezultatih pa je treba razpravljati v prihodnjih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR).

Glede na preostale nejasnosti odbor PRAC meni, da je treba zbrati nadaljnje podatke o zdravilu Esmya in poškodbi jeter. Odbor PRAC meni, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti študije *in vitro*, da bi bolje opredelil mehanistični profil z zdravili povzročene poškodbe jeter v povezavi z zdravilom Esmya. Poleg tega je treba za analizo podatkov o tveganju za poškodbo jeter, povezano z zdravilom Esmya, in učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganja opraviti opazovalne študije.

Odbor PRAC je sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Esmya še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom. Ta nova priporočila nadomeščajo začasni ukrep prepovedi zdravljenja novih bolnic, ki ga je odbor PRAC priporočil februarja 2018.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožen za zdravilo Esmya (ulipristalacetat);

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*. Julij 2014; 109(7): 950–66.

- odbor PRAC je pregledal vse podatke o tveganju za poškodbo jeter pri uporabi zdravila Esmya, ki so mu jih v povezavi s primeri poškodbe in presaditve jeter, o katerih so poročali od izdaje prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, predložili imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in pristojni nacionalni organi. Pregledani so bili tudi podatki iz kliničnih preskušanj in nekliničnih študij, vključno s preskušanjem *in vitro*. Odbor PRAC je upošteval tudi stališča, ki so jih izrazili strokovnjaki na sestanku *ad hoc* skupine strokovnjakov;
- odbor PRAC je zaključil, da je lahko zdravilo Esmya (ulipristalacetat) povezano s tveganjem za resno poškodbo jeter. Čeprav nejasnosti o vzročni zvezi ostajajo, je odbor PRAC prepoznal zelo resen izid prijavljenih primerov poškodbe jeter. Ob primerjavi tega s koristmi zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov z zdravilom Esmya je odbor PRAC zaključil, da je treba indicirano populacijo iz varnostnih razlogov omejiti. Poleg tega je treba uvesti ukrepe za zmanjševanje tveganja za poškodbo jeter;
- odbor PRAC je priporočil, da je treba intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov z zdravilom Esmya omejiti na odrasle ženske v rodni dobi, ki niso primerne za operacijo. Poleg tega je pojasnil, da se lahko zdravilo Esmya uporabi v enem ciklusu predoperacijskega zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov pri odraslih ženskah v rodni dobi. Odbor PRAC je priporočil tudi, da se uvedba in nadzor zdravljenja z zdravilom Esmya omejita na zdravnike, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem materničnih fibroidov;
- odbor PRAC je sklenil tudi, da je treba zdravilo Esmya kontraindicirati pri bolnicah z drugimi boleznimi jeter. Poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se preiskave delovanja jeter opravijo pred začetkom vsakega ciklusa zdravljenja z zdravilom Esmya, med zdravljenjem in po dveh do štirih tednih po prenehanju zdravljenja. Navodila o uvedbi in prenehanju zdravljenja na podlagi rezultatov teh preiskav so vključena v informacije o zdravilu. Zdravljenje je treba prekiniti pri vseh bolnicah, pri katerih se pokažejo znaki ali simptomi, skladni s poškodbo jeter, bolnico pa je treba takoj preiskati;
- odbor PRAC je tudi presodil, da je treba k vsakemu pakiranju zdravila Esmya dodati kartico bolnika, da bi zagotovili, da so bolnice ustrezno poučene o mogočih tveganjih poškodbe jeter in uvedenih ukrepih za zmanjševanje tveganja. Poleg tega je treba ustrezno posodobiti obstoječa navodila o predpisovanju za zdravnike;
- odbor PRAC je menil tudi, da je treba opraviti mehanistične študije za nadaljnjo proučitev mogočega mehanizma hepatotoksičnosti. Poleg tega je treba opraviti opazovalne študije za nadaljnjo opredelitev tveganja poškodbe jeter ter oceno učinkovitosti uvedenih ukrepov za zmanjševanje tveganja.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Esmya (ulipristalacetat) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja. Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Esmya (ulipristalacetat).

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.