

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Pärast Esmya müügiloa andmist on teatatud neljast raske maksakahjustuse juhtumist, mille korral patsiendid vajasisid maksasiirdamist. Peale selle on teatatud veel mitmest selle ravimi kasutamisega seostatavast maksafunktsiooni häire juhtumist. Võttes arvesse Esmya kokkupuutehinnangut (ligikaudu 175 000 patsiendiaastat), on maksasiirdamist vajanud subakuutse raske maksakahjustuse juhtumite arv oodatust suurem, ehkki täpne ravimitekkeliste maksakahjustuste esinemissagedus on teadmata. Praegu ei sisalda Esmya pakendi infoleht teavet maksakõrvaltoimete kohta. Kuigi teatatud juhtumite esinemissagedus ja üksikasjad pole teada, viitab nende juhtumite raskusaste probleemidele. Kolmest raske maksakahjustuse juhtumist teatati pädevatele asutustele enne 2017. aasta novembrit. Esmya ja ägeda maksapuudulikkuse võimaliku põhjusliku seose tõttu neil kolmel juhul peeti vajalikuks riski, sealhulgas Esmya kasulikkuse ja riski tasakaalule avalduvat mõju põhjalikult uurida.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 30. novembril 2017 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju Esmya kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Neljandast maksapuudulikkuse juhtumist, mille korral patsient vajab maksasiirdamist, teatati 30. jaanuaril 2018. Võttes arvesse seda uut juhtumist ja teatatud juhtumeid tervikuna, viis ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõikide kättesaadavate andmete esialgse läbivaatamise ja hindamise, et teha kindlaks, kas täiendava läbivaatamise ajaks on vaja kehtestada ajutised meetmed. Esialgne läbivaatamine lõppes 8. veebruaril 2018. Käesolevas soovituses käsitletakse ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud ajutisi meetmeid seoses Esmyaga, mis põhinevad sel ajal kättesaadaval olnud esialgsetel andmetel. Need ajutised meetmed ei piira praegu artikli 20 kohases menetluses toimuva läbivaatamise tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Esmya (ulipristaalatsetaat, 5 mg) on tsentraliseeritud müügiloaga ravim, mis on näidustatud emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite operatsioonieelseks ja vahelduvaks raviks reproduktiivses eas täiskasvanud naistel.

Ulipristaalatsetaadi kliiniline efektiivsus emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite operatsioonieelses ravis reproduktiivses eas täiskasvanud naistel põhines lühiajalistel uuringutel, milles tõendati toimeaine omadus vähendada fibroididest tingitud verejooksu, aneemiat ja fibroidide suurust manustatuna ööpäevases annuses 5 mg kuni kolme kuu jooksul. Reproduktiivses eas täiskasvanud naistel emakafibroidide mõõdukate kuni raskete sümptomite vahelduva ravi näidustuse aluseks olid andmed teisest uuringust, milles vaadeldi ulipristaalatsetaadi kasutamist kuni 4 vahelduva ravikuurina (iga ravikuur kestis 3 kuud), ning korduvate ravikuuride andmed varasematest uuringutest. Patsientidel, kellel kaasneb emakafibroididega tugev menstruaalverejooks, on korduvad 3-kuulised ulipristaalatsetaadi ravikuurid operatsiooni alternatiiviks ning aitavad vähendada kirurgilise sekkumise vajadust.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik praegu kättesaadavad turustamisjärgsed ja kliiniliste uuringute andmed ning ka müügiloa hoidja esitatud vastused Esmyaga seoses teatatud raske maksakahjustuse juhtumite kohta. Lisaks tehti hiljuti teatatud juhu esialgne hindamine, kus patsient pärast maksasiirdamist suri. Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi ka juhtumi järelkontrolliandmed, samuti müügiloa hoidjalt läbivaatamismenetluse käigus saadud lisateabe.

Esmya mittekliiniliste ja kliiniliste uuringute andmete läbivaatamisel maksatoksilisuse signaale ei täheldatud. Selliste signaalide puudumist kliiniliste uuringute andmetes tuleb tõlgendada ettevaatlikult, sest uuringuprotokollide kohaselt olid ALAT/ASAT-aktiivsuse kõrvalekalded loetletud väljajätmiskriteeriumina.

Turustamisjärgselt on Esmyat kasutanud patsientidel teatatud kokku neljast ägeda maksapuudulikkuse juhtumist, mille korral patsiendid vajasisid maksasiirdamist, sealhulgas üks surmaga lõppenud juhtum. Peale selle on Esmyat kasutanud patsientidel teatatud mitmest maksakahjustuse juhtumist. Uute ohutusandmete mõju Esmya kasutamisele heakskiidetud näidustustel ei saa kättesaadavate andmete vähesuse tõttu praegu selgelt hinnata. Et kindlaks teha, millised faktorid võisid teatatud raskeid maksakahjustusi põhjustada, on vaja põhjalikku hindamist. Seetõttu on liiga vara järeldada, et maksatoksilisuse risk kaasneb kõikide Esmya kasutusjuhtudega. Sellegipoolest on teatatud mitmest raske maksakahjustuse juhtumist, mille korral ei ole leitud ühtki muud ilmselt seletust, vaatamata võimalike segavate faktoritega seotud ebakindlusele. Nende hulgas on juhtumid, kus nähud pärast ravimi äräjätmist taandusid. Peale selle on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et neljast teatatud maksasiirdamisest vähemalt kahel juhul ja veel kahe kergema juhtumi korral on seos Esmyaga vähemasti võimalik. Sellegipoolest ei saa kumulatiivselt teatatud turustamisjärgsete juhtumite läbivaatamise alusel praegu teha kindlaid järeldusi. Ehkki praegu ei ole teada, kas transaminaaside aktiivsuse jälgimine aitab ilmingimata ennetada uusi raskeid juhtumeid, on maksafunktsiooni jälgimine eeldatavalt oluline meede raviaegsete maksakahjustuste tuvastamiseks ning tõenäoliselt vähendab see raskete juhtude esinemissagedust.

Võttes arvesse Esmya kokkupuutehinnangut (ligikaudu 175 000 patsiendiaastat), on maksasiirdamist vajanud subakuutse raske maksakahjustuse juhtumite arv oodatust suurem (4 maksasiirdamist 175 000 patsiendiaasta kohta – kokku 7 raske maksakahjustuse juhtumit 175 000 patsiendiaasta kohta, ehkki mõnel juhul ei ole põhjuslik seos kindel).

Kuigi ei ole võimalik kindlalt järeldada, et need juhud olid põhjustatud Esmyast, viitavad kättesaadavad andmed olulistele probleemidele. Riski suurust arvesse võttes oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et eespool osutatud probleemid tõstatavad olulisi kahtlusi, mille tõttu on põhjendatud ajutiste meetmete kehtestamine ajaks, mil hinnatakse põhjalikult riski ulatust ja laadi (nt maksatoksilisuse mudel ja võimalik toimemehhanism).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse ravimiga seostatavat võimalikku hepatotoksilisuse riski ja asjaolu, et Esmya-ravi on sümptomaatiline, mitte raviv ning võib aidata vähendada kirurgilise sekkumise vajadust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse Esmya-ravi tavapärasest kestust, poolelioleva teadusliku hindamise ajakava ning praegu ravi saavate patsientide arvu. Kõiki neid faktoreid silmas pidades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kõige proportsionaalsema meetmena ajutiselt piirata ravimi kasutamist ainult nendel patsientidel, kellel on praegu ravi pooleli. Vahelduvat ravi saavatel patsientidel, kes on ravikuuri läbi teinud, ei tohi alustada uut ravikuuri. Patsientidel, kelle ravi on pooleli, tuleb kontrollida seerumi transaminaaside aktiivsust vähemalt kord kuus ja kohe, kui patsiendil tekivad maksakahjustuse nähud ja sümptomid. Maksakahjustusele viitavate nähtude ja sümptomite korral peab patsient otsekohe pöörduma tervishoiutöötaja poole. Maksafunktsiooni tuleb samuti kontrollida kuni nelja nädala möödudes ravi lõpetamisest. Tervishoiutöötajaid tuleb teavitada Esmyaga seoses turustamisjärgselt teatatud maksakahjustuse ja maksapuudulikkuse juhtumitest. Ravi lõpetamine on soovitatav juhul, kui patsiendi transaminaaside aktiivsus on suurenenud kaks korda üle normi ülemise piiri (transaminaaside aktiivsuse suurenemise lävi patsientidel, kes ei osale kliinilistes uuringutes). Sellisel juhul tuleb patsienti pärast ravi lõpetamist hoolikalt jälgida.

Eespool kirjeldatud ajutised meetmed tuleb lisada müügiloa tingimustesse, sealhulgas Esmya ravimiteabesse, ning nendest tuleb tervishoiutöötajatele teatada ohutusalase teatisega. Ajutiste meetmete asjakohasus vaadatakse artikli 20 kohases käimasolevas menetluses uuesti läbi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast Esmya (ulipristaalsetaati) ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed.
- Maksakahjustuse üldriskiga seotud Esmya ohutus- ja efektiivsusandmete poolleiolevas läbivaatamises vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik praegu kättesaadavad turustamisjärgsed ja kliiniliste uuringute andmed ning ka müügiloa hoidja esitatud vastused Esmyaga seoses teatatud raske maksakahjustuse juhtumite kohta.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse, et Esmyaga seoses on teatatud neljast ägeda maksapuudulikkuse juhtumist, mille korral patsiendid vajasisid maksasiirdamist, sealhulgas üks surmaga lõppenud juhtum. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et Esmya kasutamisega võib kaasneda raske maksakahjustuse risk. Võttes arvesse juhtude raskusastet, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks kehtestada ajutised meetmed, et vähendada seda riski ja kaitsta patsiente poolleioleva menetluse ajal, kus hinnatakse põhjalikult kõiki Esmya kasulikkuse ja riski tasakaaluga seotud kättesaadavaid andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude kohaselt ei tohi läbivaatamismenetluse ajal alustada ravi uutel patsientidel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitud ajutised meetmed hõlmavad ka piirangut, mille kohaselt tohib ravimit kasutada üksnes patsientidel, kellel ravi on poolleli. Vahelduvat ravi saavatel patsientidel, kes on varem ravikuuri läbi teinud, ei tohi ravimit enam kasutada.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude kohaselt tuleb ravi saavatel patsientidel kontrollida maksafunktsiooni vähemalt kord kuus ja kuni nelja nädala möödudes ravi lõpetamisest. Samuti tuleb maksafunktsiooni analüüsid teha kohe, kui patsiendil on tekkinud maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid. Patsientidel, kellel transaminaaside aktiivsus on suurenenud rohkem kui 2 korda üle normi ülemise piiri, tuleb Esmya-ravi lõpetada ja nende seisundit hoolikalt jälgida.
- Peale selle soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee saata tervishoiutöötajatele ohutusalase teatise, et teavitada neid ajutistest meetmetest, mida kohaldatakse kuni Esmyaga seotud menetluse lõpptulemuste selgumiseni.

Nendel põhjustel järeldas komitee, et Esmya kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui kohaldatakse kokkulepituid ajutisi meetmeid.

Seega soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Esmya müügiloa tingimusi.

See soovitus ei piira praegu määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel toimuva menetluse lõppjäreldusi.