

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az Esmya forgalomba hozatali engedélyének kiadása óta négy esetben számoltak be olyan súlyos májkárosodásról, amely májátültetést tett szükségessé. Továbbá a készítmény alkalmazásával kapcsolatban számos egyéb májkárosodásos esetet is jelentettek. Figyelembe véve a hozzávetőlegesen 175 000 betegévnél megfelelő becsült Esmya-expozíciót, a transzplantációhoz vezető szubakut súlyos májkárosodás eseteinek száma az Esmya kapcsán a vártnál magasabbnak tűnik, noha a gyógyszer indukálta májkárosodás háttérincidenciája bizonytalan. Az Esmya kísérőiratai jelenleg nem tartalmazzák a májjal kapcsolatos eseményekre vonatkozó információkat. A háttérincidenciával kapcsolatos bizonytalanságokat és a bejelentett esetekre vonatkozó információkat is figyelembe véve a bejelentett esetek súlyossága aggodalomra ad okot. A súlyos májkárosodás négy esetéből hármat 2017 novembere előtt jelentettek az illetékes hatóságoknak. Ebben a három esetben az Esmya és az akut májelégtelenség közötti lehetséges ok-okozati összefüggés feltárására elmélyült vizsgálat vált szükségessé, amely feltárja ezt a kockázatot és azt, hogy az miképpen befolyásolja az Esmya előny-kockázat profilját.

2017. november 30-án az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását az Esmya előny-kockázat profiljára, és fogalmazzon meg ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2018. január 30-án jelentették be a negyedik olyan esetet, amelyben a májelégtelenség transzplantációt tett szükségessé. Az újabb esetet és a bejelentett esetek összességét figyelembe véve a PRAC elvégezte az összes rendelkezésre álló adat előzetes áttekintését és értékelését annak meghatározására, hogy szükség van-e átmeneti intézkedésekre a jelenség részletes felülvizsgálata során. Az előzetes felülvizsgálatra 2018. február 8-án került sor. A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által a jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján az Esmyára vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem sértik a 20. cikk szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Az Esmya (uliprisztál-acetát, 5 mg) központosított eljárással engedélyezett gyógyszer, amely közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák preoperatív, valamint szakaszos kezelésére javallott, fogamzóképes korú felnőtt nők esetében.

A fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakult közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák preoperatív kezelésére alkalmazott uliprisztál-acetát klinikai hatásossága rövid távú vizsgálatokon alapult, amelyekben igazolták, hogy a legfeljebb 3 hónapig 5 mg napi adagban alkalmazott hatóanyag csökkenti a fibrómákkal összefüggő vézést, anaemiát és a fibróma nagyságát. A fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakult közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó méhfibrómák szakaszos kezelésére vonatkozó terápiás javallat egy másik vizsgálat (amely a legfeljebb 4, egyenként 3-3 hónapig tartó szakaszos kezelési periódusban alkalmazott uliprisztál-acetátról nyújtott adatokat), valamint a korábbi vizsgálatokban a megismételt kezelési periódusokra vonatkozó adatok eredményein alapult. Azoknál a betegeknél, akiknél méhfibrómához köthető, igen erős menstruációs vérzés jelentkezett, az uliprisztál-acetát megismételt 3 hónapos kezelési periódusai a műtét gyógyszeres alternatíváját jelentik, és csökkenthetik a sebészi beavatkozás szükségességét.

A PRAC felülvizsgálta a forgalomba hozatali követően megismert és klinikai vizsgálatokból nyert összes, jelenleg rendelkezésre álló adatot, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az

Esmya kapcsán jelentett súlyos májkárosodás eseteire vonatkozó válaszát. Ezek mellett sor került egy közelmúltban jelentett, halálos kimenetelű májtranszplantációs eset előzetes értékelésére is. A PRAC áttekintette az eset követő adatait, valamint az áttekintés során a forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott további információkat.

Az Esmya májtoxicitást kiváltó hatását felmérő nem klinikai vagy klinikai vizsgálatok áttekintése során nem azonosítottak májtoxicitásra utaló jeleket. A klinikai vizsgálati leletek hiányát elővigyázatossággal kell értelmezni, ugyanis a rendellenes ALT/AST-értékek a vizsgálati tervekben kizárási feltételként szerepeltek.

A forgalomba hozatalt követően az Esmyát kapott betegeknél összesen négy esetben jelentettek májajtűtetéshez vezető akut májelégtelenséget, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. Továbbá az Esmyát alkalmazó betegeknél számos esetben jelentettek súlyos májkárosodást. A rendelkezésre álló, korlátozott adatok fényében nem lehet biztonsággal értékelni az új biztonságossági adatoknak az Esmya jelenleg engedélyezett javallataira kifejtett hatását. A bejelentett súlyos májkárosodások lehetséges kiváltó tényezőinek egyértelmű megállapításához alapos értékelés szükséges. Ennélfogva még túl korai olyan következtetést levonni, miszerint a hepatotoxicitás kockázata minden esetben összefüggene az Esmya alkalmazásával. Van azonban néhány olyan súlyos májkárosodásos eset, amelyben nem azonosítottak egyéb magától értetődő magyarázatot a lehetséges zavarással kapcsolatos bizonytalanságok ellenére. Ezek közül néhány esetben pozitívnak bizonyult az adagolás megszüntetése. Továbbá a PRAC megítélése szerint elképzelhető, hogy az Esmya szerepet játszott a négy bejelentett transzplantációs eset közül legalább kettőben, valamint még két kevésbé súlyos esetben. Mindazonáltal a kumulatív jelentett forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése ebben a stádiumban nem teszi lehetővé egyértelmű következtetés levonását. Noha ebben a stádiumban nem egyértelmű, hogy vajon a transzaminázok monitorozásával szükségszerűen megelőzhetők-e a későbbi súlyos esetek, a májfunkció monitorozása várhatólag fontos intézkedés lesz a kezelés alatti májkárosodás észleléséhez, és hatására valószínűleg csökken a súlyos esetek előfordulási gyakorisága.

Figyelembe véve a hozzávetőlegesen 175 000 betegévről megfelelő becsült Esmya-expozíciót, a transzplantációhoz vezető szubakut súlyos májkárosodás eseteinek száma az Esmya kapcsán a vártnál magasabb (4 transzplantációhoz vezető eset 175 000 betegév során – súlyos májelégtelenség összesen 7 esetben 175 000 betegév során; mindazonáltal az oksági összefüggés ezen esetek némelyikében bizonytalan).

Bár nem lehet határozottan kijelenteni, hogy ezeket az eseteket az Esmya okozta, a rendelkezésre álló adatok komoly aggodalmakra adnak okot. A kockázat súlyosságára való tekintettel a PRAC úgy határozott, hogy a fenti szempontok keltette észszerű kétség igazolja, hogy a kockázat nagyságrendjének és természetének (pl. a hepatotoxicitás mintázata és a lehetséges hatásmechanizmus) elmélyült áttekintése alatt átmeneti intézkedéseket kell életbe léptetni.

A PRAC figyelembe vette a készítmény potenciális hepatotoxicitási kockázatát, valamint azt a tényt, hogy az Esmya tüneti és nem kuratív célú kezelés, amely csökkentheti a sebészi beavatkozás szükségességét. A PRAC figyelembe vette az Esmyával végzett kezelés időtartamát, a jelenlegi tudományos értékelés határidőit és az aktuálisan kezelt betegek számát. A PRAC mindezen tényezőket figyelembe vette, hogy a leginkább arányos intézkedésre tehesen javaslatot. Ezek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy átmenetileg azokra a betegekre korlátozza a gyógyszerkészítmény alkalmazását, akiket jelenleg is gyógyító céllal kezelnek. A szakaszos kezelésben részesülő betegeket illetően a gyógyszerkészítmény alkalmazása nem ismétlődő meg azoknál a betegeknél, akik befejezték egy korábbi kezelési periódust. Továbbá a jelenleg kezelt betegeknél legalább havonta, májkárosodásra utaló jelek és tünetek felbukkanása esetén pedig haladéktalanul el kell végezni a szérum transzaminázszintek monitorozását. A májkárosodásra utaló jeleket és tüneteket mutató betegek haladéktalanul forduljanak egészségügyi szakemberhez. A máj monitorozását a kezelés

abbaahagyása után még négy hétig folytatni kell. Az egészségügyi szakembereket tájékoztatni kell az Esmya alkalmazása kapcsán a forgalomba hozatalt követően jelentett májkárosodás és májelégtelenség eseteiről. A kezelés abbaahagyása abban az esetben javasolt, ha a transzaminázok szintje a klinikai vizsgálatokba be nem választott betegek küszöbértékére (amely a normáltartomány felső határértékének kétszerese) emelkedik. A kezelés abbaahagyása után alapos megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akik meghaladják ezt a küszöbértéket.

A fenti átmeneti intézkedéseket fel kell tüntetni a forgalomba hozatali engedély feltételeiben, beleértve az Esmya kísérőiratait is, valamint DHPC útján tájékoztatni kell róluk az egészségügyi szakembereket is. Az átmeneti intézkedések megfelelőségét a folyamatban lévő, 20. cikk szerinti eljárásban felülvizsgálják.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, az Esmyára (uliprisztál-acetát) vonatkozó farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségességével kapcsolatban a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően.
- Az Esmya alkalmazásával összefüggő májkárosodás teljes kockázatával kapcsolatos biztonságossági és hatásossági adatok folyamatban levő ellenőrzése során a PRAC áttekintette a forgalomba hozatalt követően megismert és klinikai vizsgálatokból nyert összes, jelenleg rendelkezésre álló adatot, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az Esmya kapcsán jelentett súlyos májkárosodás eseteire vonatkozó választát.
- A PRAC figyelembe vette, hogy az Esmya kapcsán négy esetben jelentettek májátültetéshez vezető akut májelégtelenséget, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A PRAC azt a következtetést vonta le, hogy az Esmya alkalmazása potenciálisan összefüggésben állhat a súlyos májkárosodás kockázatával. Az esetek súlyosságát figyelembe véve a PRAC megállapította, hogy jelenleg átmeneti intézkedéseket kell életbe léptetni a kockázat minimalizálása és a betegek védelme érdekében mindaddig, amíg véget nem ér a felülvizsgálat, és amíg el nem készül az Esmya előny-kockázat profiljával kapcsolatos valamennyi elérhető adat alapos értékelése.
- A PRAC azt javasolja, hogy amíg a felülvizsgálat véget nem ér, ne kezdjék meg új betegek kezelését a gyógyszerrel. A PRAC által ajánlott átmeneti intézkedések része az is, hogy a gyógyszer alkalmazását csak azokra a betegekre korlátozzák, akik jelenleg is terápiás kezelésben részesülnek. A szakaszos kezelésben részesülő betegeket illetően a gyógyszert abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy korábbi kezelési periódust.
- A PRAC a májfunkció legalább havonkénti gyakoriságú monitorozását javasolja a kezelt betegeknél, valamint a kezelés abbaahagyása után még legfeljebb négy hétig. Ezeket a vizsgálatokat azonnal el kell végezni, ha a betegnél a májkárosodásnak megfeleltethető jelek vagy tünetek alakulnak ki. Ha az Esmya-kezelés közben a beteg transzaminázszintje legalább kétszeresen meghaladja a normálérték felső határát, abba kell hagyni a kezelést és szoros megfigyelést kell kezdeni.
- A PRAC továbbá egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatás kiküldését javasolja, amely informálja az egészségügyi szakembereket az Esmya teljes felülvizsgálatának eredményéig életbe léptetett óvintézkedésekről.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy az Esmya előny-kockázat profilja kedvező marad a megegyezés szerinti, átmeneti intézkedések mellett.

A bizottság ennek következményeként az Esmya forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását javasolja.

Ez az ajánlás nem sérti a folyamatban lévő, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás végleges következtetéseit.