

IV priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Nuo tada, kai buvo suteiktas Esmya registracijos pažymėjimas, pranešta apie keturis sunkaus kepenų pažeidimo atvejus, kai reikėjo persodinti kepenis. Be to, pranešta apie kelis kitus kepenų veiklos sutrikimo atvejus, susijusius su preparato vartojimu. Atsižvelgiant į tai, kad apskaičiuota suminė Esmya poveikio trukmė yra maždaug 175 000 paciento gyvenimo metų, atveju, kai vartojant Esmya dėl poūmio sunkaus kepenų veiklos sutrikimo reikėjo persodinti kepenis, skaičius atrodo didesnis nei tikėtasi, nors tikslų duomenų apie bendrą vaisto sukeltų kepenų pažeidimų dažnį tikslinėje pacientų populiacijoje nėra. Šiuo metu informacija apie žalingą poveikį kepenims į Esmya preparato informacinius dokumentus neįtraukta. Atsižvelgiant į tai, kad tikslų duomenų apie bendrą kepenų veiklos sutrikimų dažnį tikslinėje pacientų populiacijoje nėra, ir į pranešimuose apie kepenų veiklos sutrikimo atvejus pateiktą informaciją, kepenų veiklos sutrikimų, apie kuriuos pranešta, sunkumas kelia susirūpinimą. Apie tris iš keturių minėtų sunkaus kepenų pažeidimo atvejų kompetentingoms institucijoms pranešta iki 2017 m. lapkričio mėn. Dėl galimo Esmya vartojimo ir ūmaus kepenų nepakankamumo priežastinio ryšio minėtais trimis atvejais pradėtas išsamus šios rizikos tyrimas – atsižvelgiant į jo rezultatus bus peržiūrėtas Esmya naudos ir rizikos santykis.

Todėl 2017 m. lapkričio 30 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Esmya naudos ir rizikos santykiui, ir pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

2018 m. sausio 30 d. pranešta apie ketvirtą kepenų nepakankamumo, dėl kurio reikėjo persodinti kepenis, atvejį. Atsižvelgdamas į šį naują atvejį ir į užregistruotų atvejų visumą, PRAC atliko visų turimų duomenų preliminarį peržiūrą ir vertinimą, kad nuspręstų, ar reikia imtis laikinųjų priemonių, kol šis klausimas bus toliau nagrinėjamas. Preliminari peržiūra užbaigta 2018 m. vasario 8 d. Esama rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti dėl Esmya, remdamasis šiuo metu turimais preliminariais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio šiuo metu vadovaujantis 20 straipsnyje numatyta procedūra atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Esmya (ulipristalio acetatas, 5 mg) yra pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas vaistinis preparatas, skirtas vartoti priešoperaciniam ir su pertraukomis vykdomam vidutinio sunkumo ir sunkių gimdos fibromos simptomų gydymui suaugusioms vaisingo amžiaus moterims.

Ulipristalio acetato klinikinis veiksmingumas vartojant jį priešoperaciniam vidutinio sunkumo ir sunkių gimdos fibromos simptomų gydymui suaugusioms vaisingo amžiaus moterims buvo pagrįstas trumpalaikiais tyrimais, kuriais įrodytas šios veikliosios medžiagos gebėjimas, iki trijų mėnesių vartojant 5 mg dozę per parą, sumažinti su fibroma susijusį kraujavimą, mažakraujystę ir fibromos dydį. Terapinė indikacija, pagal kurią suaugusioms vaisingo amžiaus moterims skiriamas su pertraukomis vykdomas vidutinio sunkumo ir sunkių gimdos fibromos simptomų gydymas, pagrįsta kito tyrimo rezultatais; šiame tyrime pateikiami duomenys apie ne daugiau kaip keturis su pertraukomis vykdomo gydymo ulipristalio acetatu kursus, kurių kiekvieno trukmė – trys mėnesiai, taip pat kartotinio gydymo kursų duomenys iš ankstesnių tyrimų. Pacientėms, kurios menstruacijų metu gausiai kraujuoja dėl gimdos fibromos, kartotiniai trijų mėnesių trukmės gydymo ulipristalio acetatu kursai yra medicininė operacijos alternatyva; dėl jų gali sumažėti chirurginės intervencijos poreikis.

PRAC peržiūrėjo visus šiuo metu turimus duomenis, gautus po vaisto registracijos ir iš klinikinių tyrimų, taip pat registruotojo pateiktus atsakymus dėl užregistruotų sunkaus kepenų pažeidimo vartojant Esmya atvejų. Taip pat atliktas preliminarus neseniai užregistruoto kepenų persodinimo su mirtinomis pasekmėmis atvejo vertinimas. Vykstant peržiūrai, PRAC taip pat peržiūrėjo tolesnę informaciją apie šį atvejį ir papildomą registruotojo pateiktą informaciją.

Atliekant Esmya neklinikinių ir klinikinių tyrimų peržiūrą, toksiškumo kepenims požymių nenustatyta. Tai, kad klinikiniuose tyrimuose minėtų faktų nenustatyta, reikėtų vertinti atsargiai, nes, remiantis protokolais, per didelės ALT ir AST koncentracijos buvo pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijus.

Po vaisto registracijos iš viso pranešta apie keturis atvejus, kai pacientams, vartojusiems Esmya, dėl ūmaus kepenų nepakankamumo reikėjo persodinti kepenis, įskaitant vieną atvejį su mirtinomis pasekmėmis. Be to, užregistruoti keli pacientų, vartojančių Esmya, kepenų pažeidimo atvejai. Atsižvelgiant į turimus negausius duomenis, šiuo metu neįmanoma tiksliai įvertinti nustatytų naujų su Esmya vartojimo pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas saugumu susijusių faktų poveikio vaisto naudai ir rizikos santykiui. Norint aiškiai nustatyti veiksnius, dėl kurių galėjo atsirasti užregistruoti sunkūs kepenų pažeidimai, reikia atlikti išsamų vertinimą. Todėl dar per anksti daryti išvadą, kad visais atvejais toksiškumas kepenims yra susijęs su Esmya vartojimu. Vis dėlto nustatyti keli sunkaus kepenų pažeidimo atvejai, kai, nepaisant netikrumo dėl galimų iškraipiančių veiksnių, nerasta jokio kito akivaizdaus paaiškinimo. Tarp jų yra atvejų, kai, nutraukus Esmya vartojimą, problema išnyko. Be to, PRAC mano, kad mažiausiai dviem iš keturių užregistruotų persodinimo atvejų ir dviem papildomais ne tokiais sunkiais atvejais sąsaja su Esmya yra bent jau tikėtina. Vis dėlto, atlikus bendrai pateiktos informacijos apie atvejus, apie kuriuos pranešta po vaisto registracijos, peržiūrą, šiame etape dar negalima daryti tvirtų išvadų. Nors šiame etape neaišku, ar transaminazių kiekio stebėjimas iš tiesų padėtų išvengti tolesnių sunkaus kepenų pažeidimo atvejų, tikimasi, kad kepenų veiklos stebėjimas bus svarbi priemonė siekiant nustatyti kepenų pažeidimą gydymo metu ir ją taikant veikiausiai sumažės sunkaus kepenų pažeidimo atvejų.

Atsižvelgiant į tai, kad apskaičiuota suminė Esmya poveikio trukmė yra maždaug 175 000 paciento gyvenimo metų, atvejų, kai vartojant Esmya dėl poūmio sunkaus kepenų veiklos sutrikimo reikėjo atlikti kepenų persodinimą, skaičius yra didesnis nei tikėtasi (keturi kepenų persodinimo atvejai ir iš viso septyni sunkaus kepenų veiklos sutrikimo atvejai per 175 000 paciento gyvenimo metų, nors priešastinis ryšys kai kuriais iš šių atvejų yra neaiškus).

Nors negalima daryti tvirtų išvadų, kad šiais atvejais kepenys buvo pažeistos dėl Esmya vartojimo, turimi duomenys kelia didelį susirūpinimą. Šiuo metu atliekama išsami rizikos masto ir pobūdžio (pvz., toksiškumo kepenims tendencijų ir galimo veikimo mechanizmo) peržiūra, tad PRAC, atsižvelgdamas į rizikos rimtumą, manė, kad pirmiau išdėstyti faktai kelia pagrįstą abejonių dėl Esmya saugumo, todėl tuo tarpu pateisinama imtis laikinųjų priemonių.

PRAC apsvarstė galimą preparato toksiškumo kepenims riziką, taip pat tai, kad Esmya yra simptomams, o ne pagrindinei priežastčiai, gydyti skirtas vaistas, galintis sumažinti chirurginės intervencijos poreikį. PRAC taip pat apsvarstė gydymo preparatu Esmya trukmę, atliekamo mokslinio vertinimo užbaigimo terminus ir atsižvelgė į šiuo metu gydomus pacientus. Atsižvelgęs į visus šiuos veiksnius, kad galėtų rekomenduoti proporcingiausią priemonę, PRAC nusprendė laikinai apriboti vaistinio preparato vartojimą ir leisti jį vartoti tik tiems pacientams, kuriems šiuo metu skirtas terapinis gydymas. Kalbant apie pacientus, kurie gydomi su pertraukomis, vaistinis preparatas neturi būti pakartotinai skiriamas ankstesnį gydymo kursą užbaigusiems pacientams. Be to, šiuo metu gydomiems pacientams transaminazių kiekio kraujo serume tyrimas turi būti atliekamas bent kas mėnesį arba nedelsiant, pasireiškus kepenų pažeidimo požymiams ir simptomams. Pacientai, kuriems pasireiškia kepenų pažeidimą pranašaujantys požymiai ir simptomai, turėtų skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Kepenų veiklą taip pat reikia ištirti ne vėliau kaip per keturias savaites po gydymo

nutraukimo. Sveikatos priežiūros specialistai turi būti informuoti apie kepenų pažeidimo ir nepakankamumo vartojant Esmya atvejus, apie kuriuos pranešta po vaisto registracijos. Padidėjusio transaminazių kiekio ribinė vertė, kuri yra du kartus didesnė už viršutinę normos ribą ir yra pacientų neįtraukimo į klinikinius tyrimus kriterijus, turėtų būti laikoma ribine verte, kai rekomenduojama gydymą nutraukti. Pacientai, kurių transaminazių kiekis viršijo šią ribinę vertę, nutraukus gydymą turi būti atidžiai stebimi.

Pirmiau nurodytos laikinosios priemonės turi būti įtrauktos į registracijos pažymėjimo sąlygas, įskaitant Esmya preparato informacinius dokumentus, ir apie jas sveikatos priežiūros specialistai turi būti informuoti tiesioginiu pranešimu sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC). Šių laikinųjų priemonių tinkamumas bus persvarstytas kaip tebevykdomos 20 straipsnyje numatytos procedūros dalis.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė procedūrą, numatytą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį, kuri pradėta remiantis Esmya (ulipristalio acetato) farmakologinio budrumo duomenimis, ypač atsižvelgiant į poreikį taikyti laikinasias priemones pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalį;
- vykstant saugumo ir veiksmingumo duomenų, susijusių su bendra kepenų pažeidimo rizika vartojant Esmya, peržiūrai, PRAC peržiūrėjo visus šiuo metu turimus duomenis, gautus po vaisto registracijos ir iš klinikinių tyrimų, taip pat registruotojo pateiktus atsakymus dėl užregistruotų sunkaus kepenų pažeidimo vartojant Esmya atvejų;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad užregistruoti keturi atvejai, kai vartojant Esmya dėl ūmaus kepenų nepakankamumo reikėjo atlikti kepenų persodinimą, įskaitant vieną atvejį su mirtinomis pasekmėmis. PRAC padarė išvadą, kad Esmya vartojimas gali būti siejamas su sunkaus kepenų pažeidimo rizika. Atsižvelgdamas į atvejų sunkumą, PRAC manė, kad, kol vyksta peržiūra ir atliekamas išsamus visų tyrimų su Esmya naudos ir rizikos santykiu susijusių duomenų vertinimas, šiai rizikai mažinti ir pacientams apsaugoti reikia imtis laikinųjų priemonių;
- PRAC rekomenduoja, kol vyksta peržiūra, neskirti šio vaistinio preparato naujiems pacientams. PRAC siūlomos laikinosios priemonės taip pat apima vaistinio preparato vartojimo apribojimą, kad jį būtų leista vartoti tik tiems pacientams, kuriems šiuo metu skirtas terapinis gydymas. Kalbant apie pacientus, kurie gydomi su pertraukomis, ankstesnį gydymo kursą užbaigusiu pacientų gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas;
- PRAC rekomendavo šiuo metu gydomiems pacientams kepenų veiklos tyrimą atlikti bent kas mėnesį, taip pat ne vėliau kaip per keturias savaites nuo gydymo nutraukimo. Šiuos tyrimus reikia atlikti nedelsiant, jeigu pacientui pasireiškia su kepenų pažeidimu susiję požymiai ir simptomai. Esmya gydomų pacientų, kurių transaminazių kiekis yra du kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymas turi būti nutrauktas ir jie turi būti atidžiai stebimi;
- be to, PRAC rekomendavo, laukiant išsamios Esmya peržiūros rezultatų, išplatinti pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, kuriuo jie būtų informuoti apie taikomas atsargumo priemones.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Esmya naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti imtasi sutartų laikinųjų priemonių.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Esmya registracijos pažymėjimo sąlygas.

Ši rekomendacija neturės poveikio galutinėms šiuo metu vykstančios Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros išvadoms.