

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Od czasu dopuszczenia produktu Esmya do obrotu zgłoszono cztery przypadki poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby. Ponadto zgłoszono kilka innych przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem tego produktu. Zważywszy na szacunkową ekspozycję na produkt Esmya, odpowiadającą w przybliżeniu 175 000 pacjentolat, liczba przypadków podostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby po zastosowaniu produktu Esmya wydaje się wyższa od oczekiwanej, choć podstawowa częstość występowania polekowego uszkodzenia wątroby jest niepewna. W drukach informacyjnych produktu Esmya obecnie nie ma informacji na temat zdarzeń dotyczących wątroby. Biorąc pod uwagę niepewność co do podstawowej częstości występowania, jak też informacje o zgłoszonych przypadkach, poważny charakter zgłaszanych przypadków budzi obawy. Trzy z tych czterech przypadków poważnego uszkodzenia wątroby zgłoszono właściwym organom przed listopadem 2017 r. Ewentualny związek przyczynowy pomiędzy produktem Esmya a ostrą niewydolnością wątroby w tych trzech przypadkach skłonił do dogłębnego zbadania tego ryzyka oraz jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya.

W dniu 30 listopada 2017 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie artykułu 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Czwarty przypadek uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby zgłoszono w dniu 30 stycznia 2018 r. Biorąc pod uwagę ten nowy przypadek, jak też wszystkie zgłoszone przypadki, komitet PRAC dokonał wstępnego przeglądu i oceny wszystkich dostępnych danych w celu rozważenia, czy niezbędne jest wprowadzenie środków tymczasowych w trakcie dalszej oceny tego problemu. Wstępny przegląd zakończono w dniu 8 lutego 2018 r. Obecne zalecenie odnosi się jedynie do środków tymczasowych zaleconych przez PRAC dla produktu Esmya na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Te środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik trwającej oceny prowadzonej zgodnie z procedurą określoną w artykule 20.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC**

Esmya (octan uliprystalu, 5 mg) to zatwierdzony centralnie produkt leczniczy wskazany do leczenia przedoperacyjnego, a także przerywanego leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Skuteczność kliniczną octanu uliprystalu w przedoperacyjnym leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym stwierdzono w oparciu o krótkotrwałe badania, które wykazały zdolność substancji czynnej do redukcji krwawienia związanego z mięśniakami, niedokrwistości i wielkości mięśniaków, gdy był on podawany w dawce dobowej 5 mg przez okres do trzech miesięcy. Wskazanie terapeutyczne, którym jest przerywane leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, było oparte na wynikach innego badania, które dostarczyło danych na temat do 4 przerywanych kursów leczenia octanem uliprystalu, trwających po 3 miesiące, a także danych na temat powtarzanych kursów leczenia z wcześniejszych badań. U pacjentek z nasilonymi krwawieniami miesięczkowymi związanymi z mięśniakami macicy powtarzane 3-miesięczne kursy leczenia octanem

uliprystalu stanowią alternatywę medyczną dla zabiegu chirurgicznego i mogą potencjalnie redukować konieczność interwencji chirurgicznej.

Komitet PRAC dokonał przeglądu wszystkich obecnie dostępnych danych uzyskanych po dopuszczeniu leku do obrotu, jak też z badań klinicznych, a także przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi dotyczące zgłoszonych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby po leczeniu produktem Esmya. Oprócz tego przeprowadzono wstępną ocenę niedawno zgłoszonego przypadku transplantacji wątroby zakończonego zgonem. Komitet PRAC ocenił także informacje uzupełniające dotyczące tego przypadku, jak również dodatkowe informacje przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w trakcie wykonywania oceny.

Podczas oceny badań nieklinicznych oraz klinicznych produktu Esmya nie stwierdzono oznak toksyczności wątrobowej wywołanej przez ten produkt. Brak takich obserwacji w badaniach klinicznych należy interpretować ostrożnie, ponieważ nieprawidłowe wartości ALT/AST stanowiły kryterium wykluczenia określone w protokołach.

Po dopuszczeniu leku do obrotu odnotowano łącznie cztery przypadki ostrej niewydolności wątroby prowadzącej do transplantacji wątroby, w tym jeden przypadek zakończony zgonem, u pacjentów przyjmujących produkt Esmya. Ponadto zgłoszono kilka przypadków uszkodzenia wątroby u pacjentów stosujących produkt Esmya. Wpływ nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa w obecnie zatwierdzonych wskazaniach do stosowania produktu Esmya nie może obecnie zostać oceniony w sposób wyczerpujący ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych. Niezbędna jest dogłębna ocena, aby dokładnie określić czynniki, które mogły spowodować zgłoszone przypadki poważnego uszkodzenia wątroby. Jest zatem zbyt wcześnie, aby wyciągnąć wniosek, że ryzyko hepatotoksyczności było związane ze stosowaniem produktu Esmya we wszystkich przypadkach. Opisano jednak kilka przypadków poważnego uszkodzenia wątroby, w których nie zidentyfikowano innych oczywistych wyjaśnień, pomimo niepewności związanej z możliwymi czynnikami wnikającymi. W niektórych przypadkach odnotowano zmniejszenie zaburzeń po odstawieniu leku. Ponadto PRAC uznał, że rola produktu Esmya w co najmniej dwóch z czterech zgłoszonych przypadków wymagających transplantacji oraz w dwóch dodatkowych mniej poważnych przypadkach jest co najmniej prawdopodobny. Niemniej jednak na obecnym etapie przegląd skumulowanych przypadków porejestacyjnych nie pozwala na określenie ostatecznych wniosków. Pomimo iż na tym etapie nie jest jasne, czy monitorowanie aktywności transaminaz mogłoby pozwolić uniknąć dalszych ciężkich przypadków, oczekuje się, że monitorowanie czynności wątroby będzie stanowiło ważne działanie umożliwiające wykrywanie uszkodzenia wątroby w trakcie leczenia, a z dużym prawdopodobieństwem może także zredukować częstość występowania przypadków ciężkich zaburzeń.

Biorąc pod uwagę szacunkową ekspozycję na produkt Esmya, odpowiadającą w przybliżeniu 175 000 pacjentolat, liczba przypadków podostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do transplantacji wątroby po zastosowaniu produktu Esmya jest wyższa od oczekiwanej (4 przypadki transplantacji na 175 000 pacjentolat – łącznie 7 przypadków ciężkich zaburzeń czynności wątroby na 175 000 pacjentolat, choć w niektórych z tych przypadków związek przyczynowy nie jest pewny).

Choć nie można ostatecznie określić, czy przypadki te były spowodowane przez produkt Esmya, dostępne dane stwarzają poważne obawy. Mimo iż wielkość i charakter (np. schemat występowania hepatotoksyczności oraz możliwy mechanizm działania) tego zagrożenia są poddawane szczegółowej ocenie, po uwzględnieniu jego poważnego charakteru PRAC uznał, że problem ten stwarza istotne wątpliwości, które uzasadniają wprowadzenie w międzyczasie środków tymczasowych.

PRAC rozważył potencjalne ryzyko hepatotoksyczności produktu, jak również fakt, że produkt Esmya stanowi leczenie objawowe, a nie terapię umożliwiającą wyeliminowanie choroby; jest to jednak leczenie, które może zmniejszać liczbę przypadków, w których konieczna jest interwencja chirurgiczna. PRAC przeanalizował czas leczenia produktem Esmya, ramy czasowe obecnej oceny naukowej, a także

pacjentów, którzy aktualnie otrzymują leczenie. Biorąc pod uwagę wszystkie te czynniki, w celu zalecenia środka, który byłby najbardziej proporcjonalny, PRAC uznał, że należy tymczasowo ograniczyć stosowanie produktu leczniczego do pacjentów, którzy obecnie są poddawani leczeniu. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie przerywane nie należy powtarzać stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów, którzy zakończyli poprzedni cykl leczenia. Ponadto w przypadku pacjentów obecnie leczonych należy monitorować aktywność transaminaz w surowicy co najmniej raz w miesiącu, a także niezwłocznie w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Monitorowanie wątroby należy prowadzić również przez okres do czterech tygodni po zakończeniu leczenia. Osoby z fachowego personelu medycznego (HCP) powinny być informowane o przypadkach uszkodzenia wątroby i niewydolności wątroby zgłoszonych podczas stosowania produktu Esmya po jego dopuszczeniu do obrotu. Próg podwyższenia aktywności transaminaz u pacjentów nieuczestniczących w badaniach klinicznych, który odpowiada dwukrotności górnej granicy normy, należy traktować jako próg, przy którym zaleca się przerwanie leczenia. Pacjentów, u których próg ten zostanie przekroczony, należy uważnie monitorować po zakończeniu leczenia.

Powyższe środki tymczasowe powinny znaleźć odzwierciedlenie w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w drukach informacyjnych dotyczących produktu Esmya, oraz powinny zostać przekazane do wiadomości HCP za pośrednictwem DHPC. Adekwatność tych środków tymczasowych zostanie oceniona w ramach trwającej procedury zgodnej z artykułem 20.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę prowadzoną na podstawie artykułu 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w związku z danymi z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktem Esmya (octanem uliprystalu), a w szczególności konieczność zastosowania środków tymczasowych zgodnie z artykułem 20(3) rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- W trakcie trwającej oceny danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w kontekście ogólnego ryzyka uszkodzenia wątroby po zastosowaniu produktu Esmya PRAC dokonał oceny wszystkich obecnie dostępnych danych uzyskanych ze zgłoszeń porejestacyjnych oraz z badań klinicznych, jak też odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego dotyczące zgłoszonych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu produktu Esmya.
- PRAC zauważył, że zgłoszono cztery przypadki ostrej niewydolności wątroby prowadzącej do transplantacji wątroby, w tym jeden przypadek zakończony zgonem, po zastosowaniu produktu Esmya. PRAC uznał, że stosowanie produktu Esmya może potencjalnie wiązać się z ryzykiem ciężkiego uszkodzenia wątroby. Ze względu na poważny charakter tych przypadków PRAC stwierdził, że obecnie konieczne jest wprowadzenie środków tymczasowych w celu zminimalizowania tego ryzyka i ochrony pacjentów, w trakcie prowadzenia dalszej oceny oraz szczegółowej analizy wszystkich dostępnych danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka dla preparatu Esmya.
- PRAC zaleca, aby w trakcie tej oceny nie rozpoczynać stosowania tego produktu leczniczego u żadnego nowego pacjenta. Środki tymczasowe zaproponowane przez PRAC obejmują również ograniczenie stosowania produktu leczniczego u pacjentów, którzy obecnie go otrzymują. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie przerywane należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów, którzy zakończyli poprzedni cykl leczenia.

- PRAC zalecił monitorowanie czynności wątroby co najmniej raz w miesiącu u pacjentów poddawanych leczeniu, jak również w okresie do czterech tygodni po zakończeniu leczenia. Badania takie należy też wykonać niezwłocznie w przypadku, gdy u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe bądź podmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem Esmya poziom transaminaz przekroczy >2 razy górną granicę normy, leczenie należy przerwać i należy rozpocząć ściśle monitorowanie.
- Ponadto PRAC zalecił przekazanie osobom z fachowego personelu medycznego wiadomości w celu poinformowania ich o zastosowanych środkach tymczasowych w oczekiwaniu na wyniki pełnej oceny produktu Esmya.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Esmya pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych środków tymczasowych.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Esmya.

Zalecenie to nie ma wpływu na ostateczne wnioski z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.