

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Od izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Esmya so poročali o štirih primerih resnih poškodb jeter, ki so privedle do presaditve jeter. Poleg tega so poročali o več drugih primerih okvar jeter, povezanih z uporabo tega zdravila. Glede na ocenjeno izpostavljenost zdravilu Esmya približno 175.000 bolnik-let se zdi število primerov subakutne hude okvare jeter, ki je privedla do presaditve jeter, pri zdravilu Esmya višje od pričakovanega, čeprav je osnovna incidenca z zdravili povzročene poškodbe jeter nejasna. V informacije o zdravilu Esmya trenutno niso vključene nobene informacije o neželenih učinkih, povezanih z jetri. Ob priznavanju nejasnosti o osnovni incidenci in informacij v primerih, o katerih so poročali, vzbuja zaskrbljenost resnost prijavljenih primerov. Trije od teh štirih primerov resne poškodbe jeter so bili pristojnim organom sporočeni pred novembrom 2017. Možna vzročna zveza med zdravilom Esmya in akutno odpovedjo jeter v teh treh primerih je sprožila poglobljeno raziskavo tega tveganja in njegovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi.

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 ustrezna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali odvzamejo.

Četrty primer odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve, je bil sporočen 30. januarja 2018. Ob upoštevanju tega novega primera in skupnega števila sporočenih primerov je odbor PRAC opravil predhodni pregled in oceno vseh razpoložljivih podatkov, da bi ocenil, ali so med nadaljnjim pregledom zadeve potrebni začasni ukrepi. Začasni pregled je bil zaključen 8. februarja 2018. Trenutno poročilo se nanaša zgolj na ukrepe, ki jih odbor PRAC za zdravilo Esmya priporoča na podlagi predhodnih podatkov, ki so ob tem času na voljo. Ti začasni ukrepi ne posegajo v izid potekajočega pregleda v okviru postopka v skladu s členom 20.

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.

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 zdravilne učinkovine za zmanjševanje s fibroidi povezanih krvavitev, anemije in velikosti fibroidov ob trimesečnem vsakodnevnem dajanju 5-miligramskega odmerka. Terapevtska indikacija za intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih fibroidov pri odraslih ženskah v rodni dobi je temeljila na rezultatih druge študije, kjer so zbrali podatke za do štiri trimesečna intermitentna zdravljenja z ulipristalacetatom ter podatke o ponovljenih zdravljenjih iz prejšnjih študij. Pri bolnicah, ki so imele močno menstruacijsko krvavitev, povezano z materničnimi fibroidi, je večkratno trimesečno zdravljenje z ulipristalacetatom pomenilo alternativo kirurškemu zdravljenju in možnost za zmanjšanje potrebe po kirurškem posegu.

Odbor PRAC je pregledal vse trenutno razpoložljive podatke iz obdobja trženja in iz kliničnih preskušanj ter odgovore, ki jih je glede primerov resne poškodbe jeter, o katerih so poročali v povezavi z zdravilom Esmya, predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je bila opravljena preliminarna ocena nedavno prijavljenega primera presaditve jeter s smrtnim izidom. Odbor PRAC je pregledal tudi nadaljnje informacije o tem primeru in dodatne informacije, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ko je potekal pregled.

Pri pregledu nekliničnih ali kliničnih preskušanj zdravila Esmya, ki je učinkovalo hepatotoksično, ni bil prepoznan noben znak hepatotoksičnosti. Odsotnost izsledkov v kliničnih preskušanjih je treba razlagati previdno, saj so bile nenormalne vrednosti encimov ALT/AST po protokolih izključitveno merilo.

V obdobju trženja so pri bolnikih, izpostavljenih zdravilu Esmya, poročali o skupno štirih primerih akutne odpovedi jeter, ki je privedla do transplantacije, vključno z enim primerom s smrtnim izidom. Poleg tega so pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Esmya, poročali o več primerih poškodbe jeter. Ker so na voljo samo omejeni podatki, vpliva novih izsledkov o varnosti pri trenutno odobrenih indikacijah za zdravilo Esmya trenutno ni mogoče z gotovostjo ovrednotiti. Potrebna je tudi poglobljena ocena, s katero bi trdno določili dejavnike, ki so lahko povzročili resne poškodbe jeter, o katerih so poročali. Zato je prežgodaj za zaključek, da je tveganje za hepatotoksičnost povezano z uporabo zdravila Esmya pri vseh primerih. Vendarle pa obstaja nekaj primerov resnih poškodb jeter, pri katerih kljub nejasnosti v povezavi z možnimi zavajajočimi dejavniki ni bilo mogoče prepoznati nobene očitne razlage. Med temi so primeri izboljšanja po prekinitvi zdravljenja. Odbor PRAC poleg tega meni, da je povezava z zdravilom Esmya in vsaj dvema od štirih prijavljenih primerov presaditve in dvema dodatnim manj resnima primeroma verjetna. Pregled kumulativno prijavljenih primerov iz obdobja trženja v tej fazi kljub temu ne omogoča trdnega zaključka. Čeprav v tej fazi ni jasno, ali bi spremljanje transaminaz nedvomno preprečilo nadaljnje hude primere, se pričakuje, da bo spremljanje delovanja jeter pomembno pripomoglo k prepoznavi poškodbe jeter med zdravljenjem in verjetno zmanjšalo incidenco hudih primerov.

Glede na ocenjeno izpostavljenost zdravilu Esmya približno 175 000 bolnik-let se zdi število primerov subakutne hude okvare jeter, ki je privedla do presaditve jeter, pri zdravilu Esmya višje od pričakovanega (štirje primeri presaditve na 175 000 bolnik-let – skupno sedem primerov s hudo okvaro jeter na 175 000 bolnik-let; čeprav je vzročnost za nekatere od teh primerov negotova).

Čeprav ni mogoče sprejeti trdnega zaključka, da je te primere povzročilo zdravilo Esmya, razpoložljivi podatki vzbujajo resne pomisleke. Odbor PRAC je ob upoštevanju resnosti tveganja menil, da obstaja razumno tveganje, zaradi katerega so med poglobljenim pregledom velikosti in narave (npr. vzorca hepatotoksičnosti in možnih mehanizmov delovanja) tveganja upravičeni začasni ukrepi.

Odbor PRAC je upošteval možno tveganje za hepatotoksičnost zdravila in dejstvo, da se zdravilo Esmya uporablja za simptomatsko in ne kurativno zdravljenje, ki lahko zmanjša potrebo za kirurški poseg. Odbor PRAC je upošteval trajanje zdravljenja z zdravilom Esmya, časovni načrt potekajočega znanstvenega vrednotenja in bolnike, ki se trenutno zdravijo s tem zdravilom. Da bi priporočil ukrep, ki bi bil najbolj sorazmeren, je odbor PRAC ob upoštevanju vseh teh dejavnikov sklenil, da porabo zdravila začasno omeji na bolnike, ki se z njim trenutno zdravijo terapevtsko. Kar zadeva bolnike, ki se zdravijo intermitentno, se zdravilo pri bolnikih, ki so končali prejšnje zdravljenje, ne sme ponovno uporabiti. Poleg tega je treba pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo s tem zdravilom, meriti ravni transaminaz v serumu vsaj mesečno, v primeru pojava znakov in simptomov poškodbe jeter pa jih je treba izmeriti nemudoma. Bolniki z znaki in simptomi, ki kažejo na poškodbe jeter, morajo nemudoma stopiti v stik z zdravstvenim delavcem. Poleg tega je treba spremljanje delovanja jeter nadaljevati do štiri tedne po prenehanju zdravljenja. Zdravstveni delavci morajo biti obveščeni o primerih poškodbe jeter in odpovedi jeter, o katerih so v povezavi z uporabo zdravila Esmya poročali v obdobju trženja. Prag zvišanja transaminaz pri bolnikih, ki niso vključeni v klinična preskušanja, je dvakratnik normalne vrednosti, zato ga je treba upoštevati kot prag, pri katerem se priporoča opustitev zdravljenja. Bolnike, ki presežejo ta prag, je treba po opustitvi zdravljenja natančno spremljati.

Navedeni začasni ukrepi se morajo odražati v pogojih dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z informacijami o zdravilu Esmya, in morajo biti z neposrednimi sporočili za zdravstvene delavce

sporočeni zdravstvenim delavcem. Presoja ustreznosti teh začasnih ukrepov bo opravljena kot del potekajočega postopka iz člena 20.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil sprožen na podlagi farmakovigilančnih podatkov za zdravilo Esmya (ulipristalacetat), zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004.
- Med potekajočim pregledom podatkov o varnosti in učinkovitosti v povezavi s splošnim tveganjem zdravila Esmya za poškodbo jeter je odbor PRAC pregledal vse trenutno dostopne podatke iz obdobja trženja in iz kliničnih preskušanj ter odgovore, ki jih je o primerih resne poškodbe jeter, o kateri so poročali v povezavi z zdravilom Esmya, predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.
- Odbor PRAC je ugotovil, da so v obdobju trženja pri bolnikih, izpostavljenih zdravilu Esmya, poročali o skupno štirih primerih akutne odpovedi jeter, ki je privedla do transplantacije, vključno z enim primerom s smrtnim izidom. Odbor PRAC je zaključil, da bi bila lahko uporaba zdravila Esmya povezana s tveganjem za resno poškodbo jeter. Medtem ko potekata pregled in izčrpna ocena vseh razpoložljivih podatkov, povezanih z razmerjem med tveganji in koristmi zdravila Esmya, je odbor PRAC glede na resnost primerov menil, da so potrebničasni ukrepi za zmanjšanje tveganja in zaščito bolnikov,.
- Odbor PRAC priporoča, da se med potekom pregleda z zdravilom ne zdravi noben nov bolnik. Zčasni ukrepi, ki jih je predlagal odbor PRAC, vključujejo tudi omejitev uporabe zdravila pri bolnikih, ki se z njim trenutno zdravijo terapevtsko. Kar zadeva bolnike, ki se zdravijo intermitentno, je treba uporabo zdravila pri bolnikih, ki so končali prejšnje zdravljenje z njim, ustaviti.
- Odbor PRAC je priporočil, da se pri bolnikih, ki se zdravijo s tem zdravilom, delovanje jeter preverja vsaj enkrat na mesec in še do štiri tedne po prenehanju zdravljenja. Te preiskave je treba v primeru, če bolnik kaže znake ali simptome, ki nakazujejo na poškodbo jeter, opraviti nemudoma. Če se pri bolniku koncentracija transaminaz pri zdravljenju z zdravilom Esmya za več kot dvakrat zviša nad zgornjo normalno, je treba zdravljenje z zdravilom Esmya ustaviti in bolnika natančno spremljati.
- Odbor PRAC je poleg tega priporočil, da se zdravstvenim delavcem sporočijo informacije o previdnostnih ukrepih med čakanjem na izid celovitega pregleda zdravila Esmya.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Esmya še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjenečasne spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Esmya.

To priporočilo ne posega v končne zaključke potekajočega postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.