

**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Από τη στιγμή χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας του Esmya έχουν αναφερθεί τέσσερις περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αρκετές άλλες περιπτώσεις ηπατικής βλάβης που σχετίζονται με τη χρήση του προϊόντος. Δεδομένης της εκτιμώμενης έκθεσης στο Esmya που ανέρχεται σε περίπου 175.000 ανθρωπο-έτη ασθενών, ο αριθμός των περιπτώσεων υποξείας ηπατικής δυσλειτουργίας βαριάς μορφής που οδηγούν σε μεταμόσχευση ήπατος με το Esmya εμφανίζεται υψηλότερος από τον αναμενόμενο, παρότι το ιστορικό συχνότητας εμφάνισης ηπατικής βλάβης επαγόμενης από το φάρμακο είναι αβέβαιη. Επί του παρόντος δεν περιλαμβάνεται καμία πληροφορία σχετικά με τα ηπατικά συμβάντα στις πληροφορίες προϊόντος του Esmya. Αναγνωρίζοντας την αβεβαιότητα αναφορικά με το ιστορικό συχνότητας εμφάνισης και τις πληροφορίες στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η σοβαρότητα των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν εμπνέει ανησυχία. Οι τρεις από τις τέσσερις εν λόγω περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης αναφέρθηκαν στις αρμόδιες αρχές πριν από τον Νοέμβριο 2017. Η πιθανή αιτιώδης σχέση μεταξύ του Esmya και της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας στις εν λόγω τρεις περιπτώσεις προέτρεψε σε εις βάθος διερεύνηση αυτού του κινδύνου και των επιπτώσεων του στη σχέση οφέλους-κινδύνου που έχει αποδοθεί στο Esmya.

Ως εκ τούτου, στις 30 Νοεμβρίου 2017, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Esmya και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Μια τέταρτη περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησε σε μεταμόσχευση αναφέρθηκε στις 30 Ιανουαρίου 2018. Λαμβάνοντας υπόψη αυτή τη νέα περίπτωση και το σύνολο των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου μια προκαταρκτική εξέταση και αξιολόγηση όλων των δεδομένων που είναι διαθέσιμα, προκειμένου να εξεταστεί εάν απαιτείται η λήψη προσωρινών μέτρων ενόσω το θέμα βρισκόταν υπό περαιτέρω εξέταση. Η προκαταρκτική εξέταση ολοκληρώθηκε στις 8 Φεβρουαρίου 2018. Η τρέχουσα σύσταση αφορά αποκλειστικά τα προσωρινά μέτρα που προτάθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για το Esmya βάσει των προκαταρκτικών δεδομένων που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα. Αυτά τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης που διεξάγεται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου**

Το Esmya (οξεϊκή ουλιπριστάλη, 5 mg) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που εγκρίθηκε μέσω κεντρικής διαδικασίας, το οποίο ενδείκνυται για την προεγχειρητική αγωγή, καθώς και για διαλείπουσα διακεκομμένη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της οξεϊκής ουλιπριστάλης στην προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας βασίστηκε σε βραχυχρόνιες μελέτες που καταδεικνύουν την ικανότητα της δραστικής ουσίας να περιορίζει την αιμορραγία που οφείλεται στα ινώματα, την αναιμία και το μέγεθος των ινωμάτων, όταν χορηγείται σε ημερήσια δόση 5 mg, για χρονικό διάστημα έως τριών μηνών. Η θεραπευτική ένδειξη για τη διαλείπουσα θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας βασίστηκε σε αποτελέσματα άλλης μελέτης που παρέχει δεδομένα για

έως 4 κύκλους διαλείπουσας θεραπείας διάρκειας 3 μηνών ο καθένας, με οξείκη ουλιπριστάλη, σε συνδυασμό με τα δεδομένα για τους κύκλους επαναλαμβανόμενης θεραπείας από τις προηγούμενες μελέτες. Στις ασθενείς που πάσχουν από έντονη έμμηνο ρύση που σχετίζεται με τα ινώματα μήτρας, οι επαναλαμβανόμενοι 3μηνοί κύκλοι θεραπείας με οξείκη ουλιπριστάλη αποτελούν φαρμακευτική λύση εναλλακτική της χειρουργικής επέμβασης και έχουν τη δυνατότητα να περιορίσουν την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης .

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε όλα τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα τη δεδομένη στιγμή και προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά αλλά και όσα προέρχονταν από κλινικές δοκιμές, καθώς και δεδομένα που προήλθαν από τις απαντήσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας αναφορικά με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν με το Esmya. Επιπλέον αυτών, πραγματοποιήθηκε προκαταρκτική αξιολόγηση μιας πρόσφατα αναφερθείσας περίπτωσης μεταμόσχευσης ήπατος με μοιραία έκβαση. Οι πληροφορίες παρακολούθησης αναφορικά με την συγκεκριμένη περίπτωση εξετάστηκαν επίσης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου, όπως επίσης και πρόσθετες πληροφορίες που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας ενόσω η επανεξέταση βρισκόταν ακόμη σε εξέλιξη.

Δεν εντοπίστηκε κανένα σημείο ηπατοτοξικότητας στο πλαίσιο της εξέτασης των μη κλινικών ή κλινικών δοκιμών του Esmya ως φαρμάκου που επάγει ηπατοτοξικότητα. Η απουσία ευρημάτων στις κλινικές δοκιμές πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς οι μη φυσιολογικές τιμές ALT/AST ήταν κριτήριο αποκλεισμού *σύμφωνα με τα* πρωτόκολλα.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συνολικά τέσσερις περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος, συμπεριλαμβανομένης μίας περίπτωσης με μοιραία έκβαση, αναφέρθηκαν για ασθενείς που εκτέθηκαν στο Esmya. Επιπλέον, αναφέρθηκαν αρκετές περιπτώσεις ηπατικής βλάβης στις ασθενείς που χρησιμοποιούσαν το Esmya. Ο αντίκτυπος των νέων ευρημάτων ασφαλείας στις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις του Esmya δεν μπορεί να αξιολογηθεί προς το παρόν με βεβαιότητα, λαμβανομένου υπόψη του περιορισμένου αριθμού δεδομένων που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα. Απαιτείται εις βάθος αξιολόγηση προκειμένου να προσδιοριστούν με ακρίβεια οι παράγοντες που ενδέχεται να προκάλεσαν τις σοβαρές ηπατικές βλάβες που αναφέρθηκαν. Συνεπώς, είναι πολύ νωρίς για να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η χρήση του Esmya σχετίζεται με κίνδυνο ηπατοτοξικότητας σε όλες τις περιπτώσεις. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, στις οποίες δεν έχει εντοπιστεί άλλη προφανής αιτία, παρά την αβεβαιότητα αναφορικά με παράγοντες που ενδεχομένως να προκαλούν σύγχυση. Μεταξύ αυτών, υπάρχουν περιπτώσεις υποχώρησης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της αγωγής. Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου θεωρεί ότι η εμπλοκή του Esmya σε τουλάχιστον δύο από τις τέσσερις περιπτώσεις μεταμόσχευσης που αναφέρθηκαν και σε δύο επιπλέον περιπτώσεις μικρότερης σοβαρότητας, είναι τουλάχιστον εύλογη. Ωστόσο, η εξέταση περιπτώσεων που αναφέρθηκαν σωρευτικά μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά δεν μας επιτρέπει να καταλήξουμε σε οριστικό συμπέρασμα σε αυτό το στάδιο. Παρόλο που εξακολουθεί να παραμένει ασαφές σε αυτό το στάδιο εάν η παρακολούθηση των τρανσαμινασών θα προλάμβανε σίγουρα τις περαιτέρω σοβαρές περιπτώσεις, η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας αναμένεται να αποτελέσει σημαντικό μέτρο για τον εντοπισμό ηπατικής βλάβης κατά τη διάρκεια της αγωγής και είναι πιθανό να περιορίσει τον αριθμό σοβαρών περιπτώσεων.

Δεδομένου ότι η έκθεση στο Esmya εκτιμάται σε 175.000 περίπου ανθρωπο-έτη ασθενών, ο αριθμός των περιπτώσεων υποξείας ηπατικής δυσλειτουργίας βαριάς μορφής που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος με το Esmya εμφανίζεται υψηλότερος από τον αναμενόμενο (4 περιπτώσεις μεταμόσχευσης στα 175.000 ανθρωπο-έτη ασθενών, συνολικά 7 περιπτώσεις με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής στα 175.000 ανθρωπο-έτη ασθενών, αν και η αιτιολογία είναι αμφίβολη για ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις).

Αν και δεν είναι δυνατόν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα ως προς το ότι τα ότι οι περιπτώσεις αυτές οφείλονται στο Esmya, τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες. Ενώ το μέγεθος και η φύση (π.χ. ο τύπος ηπατοτοξικότητας και ο πιθανός μηχανισμός δράσης) του κινδύνου εξετάζονται εις βάθος, λαμβανομένης υπόψη της σοβαρότητας του κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι τα παραπάνω εγείρουν εύλογες αμφιβολίες που δικαιολογούν στο μεταξύ τη λήψη προσωρινών μέτρων.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τον δυνητικό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας του προϊόντος, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το Esmya αποτελεί συμπτωματική και όχι θεραπευτική αγωγή, η οποία έχει τη δυνατότητα να περιορίσει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τη διάρκεια της θεραπείας με το Esmya, τα χρονοδιαγράμματα της τρέχουσας επιστημονικής αξιολόγησης, καθώς και τις ασθενείς που υποβάλλονταν τη δεδομένη στιγμή σε αγωγή. Λαμβανομένων υπόψη όλων αυτών των παραγόντων, προκειμένου να συστήσει το πλέον ενδεδειγμένο μέτρο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου κατέληξε στον προσωρινό περιορισμό της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος στις ασθενείς που υποβάλλονται τη δεδομένη στιγμή σε αγωγή. Αναφορικά με τις ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείπουσα θεραπεία, η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει έναν προηγούμενο κύκλο θεραπείας. Επιπλέον, όσον αφορά τις ασθενείς που υποβάλλονται τη δεδομένη στιγμή σε αγωγή, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό, τουλάχιστον σε μηνιαία βάση και αμέσως σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης. Ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη θα πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με επαγγελματίες υγείας. Θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται η λειτουργία του ήπατος για έως και τέσσερις εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις περιπτώσεις ηπατικής βλάβης και ηπατικής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν με τη χρήση του Esmya μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Το όριο αύξησης των τρανσαμινασών για τις ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται σε κλινικές δοκιμές, το οποίο είναι διπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, θα πρέπει να θεωρείται ως το όριο στο οποίο συνιστάται διακοπή της αγωγής. Οι ασθενείς που υπερβαίνουν αυτό το όριο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά τη διακοπή της αγωγής.

Τα παραπάνω προσωρινά μέτρα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στους όρους χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας και στις πληροφορίες προϊόντος του Esmya και να γνωστοποιούνται στους επαγγελματίες υγείας μέσω άμεσης ανακοίνωσης (DHPC). Η επάρκεια αυτών των προσωρινών μέτρων θα εξεταστεί στο πλαίσιο της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20.

### **Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου**

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Esmya (Οξική ουλιπριστάλη), και ιδιαιτέρως την ανάγκη για τη λήψη προσωρινών μέτρων σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
- Κατά τη διάρκεια της εν εξελίξει επανεξέτασης των δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο ηπατικής βλάβης με το Esmya, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά καθώς και τα δεδομένα που προέκυψαν από κλινικές δοκιμές, καθώς και από τις απαντήσεις του κατόχου της

άδειας κυκλοφορίας αναφορικά με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν με το Esmya.

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου διαπίστωσε ότι έχουν αναφερθεί τέσσερις περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν σε μεταμόσχευση ήπατος, συμπεριλαμβανομένης μίας περίπτωσης με μοιραία έκβαση οι οποίες σχετίζονται με τη λήψη του Esmya . Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση του Esmya θα μπορούσε ενδεχομένως να σχετίζεται με τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης. Δεδομένης της σοβαρότητας των περιπτώσεων, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι απαιτείται πλέον η λήψη προσωρινών μέτρων για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου και την προστασία των ασθενών, ενόσω βρίσκεται σε εξέλιξη η επανεξέταση και η ενδελεχής αξιολόγηση του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων που αφορούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου για το Esmya.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συνιστά την μη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε νέες ασθενείς, ενόσω η επανεξέταση βρίσκεται σε εξέλιξη. Στα προσωρινά μέτρα που προτάθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συγκαταλέγεται επίσης ο περιορισμός της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος στις ασθενείς που υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπευτική αγωγή. Αναφορικά με τις ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείπουσα θεραπεία, η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται στις ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει έναν προηγούμενο κύκλο θεραπείας.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας τουλάχιστον μία φορά μηνιαίως για τις ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή, καθώς και για έως τέσσερις εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής. Αυτές οι εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται αμέσως στην περίπτωση που κάποια ασθενής εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν επίπεδα τρανσαμινάσης > το διπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου κατά τη διάρκεια της αγωγής με Esmya θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή και να παρακολουθούνται στενά.
- Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την έκδοση ανακοίνωσης για την άμεση ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τα προληπτικά μέτρα, εν αναμονή του πορίσματος της πλήρους επανεξέτασης του Esmya.

Με βάση τα ανωτέρω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Esmya παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων προσωρινών μέτρων.

Ως εκ τούτου, η Επιτροπή, συνιστά την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Esmya.

Η σύσταση πραγματοποιείται με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.