

UCHWAŁA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH NR 3/2022/03 Z DNIA 25 KWIETNIA 2022 ROKU

Na podstawie § 8 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2011 r. w sprawie Komisji działających przy Prezesie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 159, poz. 953), Komisja ds. Produktów Leczniczych postanawia, co następuje.

§ 1.

Przestawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja dla produktu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] może zostać uznana za wystarczającą i pozwalającą na zatwierdzenie produktu leczniczego we wskazaniu: *Leczenie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży*. Konieczna jest zmiana zapisów w [REDAKTOWANE] Charakterystyki Produktu Leczniczego na następujące: *Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenia organogenezy). Produktu [REDAKTOWANE] nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTOWANE] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.*

§ 2.

W głosowaniu brało udział 6 członków Komisji.
Uchwała została podjęta jednogłośnie.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

UZASADNIENIE

Podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] zwrócił się z wnioskiem o dokonanie zmiany typu II w decyzjach o dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych [REDAKTOWANE], polegającej dodaniu nowych wskazań w tym wskazania: w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił literaturowe wyniki badań, jednak kluczową kwestią jest to, że w punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącym stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym - dotychczasowy, zatwierdzony zapis brzmi następująco: *Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania kwasu*

u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogeny. Jednak u pacjentek przyjmujących w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Organ powołując się na wytyczne EMA z 2005 r. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*, informuje, że stanowią one, że w przypadku braku dostatecznych danych na temat stosowania produktu u kobiet w ciąży, a badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży - stosowanie produktu w czasie ciąży nie jest zalecane.

Podmiot odpowiedzialny przesłał informacje o zebranych badaniach klinicznych, przegląd literaturowy. Dopuszczone do obrotu w Polsce produkty lecznicze zawierające kwas nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Jednak zgodnie z rekomendacją zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, chociaż nie wszyscy autorzy znajdują uzasadnienie do stosowania w cholestazie ciężarnych, zarówno badania własne jak i z wielu innych ośrodków pozwalają uznać za lek z wyboru w farmakoterapii cholestazy ciąży. W dostarczonym Przeglądzie klinicznym autor podaje, że nie stwierdzono działania teratogennego u ludzi. Takie działanie występowało u zwierząt, których matki we wczesnym okresie ciąży otrzymywały dawki 100 razy większe niż stosowane u ludzi. W badaniach prowadzonych u ludzi w drugim i trzecim trymestrze ciąży (przedstawiono przegląd literaturowy z lat 2014-2016) nie obserwowano negatywnego wpływu produktu na rozwój płodów i noworodków. Pierwsze małe badania kliniczne z użyciem były prowadzone na początku lat 2000.

[REDACTED]

Produkty z [REDACTED] zostały dopuszczone do obrotu w latach dziewięćdziesiątych, pierwsze badania kliniczne zaczynały się z początkiem lat 2000, wytyczne EMA pochodzą z 2005 r., z okresu kiedy nie było jeszcze danych, które można byłoby wziąć do analizy i wyciągnąć konkretne wnioski. Obecnie dostępnych jest więcej badań klinicznych, ginekolodzy generalnie w większości traktują na ten produkt jako lek z wyboru. Zamieszczono dane, że 97% ginekologów w Anglii stosuje ten lek z wyboru. Nie jest to jedyny lek, jeśli chodzi o leczenie cholestazy ciążowej, jednak uznawany jest za stosunkowo bezpieczny. Teratogenność u zwierząt stwierdzono w dawce 100 razy wyższej i w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast cholestaza ciążowa pojawia się w 30 tygodniu ciąży (początek trzeciego trymestru), kiedy płód jest w pełni wykształcony. Jeśli chodzi o pacjentkę to cholestaza ciążowa nie zagraża matce, natomiast może prowadzić do przedwczesnego porodu, stresu płodowego czy nawet w skrajnych przypadkach do obumarcia płodu.

Skuteczność [REDACTED] została potwierdzona w wielu badaniach. Kwestia bezpieczeństwa stosowania [REDACTED] w ciąży była badana w ostatnich latach, zarówno w badaniach retrospektywnych jak i prospektywnych (ponad 1000 przypadków stosowania produktu w okresie ciąży). Produkt ten stosowany był głównie w drugim i trzecim trymestrze ciąży, a cholestaza ciężarnych rozwija się pod koniec drugiego trymestru lub na początku trzeciego trymestru. Przedłożone zostały bardzo istotne wyniki badań na zwierzętach, gdzie przedstawiony wynik badania wskazuje, że w pierwszym trymestrze ciąży produkt nie powinien być stosowany, ponieważ istnieje ryzyko organogenezy.

W związku z powyższym Komisja ds. Produktów Leczniczych uznała, że na podstawie dostępnych danych nie wykazano negatywnego wpływu [REDACTED] na rozwój płodu i zdrowie noworodka, pod warunkiem, że jest on stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży i należy to ująć w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Komisja nie zgodziła się na zapis zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny tj. *Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że [REDACTED] nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Produkt [REDACTED] może być stosowany w ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.*

Zapis w punkcie 4.6 Charakterystyce Produktu Leczniczego powinien brzmieć następująco:

Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie

zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenia organogenezy). Produktu [REDACTED] nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDACTED] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

*Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych
Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*