

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**  
**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## Научни заключения

Улипристалов ацетат (ulipristal acetate) 5 mg (Esmya) е разрешен за употреба за пръв път във всички страни от ЕС/ЕИП на 23 февруари 2012 г. по централизирана процедура. От 2019 г. генеричните лекарства, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg, са разрешени чрез национални процедури в много страни от ЕС под различни търговски наименования. Експозицията на улипристалов ацетат 5 mg след пускането на пазара е оценена кумулативно при 960 414 пациенти до 29 февруари 2020 г.

Първоначално улипристалов ацетат е разрешен за употреба в ЕС за предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст с продължителност на курса, ограничена до 3 месеца, поради липсата на дългосрочни данни за безопасност за период, по-дълъг от 3 месеца. Когато стават налични дългосрочни данни, през 2015 г. е одобрено второ показание, което позволява многократни курсове на интермитентно лечение при жени, при които не е планирана операция.

През май 2018 г. PRAC завършва преразглеждането на съотношението полза/риск на Esmya съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, започнат поради съобщаване на три случая на тежко чернодробно увреждане, водещи до чернодробна трансплантация. По време на преразглеждането е съобщен допълнителен случай на остра чернодробна недостатъчност, свързана с употребата на улипристалов ацетат 5 mg. В резултат на преразглеждането и като взема предвид всички налични данни, PRAC препоръчва набор от мерки за свеждане до минимум на риска от тежко чернодробно увреждане, свързано с улипристалов ацетат 5 mg, включително ограничения на показанията. Препоръките на PRAC са одобрени от CHMP през май 2018 г. Понастоящем улипристалов ацетат е одобрен в ЕС/ЕИП за следните показания:

- *един курс на лечение* при предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст.
- *интермитентно лечение* на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст, които *не са подходящи за операция*.

През декември 2019 г. Европейската агенция по лекарствата е уведомена за нов случай на тежко увреждане на черния дроб, водещо до чернодробна трансплантация, след излагане на улипристалов ацетат (петия случай кумулативно).

Сериозността на съобщения случай, причинно-следствената връзка между улипристалов ацетат 5 mg и острата чернодробна недостатъчност, както и възникването му въпреки спазването на въведените мерки за свеждане до минимум на риска, се считат за сериозни опасения и изискват задълбочено изследване на влиянието върху съотношението полза/риск на улипристалов ацетат и допълнително разглеждане на ефективността на въведените мерки за свеждане до минимум на риска.

На 5 март 2020 г. Европейската комисия (ЕК) образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от Агенцията да оцени гореописаните опасения и влиянието им върху съотношението полза/риск на улипристалов ацетат 5 mg и да даде становище относно това дали съответните разрешения за употреба за улипристалов ацетат 5 mg трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени. Освен това ЕК поиска от Агенцията да предостави становище дали са необходими временни мерки.

На 12 март 2020 г. след преразглеждане на наличните данни, и по-специално на петия случай кумулативно на тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация, PRAC препоръчва като временна мярка спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg, до достигане на окончателно решение.

На 3 септември 2020 г. PRAC прие препоръка за отмяна на разрешението за употреба на въпросните продукти, която беше разгледана от CHMP съгласно член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

## Цялостно резюме на научната оценка на PRAC

Ефикасността на улипристалов ацетат 5 mg за лечение на симптоми на маточни фиброзни тумори е показана към момента на първоначалното разрешаване на Esmya. Клиничните ползи от предоперативното лечение могат да се считат за ограничени, тъй като се ограничават до един курс на лечение преди операция и има други краткосрочни алтернативи за лечение. Ползите от улипристалов ацетат се считат за най-големи при показанието за интермитентно лечение, т.е. за пациенти, които не са подходящи за оперативно лечение, тъй като за тези пациенти алтернативите за лечение са ограничени. Пациентите, които не са подходящи за оперативно лечение, могат да включват жени, които поради различни причини представляват хирургичен риск, например са със затлъстяване, страдат от съпровождащо заболяване, което се лекува с определени лекарства или искат да запазят фертилитета си. По този начин улипристалов ацетат 5 mg може да осигури клинично значими ползи за жени, които не са подходящи за оперативно лечение, чието здраве и качество на живот се повлияват от симптомите на маточни фиброзни тумори, по-специално тежки кръвотечения.

Рискът от чернодробно увреждане, предизвикан от лекарства (DILI), във връзка с употребата на улипристалов ацетат 5 mg, е подробно разгледан в предишното преразглеждане на член 20 на Esmya. В резултат на това преразглеждане „чернодробната недостатъчност“ е обявена като нежелана реакция, а DILI като важен идентифициран риск за улипристалов ацетат, като и двете одобрени показания са ограничени и са приложени някои мерки за свеждане до минимум на риска. Освен това от ПРУ на Esmya е поискано да проведе няколко проучвания, включително относно механизма на чернодробното увреждане, свързано с улипристалов ацетат, за да се характеризира допълнително този риск. Същевременно тези проучвания не са допринесли за допълнително изясняване на механизма на чернодробното увреждане във връзка с улипристалов ацетат 5 mg и въз основа на наличните данни хепатотоксичността, свързана с улипристалов ацетат, се счита че е с идиосинкратичен характер, което затруднява идентифицирането на податливи пациенти, които биха били изложени на повишен риск.

След предишното преразглеждане Gedeon Richter отбелязва, че при експозицията на пациентите на Esmya е регистриран значителен спад (над 50%). Между 1 март 2018 г. и 29 февруари 2020 г. са получени 476 нови случая в рамките на SMQ (сериозни и несериозни събития) на чернодробни нарушения; от тях 97 случая са сериозни, като 7 случая съдържат достатъчна/частично достатъчна информация за оценка на причинно-следствената връзка, включително един случай на тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация (петия случай кумулативно). В този случай не са установени замъгляващи фактори и са изключени други правдоподобни етиологии; следователно причинно-следствената връзка между улипристалов ацетат и остър хепатит, водеща до остра чернодробна недостатъчност и чернодробна трансплантация, е оценена като вероятна/много вероятна, т.е. със значително по-висока степен на сигурност.

Отбелязано е също, че не може да се предотврати прогресията на развитието на чернодробна недостатъчност, водеща до чернодробна трансплантация. Поради това този случай потвърждава, че препоръките за наблюдение на черния дроб, включени в информацията за продукта вследствие на предишното сезиране, не са били в състояние да предотвратят тежко увреждане на черния дроб, водещо до чернодробна трансплантация при всички пациенти.

В контекста на това преразглеждане от ПРУ е поискано да обсъдят необходимостта и приложимостта на всички допълнителни мерки за намаляване на риска с цел допълнително ограничаване на риска от сериозна чернодробна токсичност, включително промени в информацията за продукта, както и предложения за наблюдение на тяхната ефективност.

За да се намали допълнително рискът, ПРУ на оригиналния лекарствен продукт Esmya предлага да оттегли показанието за предоперативно лечение, което показва, че предоперативното лечение може да бъде заместено от употребата на агонист на GnRH за краткосрочна употреба. Както посочват някои експерти, с които е проведена консултация в контекста на това преразглеждане, намаляването на обема на фиброзните тумори от улипристалов ацетат 5 mg не

се счита за много високо и следователно употребата на този продукт в предоперативна среда не оказва значително влияние върху успеха на оперативното лечение. Освен това повечето експерти отбелязват, че съществуват алтернативи за това показание в предоперативния стадий. С оглед на гореизложеното и като се вземе предвид рискът от тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация, с улипристалов ацетат 5 mg, съотношението полза/риск на улипристалов ацетат 5 mg при предоперативното лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори се счита за неблагоприятно за това показание и поради това показанието трябва да бъде премахнато.

За да се сведе допълнително рискът до минимум, ПРУ на Esmya предлага също ограничаване на целевата популация за интермитентното показание до пациенти, които *не са подходящи за хистеректомия*. Същевременно са изразени опасения относно определението за тази подгрупа пациенти. От обсъжданията в експертната група, проведени в контекста на това преразглеждане, става ясно, че предложеното описание/определение на тази подгрупа пациенти изглежда много широко (напр. жени с очевидни медицински противопоказания за хирургична намеса, жени, които имат неуспешни други възможности за лечение, жени, които искат да запазят фертилитета си, и жени, които не желаят да бъдат оперирани). В зависимост от тълкуването в клиничната практика на „пациенти, които не желаят да бъдат подложени на операция“ или „пациенти, които не са подходящи за операция/хистеректомия“, това показание може да се приложи за много пациенти, като по този начин ограничаването на показанието до „неподходящо за операция/хистеректомия“ е слабо като мярка за свеждане до минимум на риска. Освен това експертите признават, че понастоящем липсват данни за ползите от улипристалов ацетат 5 mg освен облекчаване на симптомите, т.е. избягване на операция/хистеректомия в дългосрочен план.

Експертите, с които е проведена консултация по време на преразглеждането, препоръчват да се съобщават в достатъчна степен ползите и рисковете от улипристалов ацетат на пациентите (най-важният от които е риск от чернодробно увреждане) и да се подчертае значението на включването на тези ползи и рискове в контекста на ползите и рисковете при всички останали налични възможности. PRAC взе под внимание разсъжденията на експертите, че алтернативните начини на хирургично лечение за лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори не са без риск. Същевременно PRAC счита, че постигането на безпристрастно сравнение между хирургичното и фармакологичното лечение е затруднено, тъй като ще трябва да се включат различни видове краткосрочни и дългосрочни резултати за здравето от всяко лечение, за предпочитане въз основа на сравнителни проучвания. Хирургичното лечение може да доведе до незабавно излекуване, но в редки случаи до риск от краткосрочни или дългосрочни последици, като фармакологичните лечения основно водят до облекчаване на симптомите, но в редки случаи могат да доведат до сериозни нежелани събития. Gedeon Richter, ПРУ на Esmya, също признава, че трябва да се вземе предвид приложимостта да се гарантира, че всички пациенти имат равни възможности да вземат подходящо информирано решение, включително подходящо споделяне на информация от лекуващия лекар по отношение на рисковете от възможностите за лечение и съответните последици, и че въз основа на наличните инструменти и комуникационни канали могат да бъдат установени значителни ограничения.

PRAC изрази становището, че предложените промени в показанията (напр. премахване на предоперативното показание и ограничаване на интермитентното показание до *неприемливо за операция/хистеректомия*) могат допълнително да намалят броя на пациентите, изложени на улипристалов ацетат 5 mg. Същевременно, както беше взето предвид от ПРУ на Esmya, групата пациенти, за които терапията е подходяща, не може да бъде добре определена от научна гледна точка, което ще направи решението за лечение с улипристалов ацетат 5 mg доста субективно. Освен това, като се има предвид идиосинкратичният характер на риска и трудността да се предвиди неговото възникване (напр. чрез идентифициране на съответните рискови фактори), PRAC счита, че рискът от тежко чернодробно увреждане няма да бъде намален в достатъчна степен при тези, които все пак ще бъдат изложени. Експертите, чието мнение беше потърсено, също не успяха да определят популация, за която рискът може да се прогнозира и съответно да се предотврати. PRAC отбелязва също ограниченията за приложимост, свързани с

гарантирането на подходяща информация за всички пациенти за вземане на информирано решение, и изрази становището, че не могат да бъдат приложени допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска, които да предотвратят риска от тежко чернодробно увреждане. С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск на улипристалов ацетат 5 mg е неблагоприятно като интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори.

С оглед на сериозността и идиосинкратичния характер на риска от тежко чернодробно увреждане, появата на чернодробна недостатъчност въпреки въведените мерки за свеждане до минимум на риска, и фактът, че нито са идентифицирани допълнителни мерки за предотвратяване и намаляване на риска, нито субпопулация, при която съотношението полза/риск на улипристалов ацетат 5 mg може да бъде положително, PRAC стигна до заключението, че този риск надвишава ползите от улипристалов ацетат 5 mg при всичките му показания. Тъй като в бъдеще няма заболяване, което би показало положително съотношение полза/риск за тези продукти, PRAC препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg.

### Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от оценката на данни от дейностите за лекарствена безопасност за лекарствени продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg;
- PRAC разгледа информацията, с която разполага Комитетът за улипристалов ацетат 5 mg, и риска от тежко чернодробно увреждане, включително данните, предоставени от притежателите на разрешението за употреба на улипристалов ацетат 5 mg в писмен вид и устните обяснения и резултатите от консултацията с ad-hoc експертната група, свикана в контекста на тази процедура;
- PRAC прегледа всички случаи на тежко чернодробно увреждане, съобщени сред жените, лекувани с улипристалов ацетат 5 mg за лечение на симптоми на маточни фиброзни тумори, включително нов случай на тежко чернодробно увреждане, водещ до чернодробна трансплантация (петия случай кумулативно), въпреки че са спазени мерките за свеждане до минимум на риска, одобрени като резултат от предходното сезиране по член 20. PRAC заключава, че причинно-следствената връзка на улипристалов ацетат 5 mg с тежко чернодробно увреждане е вероятна/много вероятна, и отбелязва, че прогресията на развитието на чернодробна недостатъчност, водеща до чернодробна трансплантация, не може да бъде предотвратена;
- PRAC обсъди допълнителни предложения за свеждане до минимум на риска и не можа да идентифицира допълнителни мерки, които биха гарантирали ефективно свеждане до минимум на риска до приемливо ниво. С оглед на сериозността и идиосинкратичния характер на риска PRAC заключава, че този риск превишава ползите от улипристалов ацетат 5 mg за лечение на симптомите на маточни фиброзни тумори. Не може да бъде установена подгрупа пациенти, при които ползите от улипристалов ацетат 5 mg биха превишили рисковете;
- Освен това PRAC не успя да установи каквото и да било условие, изпълнението на което би показало положително съотношение полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg, за лечение на симптоми на маточни фиброзни тумори не е благоприятно, и съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО препоръчва отмяна на

разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, съдържащи улипристалов ацетат 5 mg.

## **Подробно обяснение на CHMP на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC**

CHMP разгледа препоръката на PRAC и допълнителната информация, предоставена от ПРУ, както и резултатите от консултацията с ad-hoc експертната група, свикана в контекста на тази процедура. Въз основа на тези данни CHMP не се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.

### ***Различия с препоръката на PRAC и научни основания за становището на CHMP***

#### **Аспекти на безопасността**

Рискът от тежко чернодробно увреждане с улипристалов ацетат 5 mg е оценен в контекста на преразглеждането по член 20 на Esmua през 2018 г. и заключението на PRAC и CHMP е, че продуктът може да носи риск от тежко чернодробно увреждане. Въпреки че остават несигурности относно причинността, PRAC и CHMP признават много сериозния резултат от съобщените случаи на чернодробно увреждане и са въведени набор от мерки за свеждане до минимум на риска за Esmua, включително ограничаване на показанията, въвеждане на противопоказание при пациенти с основно чернодробно нарушение, препоръка за извършване на изследвания на чернодробните функции преди и по време на лечението, както и прилагане на обучителни материали, включително карта на пациента във всяка опаковка улипристалов ацетат 5 mg, която да информира пациентите за възможните рискове от чернодробно увреждане. Когато рискът е ясно съобщен на пациентите и медицинските специалисти, се очаква, че ако настъпят повече случаи на тежко чернодробно увреждане, водещи до чернодробно увреждане, те ще бъдат съобщени.

Оценката на ефективността на предприетите през 2018 г. мерки за свеждане до минимум на риска показва, че ограничаването на популацията чрез ограничаване на двете показания е довело до голямо намаление на броя на лекуваните пациенти с около 25-30% от дела на пациентите преди сезирането по член 20 през 2018 г. CHMP отбелязва, че процентът на съобщаване на тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация от 0,52/100 000, въз основа на 4/765 000 пациенти, изложени на улипристалов ацетат 5 mg преди предишната процедура по член 20 и 0,51/100 000, базирано на 1/194 614 пациенти, изложени на улипристалов ацетат 5 mg от предходната процедура по член 20, остава същият. Също е отбелязано, че тези честоти съответстват на умерената фонова заболяемост от смърт/чернодробна трансплантация на 0,55 случая на 100 000 жители, както е описано от Ibáñez през 2002 г<sup>1</sup>.

CHMP отбелязва също, че резултатите при ограничен брой пациенти с повишени резултати от изследванията на чернодробните функции при употребата на улипристалов ацетат 5 mg показват подобрене или нормализиране на стойностите на повишените функционални чернодробни функции (LFT) след спирането на улипристал. Въпреки че тези данни са ограничени, те навеждат на заключението, че провеждането на изследвания на чернодробните функции е полезно за предотвратяване на прогресията на чернодробно увреждане. Същевременно CHMP потвърждава, че петият случай на тежко чернодробно увреждане, съобщен през декември 2019 г., има вероятна/много вероятна причинно-следствена връзка с улипристалов ацетат 5 mg, както и че този случай е настъпил въпреки въведените мерки за свеждане до минимум на риска, и че прогресията в развитието на чернодробна недостатъчност, водеща до чернодробна трансплантация, не е могла да бъде предотвратена.

<sup>1</sup> Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002 Nov;37(5):592-600.

## Аспекти на ефикасността

- Предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори

В края на един курс на лечение (3 месеца) 73,4% и 75,3% от пациентите, участващи в две различни фази III проучвания, съобщават за аменорея и че средният обем на фиброзните тумори намаляват в сравнение с изходното ниво съответно с 21,2% и 35,6%.

Намаляването на размера на миомата, което може да улесни хирургичната намеса, както и намаляването на загубата на кръв и анемията, което ще подобри общото здравословно състояние на пациента, се считат за клинично значими. Въпреки това клиничните ползи от предоперативното лечение се считат за ограничени и съществува друга алтернатива за краткосрочно предоперативно лечение, т.е. GnRH-агонист.

- Интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори

В края на четвъртия курс на лечение, съответстващ на приблизително двугодишно лечение (4 курса от 3 месеца с курсове на повторно лечение, започващи през първата седмица на втората менструация след приключване на предишното лечение), 69,6 % от пациентите съобщават за аменорея, а средното намаляване на обема на миомата спрямо изходното ниво е 71,8 % в едно фаза III проучване.

Ползите от улипристалов ацетат 5 mg се считат за най-големи при показанието за интермитентно лечение, т.е. за пациенти, чието здраве и качество на живот се повлияват от симптомите на маточни фиброзни тумори, по-специално тежки кръвотечения, но за които не е подходяща операция, тъй като за тези пациенти, които вече се нуждаят от лечение, няма други очевидни алтернативи за фармакологично лечение. Тези, които не са подходящи за оперативно лечение, могат да включват жени, които по различни причини представляват хирургичен риск, например жени със затлъстяване, жени, изложени на повишен риск от венозна тромбоза, с придружаващо заболяване или приемащи съвместими лекарства. Оперативната намеса може също да не е подходяща за жени, които желаят да запазят възможността за забременяване.

## Съотношение полза/риск

CHMP отбелязва, че петият случай на тежко чернодробно увреждане, съобщен за улипристалов ацетат 5 mg, има вероятна много вероятна причинно-следствена връзка с улипристалов ацетат 5 mg и признава, че този случай е възникнал въпреки въведените мерки за свеждане до минимум на риска и че прогресията в развитието на чернодробна недостатъчност, водеща до чернодробна трансплантация, не е могла да бъде предотвратена. Същевременно CHMP отбелязва, че честотата на тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация с улипристалов ацетат 5 mg, съответства на умерена фонова заболяемост от смърт/чернодробна трансплантация.

CHMP допълнително обмисли предложението на ПРУ на Esmya да оттегли показанието за предоперативно лечение с цел ограничаване на експозицията на улипристалов ацетат и по този начин допълнително да се намали рискът. Показанието за един курс на лечение при предоперативното лечение отразява ситуация, в която се планира операция, но се счита, че намаляването на размера на миомата, както и намаляването на кръвозагубата и анемията са от клинично значение. Същевременно CHMP отбелязва, че някои експерти, с които е проведена консултация в контекста на това преразглеждане, са посочили, че намаляването на обема на фиброзните тумори от улипристалов ацетат 5 mg не се счита за много високо и по този начин употребата на този продукт в предоперативна среда не е оказало значително влияние върху успеха на оперативното лечение. CHMP отбелязва също, че експертите са подчертали, че съществуват алтернативи за това показание в предоперативния стадий. С оглед на гореизложеното и като взема предвид риска от тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация с улипристалов ацетат 5 mg, CHMP се съгласява с PRAC, че

улипристалов ацетат 5 mg повече не трябва да се използва като предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори и поради това показанието трябва да бъде премахнато.

СНМР отбелязва, че PRAC също счита, че съотношението полза/риск на улипристалов ацетат 5 mg е отрицателно като интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори. Въпреки това становището на СНМР е, че ползите от улипристалов ацетат 5 mg при показанието за интермитентно лечение остават значими за подгрупа жени с умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори, когато маточната фиброзна емболизация и/или възможности за хирургично лечение не са подходящи или не са дали резултат, тъй като при тези пациенти има само много ограничени алтернативи за лечение.

Експертите, с които е проведена консултация по време на заседание на ad hoc експертна група (АНЕГ), се съгласяват, че когато се обмисля улипристалов ацетат 5 mg като интермитентно лечение, е много важно да се вземат предвид рисковете, свързани с алтернативните възможности (хистеректомия и по-малко инвазивно алтернативно лечение като абдоминална миомектомия или интраоперативна промяна в хистеректомия). Важен аспект, който трябва да се вземе предвид, е, че всяка хирургична възможност крие собствен риск, например процентът на смъртност след хистеректомия варира от 1 на 500 до 1 на 3000; докато основните усложнения като кървене, перфорация на червата са с честота 1 на 100. Рецидивът от фиброиди след миомектомия е често срещан и може да се наложи допълнително лечение (Американски колеж по акушерство и гинекология, 2008 г.). Абдоминалната миомектомия също носи значителни рискове по отношение на фертилитета, включително 3 до 4% риск от интраоперативна промяна в хистеректомия и често развитие на следоперативни вътрематочни сраствания. Процентите на основните усложнения след емболизацията са сходни с тези след операция, но емболизацията се свързва с по-висок риск от леки усложнения и с необходимостта от допълнителна хирургична интервенция (обикновено хистеректомия)<sup>2</sup>.

Експертната група посочва, че е важно също така да се разгледа популацията пациенти, които не желаят да бъдат оперирани, например по-младите пациенти, за които отказът от хистеректомия би запазил възможността за забременяване. В този контекст повечето експерти, с които е проведена консултация в контекста на заседанието на ad-hoc експертната група, подчертаха необходимостта от улипристалов ацетат 5 mg като възможност за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори.

Отбелязано е също, че експертите са подчертали важността на провеждането на подробен анализ на рисковете и внимателното разглеждане на отделните случаи, преди да се вземе решение относно лечението, както и че консултирането на пациентите следва да бъде основният център за вземане на решения. Присъстващият на заседанието представител на пациентите изрази това становище, като подчерта значението на избора и информираното решение на лицата, като се вземат под внимание всички налични възможности.

СНМР се съгласява, че решението дали операцията е най-добрият избор, включително хистеректомия, трябва да бъде на ниво на лекуващия лекар и пациента в условия на информирано решение. СНМР счита също, че ако ползите и рисковете от улипристалов ацетат 5 mg и други възможности за лечение не бъдат съобщени в достатъчна степен както на медицинските специалисти, така и на пациентите, улипристалов ацетат 5 mg трябва да остане на разположение за интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори за възрастни жени, които не са достигнали менопауза, когато маточната фиброзна емболизация и/или възможности за хирургично лечение не са подходящи или не са повлияли.

За да се сведат до минимум рисковете и да се подобри комуникацията относно рисковете, свързани с улипристалов ацетат 5 mg, СНМР препоръчва информацията за продукта да бъде актуализирана, за да отрази, че в някои случаи на чернодробно увреждане е била необходима

<sup>2</sup> Stewart E. Uterine fibroids. N Engl J Med 2015; 372:1646-1655



чернодробна трансплантация. СНМР препоръчва също актуализиране на обучителния материал и за предписващите лекари, и за пациентите, за да се повиши осведомеността относно риска от тежко чернодробно увреждане и да се подчертае необходимостта пациентите да се консултират относно рисковете и ползите от наличните възможности за лечение, което да им позволи да вземат информирано решение.

### ***Резюме на новите препоръчани мерки***

#### *Изменения на информацията за продукта*

СНМР счита, че са необходими изменения в точки 4.1, 4.4 и 4.8 от КХП, за да се сведе до минимум рискът от тежко чернодробно увреждане, свързано с използването на улипристалов ацетат 5 mg.

Показанието е ограничено до интермитентно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени, които не са достигнали менопауза, когато маточната фиброзна емболизация и/или хирургичната терапия не са подходящи или са били неуспешни. Показанието за един курс на предоперативно лечение е премахнато, тъй като улипристалов ацетат 5 mg повече не трябва да се използва при това показание.

В допълнение, предупрежденията и предпазните мерки при употреба в информацията за продукта (точка 4.4), както и описанието на чернодробната недостатъчност в точка 4.8 са били изменени, за да се отрази фактът, че някои случаи на чернодробно увреждане и чернодробна недостатъчност, съобщени при улипристалов ацетат 5 mg, изискват чернодробна трансплантация.

Листовката се актуализира по съответния начин.

#### *Допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска*

ПРУ трябва да използват система за управление на риска, описана в преработен план за управление на риска, със следните изменения:

СНМР счита, че съществуващото ръководство за лекаря за предписване трябва да бъде изменено, за да отразява преработеното показание, факта, че някои случаи на чернодробно увреждане и чернодробна недостатъчност, съобщени при улипристалов ацетат 5 mg, изискват чернодробна трансплантация и за да подчертава, че честотата на чернодробната недостатъчност и рисковите фактори за пациента са неизвестни. Предписващите лекарства трябва също да съветват пациентите относно рисковете и ползите от наличните възможности за лечение, за да им помогнат да вземат информирано решение.

Също така се смята, че съществуващата сигнална карта на пациента трябва да бъде изменена, за да се появи, че в малък брой случаи е необходима чернодробна трансплантация.

#### *Директно съобщение до медицинските специалисти и план за комуникация*

Комитетът приема текста на прякото съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), за да информира медицинските специалисти (МС) за резултатите от това преразглеждане, включително ограниченото показание за улипристалов ацетат, да предостави обща информация за риска от тежко чернодробно увреждане и да посъветва медицинските специалисти да информират пациентите за възможните признаци и симптоми на чернодробно увреждане, както и за рисковете и ползите от всички налични алтернативи, за да могат да вземат информирано решение. Комитетът одобри също план за комуникация.

### ***Основания за становището на СНМР и за разликите с препоръката на PRAC***

Като се има предвид, че:

- СНМР взе предвид препоръката на PRAC относно улипристалов ацетат 5 mg и всички данни, предоставени от притежателите на разрешение за употреба на улипристалов ацетат 5 mg;
- СНМР отбелязва, че причинно-следствената връзка на улипристалов ацетат 5 mg с петия случай на тежко чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация, е оценена като вероятна/много вероятна и признава, че прогресията в развитието на чернодробна недостатъчност, водеща до чернодробна трансплантация, не може да бъде предотвратена въпреки одобрените мерки за свеждане до минимум на риска, тъй като са спазени резултатите от предходното сезиране по член 20;
- СНМР се съгласява, че рискът от тежко чернодробно увреждане превишава ползите от улипристалов ацетат като един курс на лечение при предоперативно лечение на умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори при възрастни жени в репродуктивна възраст и това показание трябва да бъде премахнато в съответствие с ПРУ;
- Същевременно СНМР счита, че съотношението полза/риск на улипристалов ацетат при показанието за интермитентно лечение се счита, че остава благоприятно само в подгрупа жени с умерени до тежки симптоми на маточни фиброзни тумори, които не са достигнали менопауза, и за които маточната фиброзна емболизация и/или варианти за хирургично лечение не са подходящи или не са се повлияли в достатъчна степен, при условие че рисковете са съобщени в достатъчна степен на пациентите и предписващите лекарството чрез формулировка в информацията за продукта и обучителен материал, за да се гарантира добре информираното лечение в допълнение към предимни преразглеждания.

В резултат на това СНМР счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи улипристал ацетат 5 mg, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат изменения и се предприемат допълнителните мерки за свеждане до минимум на риска, описани по-горе.

Поради това СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи улипристал ацетат 5 mg.