

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Επιστημονικά πορίσματα

Η οξική ουλιπριστάλη 5 mg (Esmya) έλαβε αρχικά άδεια κυκλοφορίας σε όλες τις χώρες της ΕΕ/του ΕΟΧ στις 23 Φεβρουαρίου 2012 μέσω κεντρικής διαδικασίας. Από το 2019, τα γενόσημα φάρμακα της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών σε διάφορες χώρες της ΕΕ με διάφορες εμπορικές ονομασίες. Εκτιμάται ότι αθροιστικά 960.414 ασθενείς εκτέθηκαν στην οξική ουλιπριστάλη 5 mg μετεγκριτικά, έως και τις 29 Φεβρουαρίου 2020.

Η οξική ουλιπριστάλη αρχικά έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για την προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας να περιορίζεται στους 3 μήνες, λόγω της απουσίας δεδομένων σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλειά της για περίοδο μεγαλύτερη των 3 μηνών. Όταν κατέστησαν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια, εγκρίθηκε δεύτερη ένδειξη το 2015, η οποία επέτρεπε επαναλαμβανόμενους διαλείποντες κύκλους θεραπείας σε γυναίκες για τις οποίες δεν προβλεπόταν χειρουργική επέμβαση.

Τον Μάιο του 2018, η PRAC ολοκλήρωσε την επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Esmya δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 η οποία κινήθηκε λόγω της αναφοράς τριών περιστατικών σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, αναφέρθηκε ένα επιπλέον περιστατικό οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με τη χρήση της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg. Με βάση το πόρισμα της επανεξέτασης και λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC εισηγήθηκε την εφαρμογή δέσμης μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρής ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg, περιλαμβανομένου του περιορισμού των ενδείξεων. Οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) τον Μάιο του 2018. Η οξική ουλιπριστάλη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη στην ΕΕ/στον ΕΟΧ για τις ακόλουθες ενδείξεις:

- *ένας κύκλος θεραπείας για την προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.*
- *διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν είναι επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση.*

Τον Δεκέμβριο του 2019, ο EMA ενημερώθηκε για ένα νέο περιστατικό σοβαρής ηπατικής βλάβης, που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος μετά από έκθεση σε οξική ουλιπριστάλη (5<sup>ο</sup> περιστατικό αθροιστικά).

Η σοβαρότητα του αναφερθέντος περιστατικού, η αιτιακή σχέση μεταξύ οξικής ουλιπριστάλης 5 mg και οξείας ηπατικής βλάβης, καθώς και η εμφάνισή της παρά την τήρηση των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, θεωρήθηκε ότι εγείρουν σοβαρή ανησυχία και συνηγορούν υπέρ της εις βάθος διερεύνησης του αντίκτυπου της οξικής ουλιπριστάλης στη σχέση οφέλους-κινδύνου, καθώς και ότι πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Στις 5 Μαρτίου 2020, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από τον Οργανισμό να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg, καθώς επίσης και να διατυπώσει τη γνώμη του σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για την οξική ουλιπριστάλη 5 mg πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε επίσης από τον Οργανισμό να διατυπώσει τη γνώμη του σχετικά με το εάν κρίνει απαραίτητη τη λήψη προσωρινών μέτρων.

Στις 12 Μαρτίου 2020, κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων και ιδίως του 5<sup>ου</sup> σωρευτικού περιστατικού σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος, η PRAC

εισηγήθηκε, ως προσωρινό μέτρο, την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg έως ότου ληφθεί οριστική απόφαση.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 3 Σεπτεμβρίου 2020 για ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας των υπό εξέταση προϊόντων, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η αποτελεσματικότητα της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας είχε καταδειχθεί κατά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας του Esmya. Το κλινικό όφελος της προεγχειρητικής θεραπείας θα μπορούσε να θεωρηθεί περιορισμένο καθώς προορίζεται για χρήση σε έναν κύκλο θεραπείας πριν από την εγχείρηση και υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές βραχυχρόνιας θεραπείας. Το όφελος της οξικής ουλιπριστάλης θεωρείται το μέγιστο για την ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας, ήτοι για ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση, καθώς για τις συγκεκριμένες ασθενείς οι εναλλακτικές επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες. Στις μη επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση ασθενείς περιλαμβάνονται γυναίκες οι οποίες, για διάφορους λόγους, συνιστούν χειρουργικό κίνδυνο, όπως οι παχύσαρκες, όσες υποφέρουν από συντρέχουσα νόσο, όσες λαμβάνουν θεραπεία με συγκεκριμένα φάρμακα ή όσες επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους. Κατά συνέπεια, η οξική ουλιπριστάλη 5 mg μπορεί να παράσχει κλινικά σημαντικό όφελος σε γυναίκες που δεν είναι επιλέξιμες για χειρουργική επέμβαση, των οποίων η υγεία και η ποιότητα ζωής επηρεάζεται από τα συμπτώματα των ινομυωμάτων της μήτρας, ιδίως από την αιμορραγία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης σε συνδυασμό με τη χρήση οξικής ουλιπριστάλης 5 mg έχει εξετασθεί διεξοδικά στην προηγούμενη επανεξέταση του Esmya δυνάμει του άρθρου 20. Αποτέλεσμα αυτής της επανεξέτασης ήταν η «ηπατική ανεπάρκεια» να θεωρηθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια και η φαρμακογενής ηπατική βλάβη ως σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος της οξικής ουλιπριστάλης, να περιοριστούν αμφότερες οι εγκεκριμένες ενδείξεις και να εφαρμοστούν διάφορα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Επιπλέον, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ του Esmya να πραγματοποιήσει διάφορες μελέτες, περιλαμβανομένης αυτής σχετικά με τον μηχανισμό της σχετιζόμενης με την οξική ουλιπριστάλη ηπατικής βλάβης με σκοπό τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του κινδύνου. Ωστόσο, οι εν λόγω μελέτες δεν συνέβαλαν στην περαιτέρω αποσαφήνιση του μηχανισμού της ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg και, με βάση τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία, η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με την οξική ουλιπριστάλη θεωρείται ότι είναι ιδιοσυγκρασιακής φύσης, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των ευάλωτων ασθενών οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

Μετά την προηγούμενη διαδικασία επανεξέτασης, η Gedeon Richter επισήμανε ότι η έκθεση των ασθενών στο Esmya σημείωσε σημαντική μείωση (άνω του 50%). Μεταξύ 1 Μαρτίου 2018 και 29 Φεβρουαρίου 2020, αναφέρθηκαν 476 νέα περιστατικά ηπατικής βλάβης (σοβαρά και μη σοβαρά) στο σύστημα τυποποιημένης αναζήτησης MedDRA (SMQ), εκ των οποίων 97 ήταν σοβαρά. Επτά περιστατικά παρείχαν επαρκείς/μερικώς επαρκείς πληροφορίες για αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης, μεταξύ των οποίων ένα περιστατικό σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος (5<sup>ο</sup> περιστατικό αθροιστικά). Για το εν λόγω περιστατικό δεν εντοπίστηκαν παράγοντες σύγχυσης και αποκλείστηκαν άλλες ευλογοφανείς αιτιολογίες. Κατά συνέπεια, η αιτιώδης σχέση μεταξύ οξικής ουλιπριστάλης και οξείας ηπατίτιδας που οδηγεί σε οξεία ηπατική βλάβη και μεταμόσχευση ήπατος αξιολογήθηκε ως πιθανή/εξαιρετικά πιθανή, ήτοι με σημαντικά υψηλότερο βαθμό βεβαιότητας.

Επισημάνθηκε επίσης ότι δεν μπορούσε να προληφθεί η εξέλιξη ηπατικής βλάβης σε μεταμόσχευση ήπατος. Ως εκ τούτου, το εν λόγω περιστατικό επιβεβαιώνει ότι οι συστάσεις για παρακολούθηση της

ηπατικής λειτουργίας, οι οποίες περιλήφθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος επιπλέον της προηγούμενης διαδικασίας παραπομπής, δεν κατάφεραν να αποτρέψουν σε όλες τις ασθενείς την εμφάνιση σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος.

Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, ζητήθηκε από τους ΚΑΚ να εξετάσουν την ανάγκη και σκοπιμότητα λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου με σκοπό τον περαιτέρω περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής ηπατικής τοξικότητας, περιλαμβανομένων των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, καθώς και να υποβάλουν προτάσεις για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου, ο ΚΑΚ του αρχικού προϊόντος του Esmya πρότεινε την απόσυρση της ένδειξης για προεγχειρητική θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι η προεγχειρητική θεραπεία μπορεί να αντικατασταθεί με τη χρήση ενός αγωνιστή GnRH για βραχυχρόνια χρήση. Όπως επισήμαναν ορισμένοι εμπειρογνώμονες, των οποίων η γνώμη ζητήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, η μείωση του όγκου των ινομυωμάτων με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg δεν θεωρείται ιδιαίτερα μεγάλη και, ως εκ τούτου, η χρήση του εν λόγω προϊόντος σε προεγχειρητικό περιβάλλον δεν έχει σημαντική επίδραση στην επιτυχή έκβαση της εγχείρησης. Επίσης, οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες επισήμαναν ότι υπάρχουν εναλλακτικές για την εν λόγω ένδειξη σε προεγχειρητικό στάδιο. Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων και λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος, η σχέση οφέλους-κινδύνου της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg στην προεγχειρητική θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας κρίνεται αρνητική για την εν λόγω ένδειξη και, συνεπώς, η εν λόγω ένδειξη πρέπει να διαγραφεί.

Για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου, ο ΚΑΚ του Esmya πρότεινε επίσης τον περιορισμό του πληθυσμού-στόχου για την ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας σε ασθενείς *μη επιλέξιμες για υστερεκτομή*. Ωστόσο, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον ορισμό αυτού του υποσυνόλου ασθενών. Από τις συζητήσεις της ομάδας εμπειρογνώμωνων, η οποία συγκλήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, κατέστη προφανές ότι η προτεινόμενη περιγραφή/ορισμός αυτού του υποσυνόλου ασθενών είναι ιδιαίτερα ευρεία/ευρύς (π.χ. γυναίκες με προφανείς ιατρικές αντενδείξεις που αποκλείουν την εγχείρηση, γυναίκες στις οποίες απέτυχαν άλλες θεραπευτικές επιλογές, γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους και γυναίκες που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση). Ανάλογα με την ερμηνεία στην κλινική πρακτική του όρου «ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση» ή «ασθενείς μη κατάλληλες για εγχείρηση/υστερεκτομή», η εν λόγω ένδειξη μπορεί να αφορά πολλές ασθενείς, κάτι το οποίο αποδυναμώνει τον περιορισμό της ένδειξης σε ασθενείς «μη κατάλληλες για εγχείρηση/υστερεκτομή» ως μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Οι εμπειρογνώμονες αναγνώρισαν επίσης ότι, πέρα από την ανακούφιση των συμπτωμάτων, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα για το όφελος της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg, ήτοι για την αποφυγή της εγχείρησης/υστερεκτομής μακροπρόθεσμα.

Οι εμπειρογνώμονες των οποίων η συνδρομή ζητήθηκε κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης εισηγήθηκαν ότι τα οφέλη και οι κίνδυνοι που συνδέονται με την οξική ουλιπριστάλη πρέπει να κοινοποιούνται επαρκώς στους ασθενείς –κυρίως δε ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης– και τόνισαν τη σημασία της παρουσίας των εν λόγω οφελών και κινδύνων συγκριτικά με τα οφέλη και τους κινδύνους όλων των άλλων διαθέσιμων επιλογών. Η PRAC έλαβε υπόψη τους προβληματισμούς των εμπειρογνώμωνων ότι οι εναλλακτικές της χειρουργικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας δεν είναι ακίνδυνες. Ωστόσο, η PRAC έκρινε ότι ήταν δύσκολη η δίκαιη σύγκριση μεταξύ χειρουργικής και φαρμακολογικής θεραπείας καθώς θα έπρεπε να περιλαμβάνει διάφορα είδη βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων αποτελεσμάτων για την υγεία με την κάθε θεραπεία, κατά προτίμηση βάσει συγκριτικών μελετών. Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε άμεση ίαση, μπορεί όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, να προκαλέσει κίνδυνο βραχυχρόνιων ή μακροχρόνιων επιπλοκών, ενώ η φαρμακολογική θεραπεία έχει κυρίως ως αποτέλεσμα την ανακούφιση των συμπτωμάτων αλλά, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η Gedeon Richter, ο ΚΑΚ του Esmya, αναγνώρισε επίσης ότι πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα εξασφάλισης ίσων ευκαιριών για όλες τις ασθενείς

προκειμένου να λαμβάνουν την απόφασή τους μετά από κατάλληλη ενημέρωση, όπως δέουσα πληροφόρηση από τον θεράποντα ιατρό τους σχετικά με τους κινδύνους των θεραπευτικών επιλογών και των συναφών επιπτώσεών τους, και ότι με βάση τα διαθέσιμα εργαλεία και τους διαύλους επικοινωνίας εντοπίζονται σημαντικοί περιορισμοί.

Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι οι προτεινόμενες αλλαγές στις ενδείξεις (ήτοι η διαγραφή της ένδειξης προεγχειρητικής θεραπείας και ο περιορισμός της ένδειξης διαλείπουσας θεραπείας σε ασθενείς *μη επιλέξιμες για εγχείρηση/υστερεκτομή*) μπορεί να μειώσει περαιτέρω τον αριθμό των ασθενών που εκτίθενται σε οξική ουλιπριστάλη 5 mg. Ωστόσο, όπως αναγνώρισε και ο ΚΑΚ του Esmya, δεν μπορεί να οριστεί επιστημονικώς με σαφήνεια η ομάδα ασθενών για την οποία είναι κατάλληλη η θεραπεία, γεγονός που καθιστά την απόφαση για θεραπεία με οξική ουλιπριστάλη 5 mg μάλλον υποκειμενική. Επιπλέον, λαμβανομένης υπόψη της ιδιοσυγκρασιακής φύσης του κινδύνου και της δυσκολίας πρόβλεψης της εμφάνισής του (π.χ. προσδιορίζοντας συναφείς παράγοντες κινδύνου), η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης δεν θα μειωνόταν επαρκώς σε όσες ασθενείς παρέμεναν εκτεθειμένες. Ούτε οι εμπειρογνώμονες των οποίων η συνδρομή ζητήθηκε μπόρεσαν να προσδιορίσουν έναν πληθυσμό στον οποίο ο κίνδυνος θα μπορούσε να προβλεφθεί και, κατά συνέπεια, να προληφθεί. Η PRAC επισήμανε επίσης τους περιορισμούς αναφορικά με τη δυνατότητα διασφάλισης της παροχής κατάλληλης ενημέρωσης σε όλες τις ασθενείς προκειμένου να λαμβάνουν την απόφασή τους μετά γνώσεως των πραγμάτων και έκρινε ότι δεν μπορούν να ληφθούν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία θα προλαμβάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg για τη διαλείπουσα θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας ήταν αρνητική.

Λαμβανομένης υπόψη της σοβαρότητας και της ιδιοσυγκρασιακής φύσης του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης, της εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας παρά τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, του μη προσδιορισμού περαιτέρω μέτρων για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου, αλλά ούτε και υποπληθυσμού όπου η σχέση οφέλους-κινδύνου της ουλιπριστάλης 5 mg θα μπορούσε να είναι θετική, η PRAC απεφάνθη ότι ο εν λόγω κίνδυνος υπερτερεί του οφέλους της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg σε όλες τις ενδείξεις. Ελλείψει συνθηκών η τήρηση των οποίων θα καταδείκνυε στο μέλλον θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα, η PRAC εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα της διαδικασίας που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως προέκυψαν από την αξιολόγηση των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg.
- Η PRAC επανεξέτασε τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν στην επιτροπή σχετικά με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg και τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης, όπως τα δεδομένα που παρείχε ο ΚΑΚ της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg, τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων, καθώς και το πόρισμα της διαβούλευσης με την ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων η οποία συγκλήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν σε γυναίκες που έλαβαν οξική ουλιπριστάλη 5mg για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας, περιλαμβανομένου ενός νέου περιστατικού σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος (το 5<sup>ο</sup> περιστατικό σωρευτικά) ανέφερε, ωστόσο, ότι εφαρμόστηκαν τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν κατά την προηγούμενη παραπομπή δυνάμει του άρθρου 20. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αιτιώδης σχέση της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg με τη σοβαρή ηπατική βλάβη ήταν πιθανή/εξαιρετικά πιθανή και επισήμανε ότι δεν μπορούσε να προληφθεί εξέλιξη η οποία οδηγεί σε ηπατική βλάβη που χρήζει μεταμόσχευσης ήπατος.
- Η PRAC συζήτησε προτάσεις για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου και δεν μπόρεσε να προσδιορίσει πρόσθετα μέτρα τα οποία θα διασφάλιζαν την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε αποδεκτό επίπεδο. Λαμβανομένης υπόψη της σοβαρότητας και της ιδιοσυγκρασιακής φύσης του κινδύνου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο εν λόγω κίνδυνος υπερτερεί του οφέλους της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας. Δεν προσδιορίστηκε υποομάδα ασθενών στην οποία τα οφέλη της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg υπερτερούν των κινδύνων.
- Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει συνθήκες η τήρηση των οποίων θα καταδείκνυε θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας δεν είναι θετική και εισηγείται, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg.

Λεπτομερής αιτιολόγηση της CHMP σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CHMP έλαβε υπόψη τη σύσταση της PRAC και τις πρόσθετες πληροφορίες που παρείχαν οι ΚΑΚ, καθώς και το πόρισμα της διαβούλευσης με την ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων η οποία συγκλήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας. Βάσει αυτών των στοιχείων, η CHMP δεν συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

*Σημεία απόκλισης από τη σύσταση της PRAC και επιστημονικό σκεπτικό της θέσης της CHMP*

#### Πτυχές ασφάλειας

Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg αξιολογήθηκε το 2018 στο πλαίσιο της επανεξέτασης του Esmya δυνάμει του άρθρου 20 και διατυπώθηκε το συμπέρασμα από την PRAC και την CHMP ότι το προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης. Παρόλο που οι αβεβαιότητες σχετικά με την αιτιώδη σχέση εξακολουθούσαν να υφίστανται, η PRAC και η CHMP αναγνώρισαν την πολύ σοβαρή έκβαση των περιστατικών ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν και εφαρμόστηκε μια δέσμη μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου για το Esmya, όπως περιορισμός της ένδειξης, προσθήκη αντένδειξης σε ασθενείς με υποκείμενες ηπατικές διαταραχές, σύσταση για διενέργεια εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και προσθήκη εκπαιδευτικού υλικού, περιλαμβανομένης κάρτας ασθενούς, σε όλες τις συσκευασίες της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς είναι επαρκώς ενημερωμένες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους ηπατικής βλάβης. Καθώς ο κίνδυνος κοινοποιήθηκε με σαφήνεια στις ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, υπήρχε η πεποίθηση ότι εάν είχαν εμφανιστεί περισσότερα περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος θα είχαν αναφερθεί ήδη.

Μια αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που ελήφθησαν το 2018 κατέδειξε ότι ο περιορισμός του πληθυσμού μέσω του περιορισμού των δύο ενδείξεων οδήγησε σε μεγάλη μείωση του αριθμού των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, περίπου στο 25-30% του ποσοστού των ασθενών πριν από την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 20 το 2018. Η CHMP επισήμανε ότι το ποσοστό αναφοράς σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος και το οποίο ήταν της τάξης του 0,52/100.000 με βάση τις 4/765.000 ασθενείς που εκτέθηκαν στην οξική ουλιπριστάλη 5 mg πριν από την προηγούμενη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 και της τάξης του 0,51/100.000 με βάση τη 1/194.614 ασθενείς που εκτέθηκαν στην οξική ουλιπριστάλη 5 mg μετά την προηγούμενη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20, παρέμεινε το ίδιο. Επίσης, επισημάνθηκε ότι αυτή η συχνότητα εμφάνισης συνάδει με μια συντηρητική προϋπάρχουσα συχνότητα εμφάνισης θανάτου/μεταμόσχευση ήπατος της τάξης του 0,55 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους όπως περιγράφεται από τον Ibañez το 2002<sup>1</sup>.

Η CHMP επισήμανε επίσης ότι τα αποτελέσματα σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της χρήσης οξικής ουλιπριστάλης 5 mg κατέδειξαν βελτίωση ή ομαλοποίηση των αυξημένων τιμών στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας μετά τη διακοπή της λήψης ουλιπριστάλης. Παρόλο που τα δεδομένα αυτά είναι περιορισμένα, υποδεικνύουν ότι η διενέργεια εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας είναι χρήσιμη για την πρόληψη της εξέλιξης της ηπατικής βλάβης. Ωστόσο, η CHMP αναγνώρισε ότι το 5<sup>ο</sup> περιστατικό σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκε τον Δεκέμβριο του 2019 είχε πιθανή/εξαιρετικά πιθανή αιτιώδη σχέση με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg και ότι το εν λόγω περιστατικό προέκυψε παρά τη λήψη μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και ότι δεν μπορούσε να προληφθεί η εξέλιξη που οδηγεί σε ηπατική βλάβη και στη συνέχεια σε μεταμόσχευση ήπατος.

<sup>1</sup> Ibañez 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.

## Ζητήματα αποτελεσματικότητας

- Προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας

Στο τέλος ενός κύκλου θεραπείας (3 μήνες), το 73,4% και 75,3% αντίστοιχα, των ασθενών σε δύο διαφορετικές μελέτες φάσης III ανέφεραν αμηνόρροια και ο διάμεσος όγκος των ινομυωμάτων είχε μειωθεί σε σύγκριση με την αρχική τιμή κατά 21,2% και 35,6% αντίστοιχα.

Η μείωση του μεγέθους των ινομυωμάτων, η οποία μπορεί να διευκολύνει την εγχείρηση, καθώς και η μείωση της απώλειας αίματος και της αναιμίας, η οποία βελτιώνει τη γενική υγεία της ασθενούς, θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Ωστόσο, τα κλινικά οφέλη της προεγχειρητικής θεραπείας θεωρούνται περιορισμένα ενώ υπάρχει μια άλλη βραχυχρόνια προεγχειρητική εναλλακτική θεραπεία, ήτοι ο αγωνιστής GnRH.

- Διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας

Στο τέλος του τέταρτου κύκλου θεραπείας, που αντιστοιχεί σε περίπου δύο χρόνια θεραπείας (4 κύκλοι των 3 μηνών με κύκλους επαναληπτικής θεραπείας που ξεκινούν την πρώτη εβδομάδα της δεύτερης εμμηνόρροιας μετά την ολοκλήρωση του προηγούμενου κύκλου θεραπείας), το 69,6% των ασθενών ανέφερε αμηνόρροια και η διάμεση μείωση του όγκου των ινομυωμάτων από την αρχική τιμή ήταν, σε μία μελέτη φάσης III, ίση με 71,8%.

Το όφελος της οξικής ουλιπριστάλης θεωρείται το μέγιστο για την ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας, ήτοι για ασθενείς των οποίων η υγεία και η ποιότητα ζωής επηρεάζονται από τα συμπτώματα των ινομυωμάτων της μήτρας, ιδίως από την έντονη αιμορραγία, οι οποίες όμως δεν είναι κατάλληλες για χειρουργική επέμβαση, διότι για τις εν λόγω ασθενείς που χρήζουν μακροχρόνιας θεραπείας δεν υπάρχουν άλλες πρόσφορες εναλλακτικές επιλογές φαρμακολογικής θεραπείας. Στις ασθενείς που δεν είναι κατάλληλες για χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνονται γυναίκες οι οποίες, για διάφορους λόγους, παρουσιάζουν χειρουργικό κίνδυνο, όπως οι παχύσαρκες, οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, αυτές με συντρέχουσα νόσο, ή όσες λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλες φαρμακευτικές αγωγές. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να μην είναι κατάλληλη και για γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την πιθανότητα εγκυμοσύνης.

## Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η CHMP επισήμανε ότι το 5<sup>ο</sup> περιστατικό σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκε με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg έχει πιθανή/εξαιρετικά πιθανή αιτιώδη σχέση με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg και αναγνώρισε ότι το εν λόγω περιστατικό προέκυψε παρά τη λήψη μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και ότι δεν μπορούσε να προληφθεί η εξέλιξη που οδηγεί σε ηπατική βλάβη και στη συνέχεια σε μεταμόσχευση ήπατος. Ωστόσο, η CHMP επισήμανε ότι η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg συνάδει με μια συντηρητική προϋπάρχουσα συχνότητα θανάτου/μεταμόσχευσης ήπατος.

Η CHMP εξέτασε περαιτέρω την πρόταση του ΚΑΚ του Esmya σχετικά με την απόσυρση της ένδειξης για την προεγχειρητική θεραπεία με σκοπό τον περιορισμό της έκθεσης στην οξική ουλιπριστάλη και, κατά συνέπεια, την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Η ένδειξη για έναν κύκλο προεγχειρητικής θεραπείας αποτελεί ένα προστάδιο της προγραμματιζόμενης χειρουργικής επέμβασης. Όμως, η μείωση του μεγέθους των ινομυωμάτων, ο περιορισμός της απώλειας αίματος και η μείωση της αναιμίας θεωρούνται κλινικά σημαντικά. Ωστόσο, η CHMP έλαβε υπόψη ότι ορισμένοι εμπειρογνώμονες των οποίων ζητήθηκε η γνώμη στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, επισήμαναν ότι η μείωση του όγκου των ινομυωμάτων με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg δεν κρίθηκε ιδιαίτερα μεγάλη και, ως εκ τούτου, η χρήση του εν λόγω προϊόντος σε προεγχειρητικό περιβάλλον δεν είχε σημαντική επίδραση στην επιτυχή έκβαση της εγχείρησης. Η CHMP επισήμανε επίσης ότι οι εμπειρογνώμονες υπογράμμισαν ότι υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές για την εν λόγω ένδειξη σε



προεγχειρητικό στάδιο. Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων και λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg που οδηγεί σε μεταμόσχευση ήπατος, η CHMP συμφώνησε με την PRAC ότι η οξική ουλιπριστάλη 5 mg δεν πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται ως προεγχειρητική θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας και, ως εκ τούτου, η εν λόγω ένδειξη πρέπει να διαγραφεί.

Η CHMP επισήμανε ότι η PRAC διατύπωσε επίσης την άποψη ότι για τη διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας η σχέση οφέλους-κινδύνου της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg ήταν αρνητική. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg στην ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας παραμένουν σημαντικά για μια υποομάδα γυναικών με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ινομυωμάτων της μήτρας, όταν οι επιλογές του εμβολισμού των ινομυωμάτων της μήτρας και/ή της χειρουργικής επέμβασης δεν είναι κατάλληλες ή έχουν αποτύχει, διότι για τις εν λόγω ασθενείς υπάρχουν πολύ περιορισμένες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Οι εμπειρογνώμονες των οποίων ζητήθηκε η συνδρομή κατά τη διάρκεια ad hoc συνεδρίασης ομάδας εμπειρογνώμωνων (AHEG), συμφώνησαν ότι κατά την εξέταση της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg ως διαλείπουσας θεραπείας είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τις εναλλακτικές επιλογές (υστερεκτομή και οι λιγότερο επεμβατικές εναλλακτικές χειρουργικές θεραπείες, όπως κοιλιακή ινομυωματεκτομή ή διεγχειρητική μετατροπή σε υστερεκτομή). Μια σημαντική πτυχή που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ότι κάθε χειρουργική επιλογή ενέχει τους δικούς της κινδύνους, π.χ. το ποσοστό θνησιμότητας μετά από υστερεκτομή κυμαίνεται από 1 στις 500 έως 1 στις 3000 ασθενείς, ενώ σημαντικές επιπλοκές όπως αιμορραγία ή η εντερική διάτρηση εμφανίζουν συχνότητα 1 στις 100 ασθενείς. Η υποτροπή των ινομυωμάτων μετά την ινομυωματεκτομή είναι συχνή και ενδέχεται να απαιτείται πρόσθετη θεραπεία (Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, 2008). Η κοιλιακή ινομυωματεκτομή επίσης ενέχει σημαντικούς κινδύνους αναφορικά με τη γονιμότητα, όπως κίνδυνο διεγχειρητικής μετατροπής σε υστερεκτομή και συχνή ανάπτυξη μετεγχειρητικών ενδομητρικών συμφύσεων σε ποσοστό 3 έως 4%. Τα ποσοστά των μειζόνων επιπλοκών μετά από εμβολισμό είναι παρόμοια με αυτά που έπονται της χειρουργικής επέμβασης, ο εμβολισμός, ωστόσο, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ελάσσονων επιπλοκών και με την ανάγκη πρόσθετης χειρουργικής επέμβασης (τυπικά υστερεκτομής)<sup>2</sup>.

Η ομάδα εμπειρογνώμωνων υπέδειξε ότι είναι επίσης σημαντικό να εξετάζεται ο πληθυσμός ασθενών που δεν επιθυμεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, όπως οι νεότερες ασθενείς οι οποίες αρνούνται την υστερεκτομή διατηρούν την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Υπό αυτό το πρίσμα, οι περισσότεροι από τους εμπειρογνώμονες, των οποίων ζητήθηκε η συνδρομή στο πλαίσιο της ad-hoc συνεδρίασης της ομάδας εμπειρογνώμωνων, τόνισαν την ανάγκη ύπαρξης της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg ως επιλογής για διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας.

Επισημάνθηκε επίσης ότι οι εμπειρογνώμονες τόνισαν τη σημασία της λεπτομερούς ανάλυσης των κινδύνων και της προσεκτικής εξέτασης των μεμονωμένων περιστατικών πριν από τη λήψη οιασδήποτε απόφασης για τη θεραπεία και υπέδειξαν ότι η συμβουλευτική των ασθενών πρέπει να αποτελεί το επίκεντρο για τη λήψη αποφάσεων. Η αντιπρόσωπος των ασθενών που παραβρέθηκε στη συνεδρίαση συμφώνησε με την άποψη αυτή, τονίζοντας τη σημασία της επιλογής και της απόφασης κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών και εξέτασης όλων των διαθέσιμων επιλογών.

Η CHMP συμφώνησε ότι η απόφαση ως προς το εάν η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την καλύτερη επιλογή, περιλαμβανομένης της υστερεκτομής, πρέπει να λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό και την ασθενή κατόπιν ενημέρωσης. Η CHMP διατύπωσε επίσης την άποψη ότι καίτοι τα οφέλη και οι κίνδυνοι που συνδέονται με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg και τις άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές κοινοποιούνται δεόντως τόσο στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας όσο και στις

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

ασθενείς, εντούτοις η οξική ουλιπριστάλη 5 mg πρέπει να συνεχίσει να διατίθεται για τη διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας για ενήλικες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όταν ο εμβολισμός των ινομυωμάτων της μήτρας και/ή η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελούν κατάλληλες επιλογές ή έχουν αποτύχει.

Για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου και για τη βελτίωση της ενημέρωσης σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg, η CHMP εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος ώστε να αποτυπώνεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ηπατικής βλάβης ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης την επικαιροποίηση του εκπαιδευτικού υλικού τόσο για τους συνταγογράφους όσο και για τις ασθενείς με σκοπό την αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης και την υπογράμμιση της ανάγκης παροχής συμβουλών στις ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο και τα οφέλη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών ώστε να τους δίνεται η δυνατότητα λήψης της απόφασής τους κατόπιν ενημέρωσης.

### **Περίληψη των νέων συνιστώμενων μέτρων**

#### *Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος*

Η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται τροποποιήσεις στις παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρής ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με τη χρήση οξικής ουλιπριστάλης 5 mg.

Η ένδειξη περιορίστηκε στη διαλείπουσα θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όταν ο εμβολισμός των ινομυωμάτων της μήτρας και/ή η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελούν κατάλληλες επιλογές ή έχουν αποτύχει. Η ένδειξη του ενός κύκλου θεραπείας για την προεγχειρητική θεραπεία διαγράφηκε, καθώς η οξική ουλιπριστάλη 5 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον στην εν λόγω ένδειξη.

Επιπλέον, τροποποιήθηκαν η παράγραφος «προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» των πληροφοριών προϊόντος (παράγραφος 4.4), καθώς και η περιγραφή της ανεπιθύμητης ενέργειας της ηπατικής ανεπάρκειας στην παράγραφο 4.8 για να αποτυπώνουν το γεγονός ότι σε ορισμένα περιστατικά ηπατικής βλάβης και ηπατικής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος.

Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε αναλόγως.

#### *Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου*

Οι ΚΑΚ πρέπει να εφαρμόζουν σύστημα διαχείρισης κινδύνου το οποίο θα περιγράφεται σε ένα επικαιροποιημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου με τις εξής τροποποιήσεις.

Η CHMP έκρινε ότι ο υφιστάμενος οδηγός συνταγογράφησης για γιατρούς πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να αποτυπώνεται η αναθεωρημένη ένδειξη και το γεγονός ότι σε ορισμένα περιστατικά ηπατικής βλάβης και ηπατικής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν με την οξική ουλιπριστάλη 5 mg ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος, καθώς και να υπογραμμίζεται ότι δεν είναι γνωστοί η συχνότητα εμφάνισης ηπατικής βλάβης και οι παράγοντες κινδύνου για τις ασθενείς. Οι συνταγογράφοι πρέπει επίσης να συμβουλεύουν τις ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο και τα οφέλη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών προκειμένου να λαμβάνουν την απόφασή τους κατόπιν ενημέρωσης.

Εξετάστηκε επίσης το ενδεχόμενο τροποποίησης της υφιστάμενης κάρτας προειδοποίησης ασθενούς προκειμένου να αποσαφηνιστεί ότι υπήρξαν ολιγάριθμα περιστατικά όπου ήταν απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος.

### *Άμεσες κοινοποιήσεις προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και σχέδιο κοινοποίησης*

Η επιτροπή ενέκρινε τη διατύπωση της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας προκειμένου να ενημερωθούν για τα αποτελέσματα της παρούσας επανεξέτασης, όπως ο περιορισμός της ένδειξης για την οξική ουλιπριστάλη, η παροχή βασικών πληροφοριών προς τις ασθενείς για τον κίνδυνο σοβαρής ηπατικής βλάβης και η σύσταση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να ενημερώνουν τις ασθενείς σχετικά με τα πιθανά σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης, καθώς και σχετικά με τον κίνδυνο και τα οφέλη όλων των διαθέσιμων εναλλακτικών επιλογών ώστε να μπορούν οι ασθενείς να λαμβάνουν την απόφασή τους κατόπιν ενημέρωσης. Η επιτροπή συμφώνησε επίσης σε σχέδιο κοινοποίησης.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP και για τους λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη σύσταση της PRAC για την οξική ουλιπριστάλη 5 mg, καθώς και όλα τα δεδομένα που υπέβαλαν οι ΚΑΚ της οξικής ουλιπριστάλης 5 mg.
- Η CHMP επισήμανε ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ οξικής ουλιπριστάλης 5 mg και του 5ου περιστατικού σοβαρής ηπατικής βλάβης που οδήγησε σε μεταμόσχευση ήπατος έχει αξιολογηθεί ως πιθανή/εξαιρετικά πιθανή και αναγνώρισε ότι δεν μπορούσε να προληφθεί η εξέλιξη που οδηγεί σε ηπατική βλάβη και στη συνέχεια σε μεταμόσχευση ήπατος παρόλο που εφαρμόστηκαν τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν κατά την προηγούμενη παραπομπή δύναμει του άρθρου 20.
- Η CHMP συμφώνησε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής ηπατικής βλάβης υπερτερεί του οφέλους της οξικής ουλιπριστάλης ως προεγχειρητικής θεραπείας ενός κύκλου των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων ινομυωμάτων της μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και, ως εκ τούτου, η εν λόγω ένδειξη πρέπει να διαγραφεί σε συμφωνία με τους ΚΑΚ.
- Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της οξικής ουλιπριστάλης στην ένδειξη της διαλείπουσας θεραπείας εξακολουθεί να κρίνεται θετική μόνο για μια υποομάδα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ινομυωμάτων της μήτρας για τις οποίες ο εμβολισμός των ινομυωμάτων της μήτρας και/ή η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελούν κατάλληλες επιλογές ή έχουν αποτύχει, υπό την προϋπόθεση της επαρκούς ενημέρωσης των ασθενών και των συνταγογράφων για τους κινδύνους μέσω της κατάλληλης διατύπωσης στις πληροφορίες προϊόντος και στο εκπαιδευτικό υλικό προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η απόφαση για τη θεραπεία θα ληφθεί κατόπιν εμπειριστατωμένης ενημέρωσης σε συνδυασμό με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται ως αποτέλεσμα της προηγούμενης επανεξέτασης.

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και της λήψης πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που περιγράφονται ανωτέρω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη 5 mg.