

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^ο 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 2002¹.

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^ο 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.

¹ 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^ο 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)².

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 καιίτοι 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

² 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.