

**PRILOG IV.**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI**

## Znanstveni zaključci

Ulipristalacetat od 5 mg (Esmya) prvi je put odobren u svim državama članicama EU-a/EGP-a 23. veljače 2012. putem centraliziranog postupka. Od 2019. godine generički lijekovi koji sadrže 5 mg ulipristalacetata odobravaju se putem nacionalnih postupaka u nekoliko država članica EU-a pod različitim trgovačkim nazivima. Izloženost ulipristalacetata od 5 mg nakon stavljanja u promet procijenjena je na ukupno 960 414 bolesnika do 29. veljače 2020.

Odobrenje EU-a za stavljanje u promet prvotno je dodijeljeno za ulipristalacetat za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije operativnog zahvata u odraslih žena reproduktivne dobi, pri čemu je trajanje liječenja bilo ograničeno na tri mjeseca zbog nepostojanja podataka o dugoročnoj sigurnosti za razdoblje dulje od tri mjeseca. Kada su podatci o dugoročnoj sigurnosti postali dostupni, 2015. godine odobrena je druga indikacija kako bi se omogućilo intermitentno liječenje žena za koje nije predviđen kirurški zahvat.

U svibnju 2018. PRAC je zaključio preispitivanje omjera koristi i rizika za lijek Esmya u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koje je pokrenuto zbog prijave triju slučajeva teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre. Tijekom preispitivanja prijavljen je dodatni slučaj akutnog zatajenja jetre povezanog s primjenom ulipristalacetata od 5 mg. Kao ishod preispitivanja, te uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je preporučio skup mjera minimizacije rizika od teškog oštećenja jetre povezanog s ulipristalacetatom od 5 mg, uključujući ograničenja indikacija. CHMP je podržao preporuke PRAC-a u svibnju 2018. Ulipristalacetat trenutačno je odobren u EU-u/EGP-u za sljedeće indikacije:

- *jedan ciklus liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije operativnog zahvata u odraslih žena reproduktivne dobi*
- *intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena reproduktivne dobi koje nisu pogodne za kirurški zahvat.*

U prosincu 2019. EMA je obaviještena o novom slučaju teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre nakon izloženosti ulipristalacetatu (ukupno peti slučaj).

Smatra se da težina prijavljenog slučaja, uzročna veza između ulipristalacetata od 5 mg i akutnog zatajenja jetre i njegov nastanak unatoč pridržavanju provedenih mjera minimizacije rizika predstavljaju značajan izvor zabrinutosti zbog kojeg je potrebno provesti temeljito istraživanje učinka na omjer koristi i rizika od ulipristalacetata i daljnje razmatranje učinkovitosti provedenih mjera minimizacije rizika.

Europska komisija (EK) 5. ožujka 2020. pokrenula je postupak u skladu s člankom 31.

Direktive 2001/83/EZ i zatražila je od Agencije da ocijeni prethodno navedena pitanja i njihov učinak na omjer koristi i rizika za ulipristalacetat od 5 mg te da dostavi svoje mišljenje o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet ulipristalacetata od 5 mg zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili oduzeti. Europska komisija također je zatražila mišljenje od Agencije o potrebi uvođenja privremenih mjera.

Dana 12. ožujka 2020., nakon preispitivanja dostupnih podataka, a posebno petog ukupnog slučaja teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre, PRAC je preporučio privremenu mjeru privremenog oduzimanja odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji sadrže 5 mg ulipristalacetata do donošenja konačne odluke.

PRAC je 3. rujna 2020. donio preporuku o oduzimanju odobrenja za stavljanje u promet predmetnih lijekova, koju je zatim razmotrio CHMP u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

## Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Djelotvornost ulipristalacetata od 5 mg u liječenju simptoma fibroida maternice dokazana je u trenutku izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet. Kliničke koristi od liječenja prije kirurškog zahvata mogu se smatrati ograničenima jer je to liječenje ograničeno na jedan ciklus liječenja prije zahvata i postoje drugi kratkoročni alternativni oblici liječenja. Budući da su za te bolesnice alternativni oblici liječenja ograničeni, koristi ulipristalacetata smatraju se najvećima u indikaciji intermitentnog liječenja, odnosno za bolesnice koje nisu pogodne za kirurški zahvat. Bolesnice koje nisu pogodne za kirurški zahvat mogu obuhvaćati žene koje, zbog različitih razloga, predstavljaju kirurški rizik, kao što su pretile žene, žene koje istodobno boluju od druge bolesti, žene koje se liječe određenim lijekovima ili žene koje žele očuvati plodnost. Stoga ulipristalacetat od 5 mg može imati klinički relevantne koristi za žene koje nisu pogodne za kirurški zahvat, a na čije zdravlje i kvalitetu života utječu simptomi fibroida maternice, osobito obilno krvarenje.

Rizik od oštećenja jetre uzrokovanog uzimanjem lijekova zajedno s primjenom ulipristalacetata od 5 mg posebno je preispitan u prethodnom preispitivanju lijeka Esmya u skladu s člankom 20. Tim je preispitivanjem zaključeno da „zatajenje jetre” predstavlja nuspojavu lijeka, dok oštećenje jetre uzrokovano uzimanjem lijeka predstavlja značajan utvrđeni rizik za ulipristalacetat, ograničene su obje odobrene indikacije i provedeno je nekoliko mjera minimizacije rizika. Nadalje, od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet zatraženo je da provede nekoliko ispitivanja, uključujući u pogledu mehanizma ulipristalacetata povezanog s oštećenjem jetre, kako bi se dodatno odredile karakteristike tog rizika. Međutim, ta ispitivanja nisu doprinijela dodatnom pojašnjenju mehanizma oštećenja jetre povezanog s ulipristalacetatom od 5 mg, a na temelju dostupnih dokaza, hepatotoksičnost povezana s ulipristalacetatom smatra se idiosinkratskom, što otežava utvrđivanje osjetljivih bolesnika koji bi bili izloženi povećanom riziku.

Društvo Gedeon Richter od prethodnog je preispitivanja primijetilo da je za izloženost bolesnica lijeku Esmya zabilježeno značajno smanjenje (više od 50 %). Između 1. ožujka 2018. i 29. veljače 2020. prijavljeno je 476 novih slučajeva u okviru SMQ-a za poremećaje jetre (ozbiljni događaji i događaji koji nisu ozbiljni); od toga je 97 slučajeva bilo ozbiljno, pri čemu je 7 slučajeva sadržavalo dostatne/djelomično dostatne informacije za ocjenjivanje uzročne veze, uključujući jedan slučaj ozbiljnog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre (ukupno peti slučaj). Za ovaj slučaj nisu utvrđeni zbunjujući faktori i isključene su druge vjerojatne etiologije; sukladno tome, uzročna veza između ulipristalacetata i akutnog hepatitisa koji uzrokuje akutno zatajenje jetre i presađivanje jetre ocijenjena je kao vjerojatna/vrlo vjerojatna, odnosno sa znatno višim stupnjem sigurnosti.

Također je uočeno da nije moguće spriječiti progresiju u razvoju zatajenja jetre koje dovodi do presađivanja jetre. Stoga taj slučaj potvrđuje da preporuke za praćenje jetrene funkcije kako je navedeno u informacijama o lijeku nastavno na prethodni arbitražni postupak nisu bile dovoljne za sprječavanje teškog oštećenja jetre koje dovodi do presađivanja jetre.

U kontekstu ovog preispitivanja, od nositelja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da provedu raspravu o potrebi i izvedivosti za daljnje mjere minimizacije rizika u svrhu daljnjeg ublaživanja rizika od teške hepatotoksičnosti, uključujući izmjene informacija o lijeku, kao i prijedloge za praćenje njihovih učinkovitosti.

U svrhu daljnje minimizacije rizika, nositelj odobrenja za stavljanje izvornog lijeka Esmya u promet predložio je povlačenje indikacije za liječenje prije kirurškog zahvata, navodeći da se liječenje prije kirurškog zahvata može zamijeniti primjenom agonista gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH) za kratkoročnu primjenu. Kako su istaknuli neki stručnjaci s kojima je provedeno savjetovanje u kontekstu ovog preispitivanja, smanjenje volumena fibroida zahvaljujući primjeni ulipristalacetata od 5 mg ne smatra se vrlo velikim, zbog čega primjena ovog lijeka u kontekstu prije kirurškog zahvata nema znatan učinak na uspjeh zahvata. Većina stručnjaka također je primijetila da za ovu indikaciju postoje alternativna rješenja u fazi prije kirurškog zahvata. S obzirom na prethodno navedeno i

uzimajući u obzir rizik od teškog oštećenja jetre zbog kojeg je potrebno presađivanje jetre s ulipristalacetatom od 5 mg, omjer koristi i rizika od ulipristalacetata od 5 mg u liječenju umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije kirurškog zahvata smatra se nepovoljnim za tu indikaciju, zbog čega tu indikaciju valja ukloniti.

U svrhu daljnje minimizacije rizika, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet također je predložio ograničenje ciljne populacije za intermitentnu indikaciju bolesnica *koje nisu pogodne za histerektomiju*. Međutim, iznesene su zabrinutosti u pogledu definicije tog podskupa bolesnica. Iz rasprava stručne skupine formirane u kontekstu ovog preispitivanja čini da je predloženi opis/definicija ovog podskupa bolesnica vrlo širok (odnosno, radi se o ženama s vidljivim medicinskim kontraindikacijama za operaciju, ženama za koje liječenje drugim opcijama nije bilo uspješno, ženama koje žele očuvati plodnost i ženama koje se ne žele podvrgnuti kirurškom zahvatu). Ovisno o tumačenju pojmova „bolesnica koje se ne žele podvrgnuti kirurškom zahvatu” ili „bolesnica koje nisu pogodne za kirurški zahvat/histerektomiju” u kliničkoj praksi, ova se indikacija može primjenjivati na brojne bolesnice, što ograničenje indikacije na „bolesnice koje nisu pogodne za kirurški zahvat/histerektomiju” čini slabim u smislu mjere minimizacije rizika. Stručnjaci su također primijetili da trenutačno ne postoje podatci o koristima za ulipristalacetat od 5 mg, osim u smislu ublažavanja simptoma odnosno izbjegavanja kirurškog zahvata/histerektomije u dugoročnom pogledu.

Stručnjaci s kojima je provedeno savjetovanje tijekom preispitivanja predložili su da valja na dostatan način obavijestiti bolesnice o koristima i rizicima od ulipristalacetata, prvenstveno o riziku od oštećenja jetre, i naglasili su važnost stavljanja tih koristi i rizika u kontekst koristi i rizika za sve ostale dostupne opcije. PRAC je uzeo u obzir razmišljanja stručnjaka prema kojima alternative kirurškom liječenju za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice nisu bez rizika. Međutim, PRAC smatra da pravedna usporedba između kirurškog i farmakološkog liječenja predstavlja izazov jer bi bilo trebalo uključiti različite oblike kratkoročnih i dugoročnih ishoda bilo kojeg načina liječenja u pogledu zdravlja, po mogućnosti na temelju usporednih ispitivanja. Kirurško liječenje može dovesti do trenutačnog izlječenja, ali u rijetkim slučajevima može podrazumijevati rizik od kratkoročnih ili dugoročnih posljedica, dok primjena lijekova prvenstveno dovodi do ublažavanja simptoma, ali u rijetkim slučajevima može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja. Društvo Gedeon Richter, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet, također je priznalo da valja uzeti u obzir je li moguće zajamčiti da sve bolesnice imaju jednaku mogućnost donošenja odgovarajuće informirane odluke, uključujući prikladne informacije koje pruža njihov liječnik u pogledu rizika povezanih s mogućnostima liječenja i relevantnih posljedica, te da je na temelju dostupnih alata i komunikacijskih kanala moguće utvrditi značajna ograničenja.

PRAC je smatrao da se predloženim izmjenama indikacija (odnosno uklanjanjem indikacije prije operativnog zahvata i ograničenjem intermitentne indikacije na *bolesnice koje nisu pogodne za kirurški zahvat/histerektomiju*) može dodatno smanjiti broj bolesnica izloženih ulipristalacetatu od 5 mg. Međutim, kako je priznao nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet, skupina bolesnica za koje je liječenje prikladno ne može se znanstveno dobro definirati, što bi odluku o liječenju ulipristalacetatom od 5 mg učinilo razmjerno subjektivnom. Nadalje, s obzirom na idiosinkratsku prirodu rizika i činjenicu da je teško predvidjeti njegovo pojavljivanje (npr. utvrđivanjem relevantnih čimbenika rizika), PRAC je smatrao da rizik od teškog oštećenja jetre ne bi bio dostatno smanjen u osoba koje bi i dalje bile izložene. Stručnjaci s kojima je provedeno savjetovanje nisu mogli utvrditi populaciju za koju bi se rizik mogao predvidjeti, a time i spriječiti. PRAC je također primijetio ograničenja u pogledu izvedivosti u smislu osiguranja dostupnosti prikladnih informacija svim bolesnicama kako bi mogle donijeti informiranu odluku te smatra da nije moguće primijeniti daljnje mjere minimizacije rizika kojima bi se mogao spriječiti rizik od teškog oštećenja jetre. S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika od ulipristalacetata od 5 mg nepovoljan u smislu intermitentnog liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice.

S obzirom na ozbiljnost i idiosinkratsku prirodu teškog oštećenja jetre, pojavu zatajenja jetre usprkos provedenim mjerama minimizacije rizika, činjenicu da nisu utvrđene daljnje mjere za sprječavanje i smanjenje rizika, kao ni populacija za koju bi omjer koristi i rizika od ulipristala od 5 mg mogao biti pozitivan, PRAC je zaključio da rizik nadmašuje koristi ulipristalacetata od 5 mg u svim njegovim indikacijama. Budući da nijedan uvjet, ako bude ispunjen u budućnosti, ne bi pokazao pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove, PRAC je preporučio oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže ulipristalacetat od 5 mg.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji nastaje kao rezultat procjene podataka dobivenih iz aktivnosti farmakovigilancije za lijekove koji sadrže ulipristalacetat od 5 mg;
- PRAC je proveo preispitivanje informacija o ulipristalacetatu od 5 mg dostupnih Odboru i rizik od teškog oštećenja jetre, uključujući podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet za ulipristalacetat od 5 mg u pisanom obliku te u obliku usmenih objašnjenja te ishod savjetovanja s ad hoc stručnom skupinom formiranom u kontekstu tog postupka.
- PRAC je proveo preispitivanje svih slučajeva teškog oštećenja jetre među ženama liječenim ulipristalacetatom od 5 mg u okviru liječenja simptoma fibroida maternice, uključujući novi slučaj teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre (ukupno peti slučaj), prijavljen unatoč tome što su provedene mjere minimizacije rizika dogovorene kao ishod prethodnog arbitražnog postupka u skladu s člankom 20. PRAC je zaključio da je uzročna povezanost ulipristalacetata od 5 mg s teškim oštećenjem jetre vjerojatna/vrlo vjerojatna i primijetio je da nije moguće spriječiti progresiju u razvoju zatajenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre.
- PRAC je razmotrio prijedloge za daljnje mjere minimizacije rizika i nije mogao utvrditi dodatne mjere kojima bi se zajamčilo učinkovito smanjenje rizika na prihvatljivu razinu. S obzirom na težinu i idiosinkratsku prirodu rizika, PRAC je zaključio da taj rizik nadmašuje koristi ulipristalacetata od 5 mg u liječenju simptoma fibroida maternice. Nije bilo moguće utvrditi podskupinu bolesnica kod kojih bi koristi od ulipristalacetata od 5 mg nadmašivale rizike.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjet koji bi, kada bi bio ispunjen, pokazivao pozitivan omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže 5 mg ulipristalacetata.

Odbor stoga smatra da omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže 5 mg ulipristalacetata za liječenje simptoma fibroida maternice nije povoljan i, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, preporučuje oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova koji sadrže ulipristalacetat od 5 mg.

## **CHMP je detaljno objasnio znanstvene osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a**

CHMP je razmotrio preporuku PRAC-a i dodatne informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i ishod savjetovanja s ad hoc stručnom skupinom formiranom u kontekstu tog postupka. Na temelju tih podataka, CHMP nije bio suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### ***Razlike u odnosu na preporuku PRAC-a i znanstveno obrazloženje stajališta CHMP-a***

#### Sigurnosni aspekti

Rizik od teškog oštećenja jetre kod primjene ulipristalacetata od 5 mg ocijenjen je u kontekstu preispitivanja lijeka Esmya u skladu s člankom 20. provedenog 2018. godine, a PRAC i CHMP su zaključili da proizvod može predstavljati rizik od teškog oštećenja jetre. Iako su i dalje postojale nesigurnosti u pogledu uzročne veze, PRAC i CHMP primijetili su vrlo teški ishod prijavljenih slučajeva oštećenja jetre, a za lijek Esmya primijenjen je skup mjera minimizacije rizika, uključujući ograničenje indikacije, uvođenje kontraindikacije u bolesnica s već postojećim poremećajem jetre, preporuku za provedbu pretraga jetrene funkcije prije i tijekom liječenja te provedbu edukativnog materijala, uključujući karticu za bolesnika u svakom pakiranju ulipristalacetata od 5 mg u svrhu prikladnog informiranja bolesnica o mogućim rizicima od oštećenja jetre. Očekivalo se da će, budući da su bolesnice i zdravstveni radnici jasno informirani o riziku, u slučaju pojave više slučajeva teškog oštećenja jetre koje dovodi do presađivanja jetre, ti slučajevi biti prijavljeni u tom trenutku.

Ocjenjivanje učinkovitosti mjera minimizacije rizika provedeno 2018. godine ukazalo je na to da je ograničenje populacije ograničavanjem dvaju indikacija dovelo do značajnog pada u broju liječenih bolesnica na otprilike 25 do 30 % udjela bolesnica prije arbitražnog postupka u skladu s člankom 20. iz 2018. CHMP je primijetio da je stopa prijavljivanja teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre od 0,52/100 000 na temelju 4/765.000 bolesnica izloženih ulipristalacetatu od 5 mg prije provedbe postupka u skladu s člankom 20., odnosno 0,51/100 000 na temelju 1/194 614 bolesnica izloženih ulipristalacetatu od 5 mg nakon provedbe arbitražnog postupka u skladu s člankom 20., ostala ista. Također je primijećeno da su te incidencije u skladu s konzervativnom osnovnom incidencijom smrtnih slučajeva / slučajeva presađivanja jetre od 0,55 slučajeva na 100 000 stanovnika, kako je opisao Ibañez 2002. godine<sup>1</sup>.

CHMP je također primijetio da su rezultati u ograničenom broju bolesnica čiji su rezultati testova upućivali na povećanje jetrene funkcije tijekom uporabe ulipristalacetata od 5 mg pokazali poboljšanje ili normalizaciju povećanih vrijednosti testova jetrene funkcije nakon prekida primjene ulipristala. Iako su ovi podatci ograničeni, ukazuju na to da je provedba testova jetrene funkcije korisna u sprječavanju progresije oštećenja jetre. Međutim, CHMP priznaje da je peti slučaj teškog oštećenja jetre koji je prijavljen u prosincu 2019. imao vjerojatnu/vrlo vjerojatnu uzročnu vezu s ulipristalacetatom od 5 mg te da je do tog slučaja došlo usprkos provedenim mjerama minimizacije rizika, kao i da nije bilo moguće spriječiti progresiju u razvoju zatajenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre.

#### Pitanja djelotvornosti

- Liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije kirurškog zahvata

Na kraju jednog ciklusa liječenja (3 mjeseca), 73,4 % odnosno 75,3 % bolesnica u dvama različitim ispitivanjima u trećoj fazi prijavile su amenoreju, a medijan volumena fibroida smanjen je u usporedbi s početnim vrijednostima za 21,2 % odnosno 35,6 %.

<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.

Smanjenje veličine mioma, koje može olakšati kirurški zahvat, kao i smanjenje gubitka krvi i anemije, koji će poboljšati opće zdravstveno stanje bolesnice, smatraju se klinički relevantnima. Međutim, kliničke koristi od liječenja prije kirurškog zahvata smatraju se ograničenima te postoji drugi kratkoročni oblik liječenja prije kirurškog zahvata, odnosno agonist gonadotropin-otpustajućeg hormona.

- Intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice

Na kraju četvrtog ciklusa liječenja, koje odgovara približno dvijema godinama liječenja (4 ciklusa liječenja u trajanju od 3 mjeseca s ponovnim ciklusima liječenja koji započinju u prvom tjednu druge menstruacije nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja), 69,6 % bolesnica prijavilo je amenoreju, a smanjenje medijana volumena mioma u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 71,8 % u jednom ispitivanju u trećoj fazi.

Koristi ulipristalacetata od 5 mg smatraju se najvećima u indikaciji za intermitentno liječenje, odnosno za bolesnice čiji su zdravlje i kvaliteta života narušeni simptomima fibroida maternice, osobito obilnim krvarenjem, ali koje nisu pogodne za kirurški zahvat, jer za bolesnice koje zahtijevaju dulje liječenje ne postoje druge očigledne alternativne farmakološkom liječenju. Bolesnice koje nisu pogodne za kirurški zahvat mogu obuhvaćati žene koje, iz različitih razloga, predstavljaju rizik u smislu kirurškog zahvata, kao što su pretile žene, žene za koje postoji povećani rizik od venske tromboze, žene koje istodobno imaju neku drugu bolest ili žene koje istodobno primaju druge lijekove. Kirurški zahvat također možda neće biti prikladan za žene koje žele zadržati mogućnost da ostanu trudne.

#### Omjer koristi i rizika

CHMP je primijetio da je peti slučaj teškog oštećenja jetre povezan s ulipristalacetatom od 5 mg imao vjerojatnu/vrlo vjerojatnu uzročnu vezu s ulipristalacetatom od 5 mg te je priznao da je do tog slučaja došlo usprkos provedenim mjerama minimizacije rizika, kao i da nije bilo moguće spriječiti progresiju u razvoju zatajenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre. Međutim, CHMP je uočio da je incidencija teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre s ulipristalacetatom od 5 mg u skladu s konzervativnom osnovnom incidencijom smrtnih slučajeva / slučajeva presađivanja jetre.

Nadalje, CHMP je razmotrio prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka Esmya u promet o povlačenju indikacije liječenja prije kirurškog zahvata radi ograničenja izloženosti ulipristalacetatu, a time i daljnje minimizacije rizika. Indikacija jednog ciklusa liječenja prije kirurškog zahvata odražava situaciju kada je planiran kirurški zahvat. Međutim, smanjenje veličine mioma te smanjenje gubitka krvi i anemije smatraju se klinički značajnima. Međutim, CHMP je primijetio da su neki stručnjaci s kojima je provedeno savjetovanje u kontekstu ovog preispitivanja istaknuli da se smanjenje volumena fibroida zahvaljujući primjeni ulipristalacetata od 5 mg ne smatra vrlo velikim, zbog čega primjena ovog lijeka u kontekstu prije kirurškog zahvata nema znatan učinak na uspjeh zahvata. CHMP je također primijetio da su stručnjaci istaknuli da postoje alternativna rješenja za ovu indikaciju u fazi prije kirurškog zahvata. S obzirom na prethodno navedeno i uzimajući u obzir rizik od teškog oštećenja jetre koje vodi do oštećenja jetre kod primjene ulipristalacetata od 5 mg, CHMP se složio s PRAC-om o tome da se ulipristalacetat od 5 mg više ne bi trebao koristiti za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije kirurškog zahvata, zbog čega valja ukloniti ovu indikaciju.

CHMP je primijetio da je PRAC također smatrao da je omjer koristi i rizika od ulipristalacetata od 5 mg negativan u smislu intermitentnog liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice. Međutim, CHMP je smatrao da su koristi od ulipristalacetata od 5 mg u indikaciji intermitentnog liječenja i dalje relevantne za podskupinu žena s umjerenim do teškim simptomima fibroida maternice kada opcije embolizacije fibroida i/ili kirurškog liječenja nisu prikladne ili nisu bile uspješne jer za te bolesnice postoje samo vrlo ograničene mogućnosti alternativnog liječenja.

Stručnjaci s kojima je provedeno savjetovanje tijekom sastanka ad hoc stručne skupine složili su se da je, prilikom razmatranja ulipristalacetata od 5 mg kao intermitentnog oblika liječenja, vrlo važno uzeti u obzir rizike povezane s alternativnim opcijama (histerektomija i manje invazivni alternativni oblici kirurškog liječenja, kao što su abdominalna miomektomija ili konverzija na histerektomiju tijekom operacije). Važan aspekt koji valja uzeti u obzir jest činjenica da svaka kirurška opcija nosi vlastiti rizik, odnosno da je stopa smrtnosti nakon histerektomije u rasponu od 1 na 500 bolesnica do 1 na 3 000 bolesnica, dok učestalost velikih komplikacija kao što su krvarenje i perforacija crijeva iznosi 1 na 100 bolesnica. Recidiv fibroida nakon miomektomije česta je pojava i možda će biti potrebno dodatno liječenje (*American college of Obstetricians and gynaecologists*, 2008.). Abdominalna miomektomija također nosi značajne rizike u pogledu plodnosti, uključujući stopu rizika od 3 do 4 % od konverzije na histerektomiju tijekom operacije i česti razvoj postoperativnih intrauterinih adhezija. Stope velikih komplikacija nakon embolizacije slične su kao kod onih nakon kirurškog zahvata, no embolizacija je povezana s višim rizikom od manjih komplikacija i od potrebe za dodatnom kirurškom intervencijom (najčešće se radi o histerektomiji)<sup>2</sup>.

Stručna skupina ukazala je na to da je također važno razmotriti populaciju bolesnica koje se ne žele podvrgnuti kirurškom zahvatu, kao što su mlađe bolesnice, za koje bi neprovođenje histerektomije očuvalo mogućnost da ostanu trudne. U tom kontekstu većina je stručnjaka s kojima je provedeno savjetovanje u kontekstu sastanka ad hoc stručne skupine istaknula potrebu za time da ulipristalacetat od 5 mg bude opcija za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice.

Također je primijećeno da su stručnjaci istaknuli važnost detaljne analize rizika i pažljivog preispitivanja pojedinačnog slučaja prije donošenja odluke o liječenju te da bi savjetovanje s bolesnicama trebalo biti okosnica u odlučivanju. Zastupnik bolesnica prisutan na sastanku složio se s tim mišljenjem i istaknuo je važnost mogućnosti izbora i donošenja informirane odluke pojedinaca uzimajući u obzir sve dostupne opcije.

CHMP se složio s time da odluka o tome predstavlja li kirurški zahtjev najbolju opciju, uključujući histerektomiju, treba biti na razini liječnika koji provodi liječenje i bolesnice u kontekstu postupka donošenja informirane odluke. CHMP je također smatrao da bi, pod uvjetom da su zdravstveni radnici i bolesnice u dostatnoj mjeri obaviješteni o koristima i rizicima od ulipristalacetata od 5 mg i drugim dostupnim opcijama liječenja, ulipristalacetat od 5 mg trebao ostati dostupan za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice za odrasle žene koje još nisu ušle u menopauzu kada opcije embolizacije fibroida i/ili kirurškog liječenja nisu prikladne ili nisu bile uspješne.

Radi daljnje minimizacije rizika i poboljšanja komunikacije u pogledu rizika povezanih s ulipristalacetatom od 5 mg, CHMP je preporučio ažuriranje informacija o lijeku kako bi odražavale činjenicu da je u nekim slučajevima oštećenja jetre bilo potrebno presađivanje jetre. CHMP je također preporučio ažuriranje edukativnog materijala za liječnike koji propisuju lijek i bolesnice radi povećanja razine osviještenosti o riziku od teškog oštećenja jetre i isticanja potrebe za savjetovanjem bolesnice u pogledu rizika i koristi od dostupnih opcija liječenja kako bi mogle donijeti informiranu odluku.

### ***Sažetak novih preporučenih mjera***

#### *Izmjene informacija o lijeku*

CHMP smatra da su potrebne izmjene dijelova 4.1., 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se minimizirao rizik od teškog oštećenja jetre povezanog s uporabom ulipristalacetata od 5 mg.

Indikacija je ograničena na intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena koje još nisu ušle u menopauzu kada opcije embolizacije fibroida i/ili kirurškog liječenja

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



nisu prikladne ili nisu bile uspješne. Indikacija jednog ciklusa liječenja prije kirurškog zahvata izbrisana je jer se ulipristalacetat od 5 mg više ne bi trebao koristiti u toj indikaciji.

Nadalje, izmijenjena su upozorenja i mjere opreza za dio informacija o lijeku koji se odnosi na primjenu (dio 4.4.), kao i opis štetnog događaja zatajenja jetre u dijelu 4.8. kako bi se uzela u obzir činjenica da su neki slučajevi oštećenja jetre i zatajenja jetre prijavljeni kod primjene ulipristalacetata od 5 mg zahtijevali presađivanje jetre.

Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s time.

#### *Dodatne mjere minimizacije rizika*

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebali bi provoditi sustav upravljanja rizikom opisan u revidiranom planu upravljanja rizikom s izmjenama navedenim u nastavku.

CHMP smatra da valja izmijeniti postojeći vodič za liječnika za propisivanje lijeka kako bi odražavao revidiranu indikaciju, činjenicu da je u nekim slučajevima oštećenja jetre i zatajenja jetre prijavljenima s ulipristalacetatom od 5 mg bilo potrebno presađivanje jetre te kako bi se istaknula činjenica da su učestalost zatajenja jetre i čimbenici rizika za bolesnice nepoznati. Liječnici koji propisuju lijek također bi trebali savjetovati bolesnice o riziku i koristima od dostupnih opcija liječenja kako bi mogle donijeti informiranu odluku.

Također je zaključeno da valja izmijeniti postojeću karticu s upozorenjima za bolesnika kako bi se pojasnilo da je u malom broju slučajeva bilo potrebno presađivanje jetre.

#### *Izravna obavijest zdravstvenim radnicima i plan komunikacije*

Odbor je usvojio tekst izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) kako bi oni bili obaviješteni o ishodu ovog preispitivanja, uključujući ograničenu indikaciju za ulipristalacetat, u svrhu pružanja osnovnih informacija o riziku od teškog oštećenja jetre i kako bi se zdravstvene radnike savjetovalo da obavijeste bolesnice o mogućim znakovima i simptomima oštećenja jetre, kao i o riziku i koristima od svih dostupnih alternativa kako bi mogle donijeti informiranu odluku. Odbor se također usuglasio u pogledu plana komunikacije.

#### ***Razlozi za mišljenje CHMP-a i za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a***

Budući da:

- CHMP je uzeo u obzir preporuku PRAC-a o ulipristalacetatu od 5 mg i sve podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje ulipristalacetata od 5 mg u promet.
- CHMP je primijetio da je uzročna veza ulipristalacetata od 5 mg s petim slučajem teškog oštećenja jetre koje je dovelo do presađivanja jetre ocijenjena kao vjerojatna/vrlo vjerojatna te je zaključio da nije moguće spriječiti progresiju u razvoju zatajenja jetre zbog kojeg je potrebno presađivanje jetre iako su provedene mjere minimizacije rizika dogovorene nakon provedbe prethodnog arbitražnog postupka u skladu s člankom 20.
- CHMP se slaže s time da rizik od teškog oštećenja jetre nadmašuje koristi ulipristalacetata u smislu jednog ciklusa liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena reproduktivne dobi prije kirurškog zahvata, zbog čega tu indikaciju valja ukloniti u dogovoru s nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- Međutim, CHMP smatra da se omjer koristi i rizika od ulipristalacetata u indikaciji intermitentnog liječenja i dalje smatra povoljnim samo u podskupini žena s umjerenim do teškim simptomima fibroida maternice koje još nisu ušle u menopauzu i za koje opcije embolizacije fibroida i/ili

kirurškog liječenja nisu prikladne ili nisu bile uspješne, pod uvjetom da su bolesnice i liječnici koji propisuju lijek u dostatnoj mjeri obaviješteni o rizicima putem teksta u informacijama o lijeku i edukativnom materijalu kako bi se zajamčilo da donose dobro informirane odluke o liječenju osim mjera minimizacije rizika koje su već provedene u skladu s prethodnim preispitivanjem.

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže ulipristalacetat od 5 mg i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i prethodno opisane dodatne mjere minimizacije rizika.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže 5 mg ulipristalacetata.