

**IV. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Tudományos következtetések

2012. február 23-án centralizált eljárás keretében engedélyezték először az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazását (Esmya) az EU/EGT minden országában. 2019 óta az EU számos országában engedélyezték, nemzeti eljárás keretében, a generikus 5 mg uliprisztál-acetát gyógyszert, különböző kereskedelmi néven. Az 5 mg uliprisztál-acetát forgalomba hozatala után, a gyógyszer alkalmazása miatt érintett betegek száma, 2020. február 29.-ig összesítve, 960414 betegre tehető.

Az uliprisztál-acetát először a fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakuló méhfibrómák, közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek - tekintettel a 3 hónapnál hosszabb kezeléssel kapcsolatban hiányzó hosszútávú biztonságossági adatokra - maximum 3 hónapig tartó preoperatív kezelésére kapott forgalombahozatali engedélyt az EU-ban. 2015-ben, miután a hosszútávú adatok már rendelkezésre álltak, egy második indikációt is jóváhagytak, mely lehetővé tette az ismételt, időszakos kezeléseket azon nőknél, akiknél nem terveznek műtéti megoldást.

A PRAC 2018 májusában véglegesítette az Esmya előny-kockázat profiljának 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti felülvizsgálatát, amelyet három, májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodással járó eset miatt indítottak. A felülvizsgálat során az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásához társuló, akut májelégtelenség egy további esetét jelentették. A felülvizsgálat eredményeként és az összes rendelkezésre álló adatot figyelembe véve a PRAC intézkedéseket javasolt az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásához társuló, súlyos májkárosodás kockázatának minimalizálására, beleértve az indikációk korlátozását. A PRAC ajánlásait a CHMP 2018 májusában jóváhagyta. Az uliprisztál-acetát az EU/EGT-ben aktuálisan az alábbi indikációkban jóváhagyott:

- *egy kezelési ciklus* a fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakuló méhfibrómák, közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek preoperatív kezelésében.
- *a műtetre nem alkalmas* fogamzóképes korú felnőtt nőknél kialakuló méhfibrómák, közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelése.

Az EMA 2019 decemberében egy újabb esetről kapott tájékoztatást, amelyben az uliprisztál-acetát alkalmazását követően májtranszplantációhoz vezető, súlyos májkárosodás jelentkezett (összesítve az 5. eset).

A jelentett eset súlyossága, az 5 mg uliprisztál-acetát és az akut májelégtelenség közötti okozati kapcsolat, valamint ennek a kockázatminimalizáló intézkedések betartása ellenére történő bekövetkezése komoly aggálynak minősül, ami indokolja az uliprisztál-acetát előny-kockázat profilját érintő hatás alapos kivizsgálását, valamint a bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések eredményességének további mérlegelését.

2020. március 5-én a Bizottság eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK rendelet 31. cikke alapján és felkérte az Ügynökséget, hogy vizsgálja ki a fenti aggályokat és azok hatását az 5 mg uliprisztál-acetát előny-kockázat profiljára, és foglaljon állást az 5 mg uliprisztál-acetát forgalombahozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása kapcsán. A Bizottság arra is felkérte az Ügynökséget, hogy döntsön az ideiglenes intézkedések szükségességéről.

2020. március 12-én, a rendelkezésre álló adatok és különösen, összesítve az 5. májtranszplantációhoz vezető, súlyos májkárosodással járó eset felülvizsgálatát követően, a PRAC ideiglenes intézkedésként, az 5 mg uliprisztál-acetát gyógyszer forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolta, a végleges döntésig.

2020. szeptember 3-án a PRAC elfogadta az érintett készítmények forgalombahozatali engedélyének visszavonására vonatkozó javaslatot, amelyet a CHMP a 2001/83/EK rendelet 107. cikke k) pontja szerint figyelembe vett.

## A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az 5 mg uliprisztál-acetát hatásosságát a méhfibrómák okozta tünetek kezelésében bizonyították az Esmya első forgalombahozatali engedélyének időpontjában. A preoperatív kezelés klinikai előnyei korlátozottan tekinthetők, mivel egy kezelési ciklusra korlátozódik a műtét előtt, és vannak más rövidtávú kezelési alternatívák. Az uliprisztál-acetát előnyei a legjobbnak az időszakos kezelési indikációban tekinthetők, azaz a műtétre nem alkalmas betegeknél, mivel ezen betegeknél a kezelési alternatívák korlátozottak. A műtétre nem alkalmas betegek közé tartozhatnak azok a nők, akik különböző okok miatt sebészeti szempontból kockázatot jelentenek, mint például elhízás, társbetegségek fennállása, bizonyos gyógyszeres kezelésben részesülnek, vagy meg kívánják őrizni a termékenységüket. Ezért, az 5 mg uliprisztál-acetát klinikailag releváns előnyöket nyújthat a műtétre nem alkalmas nőknek, akiknek az egészségére és életminőségére a méhfibrómák okozta tünetek, különösképpen az erős vérzés hatással van.

Az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával kapcsolatos, gyógyszer okozta májkárosodás (DILI) kockázatát alaposan áttekintették az Esmya felülvizsgálatának előző 20. cikkében. A felülvizsgálat eredményeként, a „májjelégtelenséget” mellékhatásként, a gyógyszer okozta májkárosodást az uliprisztál-acetát fontos, igazolt kockázataként értékelték és mindkét jóváhagyott indikációt korlátozták, valamint számos kockázatminimalizáló intézkedést vezettek be. Továbbá, felkérték az Esmya forgalombahozatali engedélyének jogosultját számos vizsgálat elvégzésére, beleértve az uliprisztál-acetáthoz kapcsolódó májkárosodás mechanizmusának vizsgálatát, ezen kockázat további jellemzése céljából. Azonban ezen vizsgálatok nem járultak hozzá az 5 mg uliprisztál-acetáthoz kapcsolódó májkárosodás mechanizmusának további tisztázásához és a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az uliprisztál-acetáthoz kapcsolódó hepatotoxicitás idioszinkratikus természetűnek tekinthető. Mindez megnehezíti a nagyobb kockázatú, fogékony betegek azonosítását.

Az előző felülvizsgálat óta, a Richter Gedeon megállapította, hogy az Esmya alkalmazása miatt érintett betegek tekintetében jelentős csökkenés igazolható (50% feletti). 2018. március 1. és 2020. február 29. között 476 új eset érkezett a májbetegség SMQ keretében (súlyos és nem súlyos események); közülük 97 eset volt súlyos, ebből 7 eset elegendő/részben elegendő információt tartalmazott okozati vizsgálatához, beleértve egy májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás esetet (összesítve az 5. eset). Ebben az esetben, nem azonosítottak zavaró tényezőt és egyéb valószínűsíthető etiológia is kizárható volt; következésképpen az uliprisztál-acetát és az akut májelégtelenséghez és májtranszplantációhoz vezető akut hepatitis közötti okozati összefüggést valószínűnek/nagyon valószínűnek, azaz lényegesen nagyobb fokban bizonyosnak értékelték.

Szintén megállapították, hogy a májtranszplantációhoz vezető májelégtelenség kialakulásának progressziója nem előzhető meg. Ezért ez az eset alátámasztja, hogy az előző betérjesztést követően a kísérőiratokba foglalt májfunkció ellenőrzésre vonatkozó ajánlások, nem tudták minden betegnél megelőzni a májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodást.

Ezen felülvizsgálat alapján a forgalombahozatali engedély jogosultjait arra kérték, hogy vitassák meg a további kockázatminimalizáló intézkedések szükségességét és megvalósíthatóságát a súlyos májtoxicitás kockázatának további csökkentése céljából, beleértve a kísérőiratok módosítását és az eredményességük ellenőrzésére vonatkozó javaslatokat is.

A kockázat további csökkentése céljából az Esmya, originális gyógyszer forgalombahozatali engedélyének jogosultja a preoperatív kezelési indikáció visszavonását javasolta, jelezve, hogy a preoperatív kezelést GnRH agonista rövidtávú alkalmazásával helyettesíteni lehet. A felülvizsgálat keretében történt konzultáció során néhány szakértő rámutatott, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát hatására a fibrómák mérete nem nagyon nagy mértékben csökken, ezért a készítmény preoperatív alkalmazása nem befolyásolja jelentősen a műtét sikerességét. A legtöbb szakértő megállapította, hogy léteznek alternatívák a preoperatív fázisban ebben az indikációban. A fentiek alapján és az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával összefüggő májtranszplantációhoz vezető súlyos májelégtelenség kockázatát figyelembe véve, az 5 mg uliprisztál-acetát előny-kockázat profilja nem kedvező a

méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek preoperatív kezelési indikációjában, ezért javasolt ezen indikáció eltávolítása.

A kockázat további minimalizálása céljából az Esmya forgalombahozatali engedélyének jogosultja azt javasolta, hogy az időszakos kezelési indikáció célpopulációját a *méheltávolításra nem alkalmas* betegekre korlátozzák. Azonban, aggályok merültek fel a betegek ezen csoportjának definíciójával kapcsolatban. Ezen felülvizsgálat keretében összehívott szakértő csoport értekezése alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az ezen betegcsoportra javasolt leírás/definíció nagyon tágnak tűnik (pl. a műtét szempontjából nyilvánvaló orvosi ellenjavallattal rendelkező nők, sikertelen, más kezelési lehetőségeken átesett nők, fogamzóképeséget megőrizni kívánó nők, és műtétet nem akaró nők). Attól függően, hogy a klinikai gyakorlatban, hogyan értelmezik a „betegeket, akik nem akarnak műtét” vagy a „betegeket, akik nem megfelelőek a műtétre/méheltávolításra”, ezen indikáció sok betegnél alkalmazható. Így a „műtétre/méheltávolításra nem alkalmas” indikációs korlátozás gyenge, mint kockázatminimalizáló intézkedés. A szakértők azt is felismerték, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát előnyeire vonatkozó adatok a tüneteket enyhítő hatáson túl - azaz hosszútávon a műtét/méheltávolítás elkerülése - aktuálisan hiányoznak.

A felülvizsgálat során konzultáló szakértők, a betegek megfelelő tájékoztatását javasolták az uliprisztál-acetát előnyeivel és kockázataival kapcsolatban - hangsúlyozva a májelégtelenség kockázatát. Továbbá hangsúlyozták, hogy ezen előnyök és kockázatok értékelése, minden más elérhető lehetőség előnyeinek és kockázatainak tükrében javasolt. A PRAC, a szakértők visszajelzései alapján megállapította, hogy a méhfibrómák, közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek kezelésében a sebészi kezelés alternatívái nem kockázatmentesek. Azonban, a PRAC megállapította, hogy a sebészi és gyógyszeres kezelések korrekt összehasonlítása kihívást jelent, hiszen magába kéne foglalja az egészségre vonatkozó, különböző rövid-és hosszútávú kimeneteket mindegyik kezeléssel kapcsolatban, lehetőség szerint összehasonlító tanulmányok alapján. A sebészi kezelés azonnali gyógyuláshoz vezethet, de ritka esetekben rövid-vagy hosszútávú következmények kockázatával járhat, míg a gyógyszeres kezelés eredménye döntően a tünetek enyhítése, de ritka esetekben súlyos nem kívánatos eseményekhez vezethet. A Richter Gedeon, az Esmya forgalombahozatali engedélyének jogosultja, elismerte, hogy a megfelelő tájékozott döntéshez, megfontolandó minden beteg számára esélyegyenlőség biztosításának a megvalósítása, beleértve a kezelőorvos által megosztott megfelelő információt a kezelési lehetőségek kockázataival és azok releváns következményeivel. Azt is elismerte, hogy a rendelkezésre álló eszközök és kommunikációs csatornák alapján szignifikáns korlátok azonosíthatók.

A PRAC álláspontja szerint az indikációk javasolt változtatásai (azaz a preoperatív indikáció eltávolítása és az időszakos indikáció korlátozása a *műtétre/méheltávolításra nem alkalmas betegek*re) tovább csökkenthetik az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazása által érintett betegek számát. Azonban, ahogy azt az Esmya forgalombahozatali engedélyének jogosultja elismerte, a terápiára alkalmas betegcsoport tudományosan nem jól meghatározható, ami az 5 mg uliprisztál-acetát kezelésre vonatkozó döntést inkább szubjektívvé teheti. Továbbá, a kockázat idioszinkratikus természete és ez előfordulás nehéz előrejelzése miatt, a PRAC megállapította, hogy a súlyos májkárosodás kockázata nem csökkenthető kellő mértékben azoknál, akik még alkalmazzák a gyógyszert. A konzultáló szakértők szintén nem tudtak olyan populációt azonosítani, melyben a kockázat előre jelezhető és ezért megakadályozható. A PRAC azt is megállapította, hogy a minden beteg számára elérhető, a tájékozott döntéshez szükséges, megfelelő információ biztosítása korlátozottan megvalósítható és azon az állásponton volt, hogy nem hozhatók olyan további kockázatminimalizáló intézkedések, melyek megelőznék a súlyos májkárosodás kockázatát. A fentiek alapján, a PRAC megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát előny-kockázat profilja nem kedvező a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelésében.

Figyelembe véve a súlyos májkárosodás kockázatának komolyságát és idioszinkratikus természetét, a végrehajtott kockázatminimalizáló intézkedések ellenére jelentkező májelégtelenséget, azt, hogy sem további, a kockázatot megakadályozó, vagy csökkentő kockázati intézkedést, sem olyan szubpopulációt nem azonosítottak, melyben az 5 mg uliprisztál előny-kockázat profilja pozitív lehetne,

a PRAC megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát kockázata meghaladja az előnyeit minden indikációban. A PRAC az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolta, mivel nincs olyan feltétel, mely jövőbeli teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna ezen készítmények vonatkozásában.

### A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek farmakovigilanciái aktivitásának adatainak vizsgálati eredményeit tükröző 2001/83/EK rendelet 31. cikke szerinti eljárást;
- A PRAC átgondolta, az 5 mg uliprisztál-acetáttal és a súlyos májkárosodás kockázatával, a Bizottság számára rendelkezésre álló információt, beleértve az 5 mg uliprisztál-acetát forgalombahozatali engedélyének jogosultjai által, írásos és szóbeli magyarázatok formájában biztosított adatokat, valamint az ezen eljárás keretében összehívott ad-hoc szakértő csoporttal történt konzultáció eredményét.
- A PRAC felülvizsgált minden súlyos májkárosodással járó esetet, melyet a méhfibrómák tüneteinek kezelésére alkalmazott, 5 mg uliprisztál-acetáttal kezelt nők körében jelentettek, beleértve a májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás új esetét (összesítve az 5. eset), melyet az előző 20. cikk betérjesztés eredményeként elfogadott kockázatminimalizáló intézkedések betartása ellenére jelentettek. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazása és a súlyos májkárosodás közötti okozati összefüggés valószínű/nagyon valószínű, és megállapította, hogy a májtranszplantációhoz vezető májelégtelenség kialakulásának progressziója nem előzhető meg;
- A PRAC megvitatta a további kockázatminimalizáló javaslatokat és nem tudott olyan további intézkedést azonosítani, mely a kockázat hatékony minimalizálását elfogadható szinten biztosítaná. Figyelembe véve a kockázat idioszinkratikus természetének komolyságát, a PRAC megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát kockázata meghaladja az előnyeit a méhfibrómák tüneteinek kezelésében. Nem azonosítható olyan alcsoport, melyben az 5 mg uliprisztál-acetát előnyei meghaladják a kockázatokat;
- A PRAC nem tudott továbbá olyan feltételt azonosítani, amelynek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek vonatkozásában.

Következtetesként a Bizottság megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a méhfibrómák tüneteinek kezelésében nem kedvező, és a 2001/83/EK rendelet 116. cikke szerint, minden 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszer forgalombahozatali engedélyének visszavonását javasolja.

## A CHMP magyarázata a PRAC ajánlástól eltérő tudományos indoklásokra

A CHMP átgondolta a PRAC ajánlását és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által biztosított további információt, valamint az ezen eljárás keretében összehívott ad-hoc szakértő csoporttal történt konzultáció eredményét. Ezen adatok alapján, a CHMP nem értett egyet a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

### *Eltérések a PRAC ajánlástól és a CHMP álláspontjának tudományos indoklása*

#### Biztonságossági szempontok

Az 5 mg uliprisztál-acetát okozta súlyos májkárosodás kockázatát az Esmya 2018-as felülvizsgálatának 20. cikke értelmében vizsgálták, és a PRAC és a CHMP megállapította, hogy a készítmény a súlyos májkárosodás vonatkozásában kockázattal járhat. Még maradtak bizonytalanságok az okozati összefüggéssel kapcsolatban, de a PRAC és a CHMP felismerte a májkárosodással járó bejelentett esetek nagyon súlyos kimenetelét, és kockázatminimalizáló intézkedéseket vezettek be az Esmya vonatkozásában. Ezek közé sorolható az indikáció korlátozása, ellenjavallat bevezetése a májbetegségben szenvedő betegeknél, a májfunkció vizsgálatára vonatkozó ajánlás a kezelés előtt és alatt, és oktatási anyagok biztosítása, beleértve a betegkártyát, minden 5 mg uliprisztál-acetát csomagolásában, mely megfelelő tájékoztatást nyújt a betegek számára a májkárosodás lehetséges kockázatával kapcsolatban. Miután a kockázatról egyértelműen tájékoztatták a betegeket és egészségügyi szakembereket, azt feltételezték, hogy ha májkárosodáshoz vezető súlyos májkárosodás további esetei jelentkeznek, azt jelenteni fogják.

A 2018-ban elvégzett kockázatminimalizáló intézkedések eredményességének vizsgálata alapján, a két indikáció korlátozása által limitált populáció a kezelt betegek számát nagy mértékben csökkentette, körülbelül a 2018-as betérjesztés 20. cikkét megelőző betegek arányának 25-30%-ára. A CHMP megállapította, hogy a májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás jelentett aránya nem változott, azaz az előző 20. cikk eljárás előtt 0,52/100000 volt, ha 4/765000 beteg érintett az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazása által és az előző 20. cikk eljárás óta 0,51/100000, ha 1/194614 beteg érintett az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazása által. Szintén megállapították, hogy ezen incidenciák összhangban vannak a 2002<sup>1</sup>-ben Ibañez által leírt 100000 lakosra vonatkoztatott 0,55 eset - halál/májtranszplantáció konzervatív háttér incidenciával.

A CHMP azt is megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetáttal történő kezelés alatt, emelkedett májfunkciós vizsgálati eredményekkel rendelkező beteget limitált számánál, az emelkedett májfunkciós értékek javulást mutattak, vagy normalizálódtak az uliprisztál kezelés befejezését követően. Habár ezen adatok korlátozottak, arra utalnak, hogy a májfunkciós vizsgálatok elvégzése hasznos a májkárosodás progressziójának megelőzése céljából. Azonban a CHMP elismerte, hogy a 2019 decemberében bejelentett súlyos májkárosodás 5. esete valószínűleg/nagy valószínűséggel okozati összefüggésben állt az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával, és ez az eset a kockázatminimalizáló intézkedések bevezetése ellenére jelentkezett, továbbá a májtranszplantációhoz vezető májelégtelenség kialakulásának progressziója nem volt megelőzhető.

#### Hatékonysági szempontok

- A méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek preoperatív kezelése

A kezelési ciklus végén (3 hónap), a két különböző III. fázisú vizsgálatban a betegek 73,4%-a, illetve 75,3%-a jelentett amenorrhéát, és a fibrómák átlagos mérete 21,2%-kal, illetve 35,6%-kal csökkent a kiindulási mérethez viszonyítva.

A műtétet elősegítő mióma méret csökkenés és a beteg általános egészségét javító vérvesztés és anaemia csökkenés, klinikailag relevánsnak tekinthető. Azonban, a preoperatív kezelés klinikai

<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.

előnyei korlátozottnak tekinthetők, és létezik egyéb rövidtávú preoperatív kezelési alternatíva, azaz a GnRH agonisták.

- A méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelése

A negyedik kezelési ciklus végén, ami körülbelül két éves kezelésnek felel meg (3 hónapig tartó 4 kezelési ciklus, az ismételt kezelési ciklusokat az előző kezelési ciklus befejezését követő második menstruáció első hetében elkezdve) a betegek 69,6%-a jelentett anemorrhéát és a miómák átlagos mérete 71,8%-kal csökkent a kiindulási mérethez viszonyítva, egy III. fázisú vizsgálatban.

Az 5 mg uliprisztál-acetát előnyei a legjobbnak az időszakos kezelési indikációban tekinthetők, azaz azon betegeknél, akiknek a méhfibrómák tünete, különösképpen az erős vérzés, befolyásolja az egészségét és életminőségét, de a műtetre nem alkalmasak, mivel ezen betegeknél hosszabb kezelés szükségessége esetén, nincs más kézenfekvő gyógyszeres kezelési alternatíva. A műtetre nem alkalmas betegek közé tartozhatnak azok a nők, akik különböző okok miatt sebészeti szempontból kockázatot jelentenek, mint például az elhízott, vénás trombózis szempontjából nagy kockázatu, társbetegségekkel rendelkező, egyidejűleg gyógyszeres kezelésben részesülő nők. A műtét szintén nem megfelelő azon nők számára, akik meg kívánják őrizni a teherbeesés lehetőségét.

### Előny-kockázat profil

A CHMP elismerte, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával összefüggésben bejelentett súlyos májkárosodás 5. esete valószínűleg/nagy valószínűséggel okozati összefüggésben áll az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával, és elismerte, hogy ez az eset a kockázatminimalizáló intézkedések bevezetése ellenére jelentkezett, továbbá a májtranszplantációhoz vezető májelégtelenség kialakulásának progressziója nem volt megelőzhető. Azonban a CHMP megállapította, hogy az 5 mg uliprisztál-acetáttal kapcsolatos májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás incidenciája összhangban van a halál/májtranszplantáció konzervatív háttér incidenciával.

A CHMP tovább mérlegelte az Esmya forgalombahozatali engedélyének jogosultjának javaslatát, mely a preoperatív kezelési indikáció visszavonása által korlátozza az uliprisztál-acetát alkalmazása által érintett betegek körét és ezáltal tovább minimalizálja a kockázatot. A preoperatív kezelés egy kezelési ciklusos indikációja, tervezett műtét előtti helyzetet tükröz, azonban a mióma méretének, valamint a vérvesztés és az anaemia csökkentése is klinikai jelentőséggel bír. Azonban a CHMP megjegyezte, hogy a felülvizsgálati keretében történt konzultáció során néhány szakértő rámutatott, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát hatására a fibrómák mérete nem nagyon nagy mértékben csökkent, ezért a készítmény preoperatív alkalmazása nem befolyásolja jelentősen a műtét sikerességét. A CHMP szintén megjegyezte, hogy a szakértők hangsúlyozták, hogy ebben az indikációban a preoperatív fázisban léteznek alternatívák. A fentiek alapján és az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával összefüggő májtranszplantációhoz vezető súlyos májelégtelenség kockázatát figyelembe véve, a CHMP és a PRAC egyetértett abban, hogy nem javasolt az 5 mg uliprisztál-acetát további alkalmazása a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek preoperatív kezelésére, és ezért javasolt ezen indikáció eltávolítása.

A CHMP megjegyezte, hogy a PRAC álláspontja szerint, az 5 mg uliprisztál-acetát előny-kockázat profilja negatív a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelésében. Azonban a CHMP véleménye szerint az 5 mg uliprisztál-acetát előnyei továbbra is relevánsak az időszakos kezelési indikációban, a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteitől szenvedő nők egy alcsoportjában, amikor a méhfibróma embolizáció és/vagy műtéti kezelési lehetőségek nem megfelelőek vagy sikertelenek bizonyultak, mivel ezen betegek számára csak nagyon korlátozott kezelési alternatívák léteznek.

Az ad hoc szakértő csoport megbeszélése keretében konzultáló szakértők egyetértettek abban, hogy nagyon fontos figyelembe venni az alternatív lehetőségekhez társuló kockázatokat, az 5 mg uliprisztál-acetát időszakos kezelésre való alkalmazásának kérdésében (méheltávolítás és a legkevésbé invazív alternatív sebészi kezelések, mint például a hasfalán át végzett myectomia vagy a műtét közben

történő konverzió méheltávolításra). Egy fontos szempont, melyet javasolt figyelembe venni, hogy minden sebészi lehetőségnek megvan a maga kockázata, pl. a méheltávolítás utáni halálozási arány 1 az 500-ból és 1 a 3000-ból között van; míg a major szövődmények, mint például vérzés, bélperforáció 1 a 100-ból gyakoriságúak. A fibrómák myectomya utáni ismételt kialakulása gyakori és további kezelést igényelhet (Amerikai Szülészeti- és Nőgyógyászati Társaság, 2008). A hasfalon át végzett myomectomya a termékenység tekintetében is jelentős kockázatot jelent, beleértve a műtét közben történő méheltávolításra való konverzió 3-4%-os kockázatát, valamint a méhen belül gyakran kialakuló posztoperatív összenövéseket. Az embolizáció utáni major szövődmények aránya hasonló a műtét utánihoz, de az embolizáció nagyobb arányban társul minor szövődményekkel és hasfalon át végzett további sebészi beavatkozás szükségességével (jellemzően méheltávolítással)<sup>2</sup>.

A szakértő csoport jelezte, hogy fontos figyelembe venni azt a beteg populációt is, amelyik nem akar műtétet, mint például a fiatal betegek, akiknél a méheltávolítás elutasítása a teherbeesés lehetőségének megőrzését jelentheti. Ebben a kontextusban, az ad hoc szakértő csoport megbeszélése keretében konzultáló szakértők többsége, a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelési lehetőségeként az 5 mg uliprisztál-acetát szükségességét hangsúlyozta.

Azt is megjegyezték, hogy a szakértők hangsúlyozták a kockázatok részletes vizsgálatának fontosságát és az egyedi esetek gondos áttekintését, mielőtt a kezeléssel kapcsolatban bármilyen döntés születne, valamint, javasolták, hogy a döntéshozatal központja a beteg tájékoztatása legyen. A megbeszélésen jelen lévő betegek egyetértettek ezzel a véleménnyel, hangsúlyozva a választás fontosságát és az egyének - minden rendelkezésre álló lehetőséget figyelembe vevő - tájékozott döntését.

A CHMP egyetértett abban, hogy a döntést miszerint a műtét-e - beleértve a méheltávolítást - a legjobb lehetőség, a kezelőorvos és a beteg szintjén javasolt meghozni tájékozott döntés formájában. A CHMP véleménye szintén az, hogy amennyiben mind a egészségügyi szakemberek, mind a betegek számára megfelelően kommunikálják az 5 mg uliprisztál-acetát és más rendelkezésre álló kezelési lehetőségek előnyeit és kockázatait, akkor javasolt, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát továbbra is rendelkezésre álljon a menopauza előtt álló, méhfibróma embolizációra és/vagy sebészi kezelési lehetőségre nem alkalmas, vagy sikertelen műtéten átesett, felnőtt nők, méhfibrómák okozta közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelésére.

A kockázat további minimalizálása és az 5 mg uliprisztál-acetáttal kapcsolatos kockázatok fokozott kommunikációja céljából, a CHMP a kísérőiratok felfrissítését javasolta, hogy azt tükrözze, hogy a májkárosodás miatt néhány esetben májtranszplantáció volt szükséges. A CHMP szintén javasolta az oktatási anyagok felfrissítését, hogy mind a felíró orvosok, mind a betegek figyelmét fokozzák a súlyos májkárosodás kockázatával kapcsolatban és hangsúlyozzák a betegek tájékoztatásának szükségességét a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek kockázatairól és előnyeiről, ezáltal biztosítva számukra a tájékozott döntést.

### ***Az új, ajánlott intézkedések összegzése***

#### *Módosítások a kísérőiratokhoz*

A CHMP megállapította, hogy az alkalmazási előírás 4.1, 4.4 és 4.8 bekezdésének módosítása szükséges, az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazásával összefüggő súlyos májkárosodás kockázatának minimalizálása céljából.

Az indikációt a menopauza előtt álló, méhfibróma embolizációra és/vagy sebészi kezelési lehetőségre nem alkalmas, vagy sikertelen műtéten átesett, felnőtt nők, méhfibrómák okozta közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek időszakos kezelésére korlátozták. A preoperatív kezelés egy kezelési ciklusos indikációját törölték, mivel nem javasolt az 5 mg uliprisztál-acetát további alkalmazása ebben az indikációban.

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



Továbbá módosították az kísérőiratok alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetések és óvintézkedések bekezdését (4.4 bekezdés) és a 4.8 bekezdés májelégtelenség mellékhatás leírását is, hogy tükrözzék a tényt miszerint az 5 mg uliprisztál-acetáttal kapcsolatban jelentett májkárosodás és májelégtelenség néhány esetben májtranszplantációt tett szükségessé.

A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosították.

#### *Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések*

Javasolt, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjai kockázatértékelési rendszert működtessenek az átdolgozott kockázatértékelési tervben leírtak szerint, az alábbi módosításokkal.

A CHMP megállapította, hogy javasolt az aktuális - felírással kapcsolatos útmutató az orvosok számára - módosítása, hogy tükrözze az átdolgozott indikációt, azaz a tényt miszerint az 5 mg uliprisztál-acetáttal kapcsolatban jelentett májkárosodás és májelégtelenség néhány esetben májtranszplantációt tett szükségessé és hangsúlyozza, hogy a májelégtelenség gyakorisága és a betegek kockázati tényezői nem ismertek. Javasolt, hogy a felíró orvosok tájékoztassák a betegeket a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek kockázatairól és előnyeiről, ezáltal biztosítva számukra a tájékozott döntést.

Szintén megállapították, hogy javasolt az aktuális beteg figyelmeztető kártya módosítása, hogy tisztázza, hogy az esetek egy kis számában szükséges volt a májtranszplantáció.

#### *Közvetlen, egészségügyi szakemberek közötti kommunikáció és kommunikációs terv*

A Bizottság elfogadta a közvetlen, egészségügyi szakemberek közötti kommunikáció megfogalmazást, az egészségügyi szakemberek tájékoztatására, ezen felülvizsgálat eredményével kapcsolatban, beleértve az uliprisztál-acetát korlátozott indikációját, a súlyos májkárosodás kockázatával kapcsolatban nyújtott háttérinformációt, és azt javasolta az egészségügyi szakembereknek, hogy tájékoztassák a betegeket a májkárosodás esetleges jeleiről és tüneteiről, és minden rendelkezésre álló alternatíva kockázatáról és előnyeiről, ezáltal biztosítva számukra a tájékozott döntést. A Bizottság egy kommunikációs tervet is elfogadott.

#### ***A CHMP véleményének és a PRAC ajánlástól való különbségek indoklásai***

Mivel:

- A CHMP figyelembe vette a PRAC, 5 mg uliprisztál-acetátra vonatkozó ajánlását és minden adatot, melyet az 5 mg uliprisztál-acetát forgalombahozatali engedélyének jogosultjai biztosítottak;
- A CHMP megjegyezte, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát alkalmazása valószínűleg/nagy valószínűséggel okozati összefüggésben áll a májtranszplantációhoz vezető súlyos májkárosodás 5. esetével, és elismerte, hogy ez a májtranszplantációhoz vezető májelégtelenség kialakulásának progressziója nem volt megelőzhető, az előző 20. cikk betérjesztés eredményeként elfogadott kockázatminimalizáló intézkedések betartásának ellenére;
- A CHMP egyetértett azzal, hogy a súlyos májkárosodás kockázata meghaladja az uliprisztál-acetát előnyeit, a fogamzóképes korú felnőtt nők méhfibrómáinak közepesen súlyos vagy súlyos tüneteinek preoperatív kezelésében alkalmazott egy kezelési ciklus esetén, ezért javasolt ezen indikáció eltávolítása a forgalombahozatali engedély jogosultja(i)val egyetértésben;
- Azonban a CHMP véleménye szerint az uliprisztál-acetát előny-kockázat profilja, az időszakos kezelési indikációban csak a méhfibrómák közepesen súlyos vagy súlyos tüneteitől szenvedő nők egy alcsoportjában tekinthető kedvezőnek, a menopauza előtt és amikor a méhfibróma embolizáció és/vagy műtéti kezelési lehetőségek nem megfelelőek, vagy sikertelenek

bizonyultak, amennyiben a betegek és a felíró orvosok számára a kockázatokat megfelelően kommunikálják, a kísérőiratban és az oktatási anyagban leírtak szerint, ezáltal biztosítva a jól-informált kezelési döntést, az előző felülvizsgálat eredményeként bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések kiegészítéseként.

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A CHMP ezért az 5 mg uliprisztál-acetát tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt