

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

#### **IV PRIEDAS**

#### **MOKSLINĒS IŠVADOS**

## Mokslinės išvados

Pirmą kartą ulipristalio acetato 5 mg vaistinis preparatas (Esmya) buvo įregistruotas 2012 m. vasario 23 d. visose ES ir (arba) EEE šalyse pagal centralizuotą procedūrą. Nuo 2019 m., vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, keliose ES šalyse įvairiais prekiniais pavadinimais buvo įregistruoti generiniai ulipristalio acetato 5 mg vaistiniai preparatai. Apytikriai apskaičiuota, kad nuo pateikimo rinkai iki 2020 m. vasario 29 d. ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus vartojo 960 414 pacienčių.

Iš pradžių ES galiojantis ulipristalio acetato registracijos pažymėjimas buvo išduotas pagal suaugusioms vaisingo amžiaus moterims pasireiškiančių gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų priešoperacinio gydymo indikaciją, nesant duomenų apie ilgalaikį, t. y. ilgiau kaip 3 mėnesius vartojamo vaisto, saugumą ir dėl to gydymo trukmę apribojus iki 3 mėnesių. Surinkus ilgalaikius duomenis, 2015 m. patvirtinta antra indikacija, pagal kurią leista moterims, kurioms nenumatyta atlikti operacijos, pakartotinai taikyti protarpinį gydymą šiuo vaistu.

2018 m. gegužės mėn. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) užbaigė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą Esmya naudos ir rizikos santykio peržiūrą, pradėtą gavus pranešimus apie tris sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientėms teko persodinti kepenis, atvejus. Peržiūros procedūros metu pranešta apie dar vieną atvejį, susijusį su ūminiu kepenų nepakankamumu, kuris susietas su ulipristalio acetato 5 mg vaistinio preparato vartojimu. Užbaigęs šią peržiūrą ir atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, PRAC rekomendavo su ulipristalio acetato 5 mg vaistiniais preparatais siejamo sunkaus kepenų pažeidimo rizikos mažinimo priemonių rinkinį, įskaitant indikacijų apribojimus. 2018 m. gegužės mėn. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino PRAC rekomendacijas. ES ir (EEE) šalyse ulipristalio acetatas šiuo metu patvirtintas pagal šias indikacijas:

- suaugusioms vaisingo amžiaus moterims pasireiškiančių gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų priešoperacinio gydymo *vienas gydymo kursas*;
- suaugusioms vaisingo amžiaus moterims, kurioms *negalima taikyti chirurginio gydymo*, pasireiškiančių gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinis gydymas.

2019 m. gruodžio mėn. Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešta apie naują (iš viso penktą) pavartojus ulipristalio acetato išsivysčiusio sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientei teko persodinti kepenis, atvejį.

Nuspręsta, kad atvejo, apie kurį pranešta, rimtumas, taip pat priežastinis ulipristalio acetato 5 mg vaistinio preparato ryšys su ūminiu kepenų nepakankamumu ir tai, kad jis pasireiškė net įgyvendinant rizikos mažinimo priemones, yra didelį susirūpinimą keliantis klausimas, dėl kurio pagrįsta išsamiai ištirti poveikį ulipristalio acetato naudos ir rizikos santykiui ir išsamiau aptarti įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.

2020 m. kovo 5 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Agentūros įvertinti pirmiau minėtus nerimą keliančius klausimus ir jų poveikį ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykiui bei pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti. EK taip pat paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę, ar būtina įgyvendinti laikinas priemones.

2020 m. kovo 12 d., peržiūrėjęs turimus duomenis, ypač iš viso penktą sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientei teko persodinti kepenis, atvejį, PRAC kaip laikiną priemonę rekomendavo sustabdyti ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą, kol bus galima priimti galutinį sprendimą.

2020 m. rugsėjo 3 d. PRAC priėmė rekomendaciją panaikinti atitinkamų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą, kurią, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė CHMP.

### **PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų veiksmingumas gydant gimdos fibromų sukeltus simptomus įrodytas išduodant pirminį Esmya registracijos pažymėjimą. Klinikinė priešoperacinio gydymo šiuo vaistu nauda laikoma nedidele, nes prieš operaciją galima taikyti tik vieną gydymo kursą, be to, rinkoje yra kitų trumpalaikio gydymo alternatyvų. Ulipristalio acetato nauda laikoma didžiausia, kai jis vartojamas pagal protarpinio gydymo indikaciją, t. y. kai juo gydomos pacientės, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo, nes tokios pacientės turi nedaug kitų vaistų pasirinkimo galimybių. Chirurginis gydymas gali būti netinkamas toms moterims, kurioms dėl įvairių priežasčių operacija kelia tam tikrą pavojų, pvz., jos yra nutukusios, serga gretutinėmis ligomis, vartoja tam tikrus vaistus arba nori išsaugoti savo vaisingumą. Taigi, ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų nauda gali būti kliniškai reikšminga moterims, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo, kurių sveikatai ir gyvenimo kokybei kenkia gimdos fibromų sukelti simptomai, ypač stiprus kraujavimas.

Su ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų vartojimu siejamas vaistų sukeliama kepenų pažeidimo pavojus buvo išsamiai peržiūrėtas ankstesnės 20 straipsnyje numatytos procedūros dėl Esmya metu. Po šios peržiūros kepenų nepakankamumas buvo pripažintas nepageidaujama reakcija į vaistą, o vaistų sukeltas kepenų pažeidimas – svarbiu nustatytu ulipristalio acetato keliamu pavojumi, taip pat buvo apribotos abi patvirtintos indikacijos ir įgyvendintos kelios rizikos mažinimo priemonės. Be to, Esmya registruotojo paprašyta atlikti kelis tyrimus, įskaitant ulipristalio acetato veikimo mechanizmo, siejamo su kepenų pažeidimu, tyrimą, siekiant išsamiau įvertinti šį pavojų. Tačiau šie tyrimai nepadėjo geriau iširti su ulipristalio acetato 5 mg vaistinėmis preparatais siejamo kepenų pažeidimo mechanizmo, ir, remiantis turimais įrodymais, su ulipristalio acetatu siejamas hepatotoksiškumas laikomas išskirtiniu nepageidajamu poveikiu, dėl to sunku nustatyti jautrias pacientes, kurioms vartojant šį vaistą kiltų didesnis tokio sutrikimo išsivystymo pavojus.

Bendrovė „Gedeon Richter“ atkreipė dėmesį į tai, kad nuo ankstesnės peržiūros gerokai (daugiau kaip 50 proc.) sumažėjo Esmya vartojančių pacienčių. Atlikus standartizuotą užklausą dėl kepenų sutrikimo (sunkių ir nesunkių reiškinių) pagal MedDRA terminus, nuo 2018 m. kovo 1 d. iki 2020 m. vasario 29 d. nustatyti 476 nauji atvejai; iš jų 97 buvo sunkūs, įskaitant 7 atvejus, apie kuriuos pateikta pakankamai (iš dalies pakankamai) informacijos priežastingumui įvertinti, tarp jų – vienas (iš viso penktas) sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientei teko persodinti kepenis, atvejis. Įvertinus apie šį atvejį pateiktą informaciją, nenustatyta jokių iškraipiančių veiksnų, ir atmesta bet kokios kitos galimos etiologijos galimybė; todėl ulipristalio acetato priežastinis ryšys su ūminiu hepatitu, dėl kurio išsivystė ūminis kepenų nepakankamumas ir pacientei teko persodinti kepenis, įvertintas kaip tikėtinas arba labai tikėtinas, t. y. gerokai tvirčiau įrodytas.

Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad nebuvo galima išvengti kepenų nepakankamumo, dėl kurio vėliau teko persodinti kepenis, vystymosi progresavimo. Todėl šis atvejis patvirtina, kad po ankstesnės kreipimosi procedūros į preparato informacinius dokumentus įtrauktomis rekomendacijomis stebėti kepenų funkciją nepavyko užkirsti kelio sunkiam kepenų pažeidimui, dėl kurio visoms pacientėms reikėjo persodinti kepenis.

Šios peržiūros procedūros metu registruotojų paprašyta aptarti poreikį ir galimybes įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones siekiant dar labiau sumažinti sunkaus toksinio poveikio kepenims pavojų, įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus, taip pat pasiūlymus stebėti jų veiksmingumą.

Siekdamas dar labiau sumažinti šį pavojų, originalaus vaistinio preparato Esmya registruotojas pasiūlė panaikinti priešoperacinio gydymo indikaciją, teigdamas, kad priešoperacinį gydymą galima pakeisti trumpalaikiam vartojimui skirtu GnRH agonisto vartojimu. Kaip nurodė kai kurie ekspertai, su kuriais konsultuotasi šios peržiūros procedūros metu, vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus pasiekiamas fibromų tūrio sumažėjimas nėra labai didelis, taigi, šio vaisto vartojimas prieš operaciją neturi esminės įtakos operacijos sėkmei. Taip pat dauguma ekspertų atkreipė dėmesį į tai, kad rinkoje yra kitų vaistų, kuriuos galima vartoti prieš operaciją pagal šią indikaciją. Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientėms tenka persodinti kepenis, pavojų vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus, ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis taikant priešoperacinį gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų gydymą laikomas nepalankiu esant šiai indikacijai, todėl ją reikia panaikinti.

Siekdamas dar labiau sumažinti šį pavojų, Esmya registruotojas taip pat pasiūlė apriboti tikslią populiaciją, numatant galimybę protarpinį gydymą taikyti tik tomis pacientėms, kurioms *negalima atlikti histerektomijos*. Tačiau iškilo abejonių dėl šio pacienčių pogrupio apibrėžties. Atsižvelgiant į šios peržiūros procedūros metu suburtoje ekspertų grupėje vykusias diskusijas, tapo akivaizdu, kad pasiūlytas šio pacienčių pogrupio aprašymas (apibrėžtis) yra labai platus (pvz., jis apima moteris su akivaizdžiomis medicininėmis chirurginio gydymo kontraindikacijomis, moteris, kurių gydymas kitais vaistais buvo neveiksmingas, moteris, kurios nori išsaugoti savo vaisingumą, ir moteris, kurios nenori, kad joms būtų atliekama operacija). Priklausomai nuo to, kaip klinikinėje praktikoje aiškinama sąvoka „pacientės, kurios nenori, kad joms būtų atliekama operacija“ arba „pacientės, kurioms netinka chirurginis gydymas (histerektomija)“, ši indikacija gali būti taikoma daugeliui pacienčių, todėl indikacijos apribojimas, numatant galimybę gydymą taikyti tik tomis „moterims, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo (histerektomijos)“, laikoma silpna rizikos mažinimo priemone. Ekspertai taip pat pripažino, kad šiuo metu trūksta duomenų apie ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų vartojimą siekiant ne tik palengvinti simptomus, t. y. siekiant išvengti operacijos (histerektomijos) ilgesniu laikotarpiu.

Ekspertai, su kuriais konsultuotasi peržiūros procedūros metu, rekomendavo pacientėms pateikti pakankamai informacijos apie ulipristalio acetato teikiamą naudą ir keliamą riziką, svarbiausia – apie kepenų pažeidimo riziką, ir pabrėžė, kad svarbu šią naudą ir riziką aprašyti kartu pateikiant informaciją apie visų kitų galimų vaistų teikiamą naudą ir keliamą riziką. PRAC atsižvelgė į ekspertų svarstymus, kad chirurginio gydymo alternatyvos gimdos fibromų sukeliams vidutinio sunkumo arba sunkiems simptomams gydyti taip pat kelia tam tikrą riziką. Tačiau PRAC laikėsi nuomonės, kad sunku tinkamai palyginti chirurginį ir medikamentinį gydymą, nes tam reikėtų įvertinti įvairius abiejų gydymo būdų trumpalaikį ir ilgalaikį poveikį sveikatai, geriausia atliekant palyginamuosius tyrimus. Taikant chirurginį gydymą, pacientės gali tuoj pat pasveikti, bet retais atvejais gali kilti trumpalaikių arba ilgalaikių pasekmių pavojus; taikant medikamentinį gydymą, iš esmės tik palengvinami simptomai, bet retais atvejais toks gydymas gali sukelti sunkius nepageidaujamus reiškinius. Esmya registruotojas „Gedeon Richter“ taip pat pripažino, kad reikia apsvastyti galimybę užtikrinti, kad visos pacientės turėtų vienodas galimybes priimti pakankama informacija pagrįstus sprendimus, įskaitant galimybę gydantiems gydytojams dalytis atitinkama informacija apie galimų vartoti vaistų keliamą riziką ir atitinkamas pasekmes, ir kad naudojantis esamomis priemonėmis ir komunikacijos kanalais būtų galima nustatyti reikšmingus trūkumus.

PRAC laikėsi nuomonės, kad dėl pasiūlytų indikacijų pakeitimų (pvz., priešoperacinio gydymo indikacijos panaikinimo ir protarpinio gydymo indikacijos apribojimo, numatant galimybę tokį gydymą taikyti tik tomis pacientėms, kurioms negalima taikyti chirurginio gydymo (atlikti histerektomijos)) gali dar labiau sumažėti ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus vartojančių pacienčių. Tačiau, kaip pripažino Esmya registruotojas, neįmanoma mokslškai pagrįstai apibrėžti pacienčių grupės, kurioms gydymas šiuo vaistu būdu naudingas, todėl sprendimas taikyti gydymą ulipristalio acetato 5 mg vaistiniais preparatais būtų palyginti subjektyvus. Be to, atsižvelgdamas į išskirtinį šio vaisto keliamo pavojaus pobūdį ir tai, kad jį sunku numatyti (pvz., nustatant atitinkamus rizikos veiksnius), PRAC laikėsi nuomonės, kad sunkaus kepenų pažeidimo pavojaus nepavyktų pakankamai sumažinti tomis pacientėms, kurios vis tiek vartotų šį vaistą. Ekspertai, su kuriais

konsultuotasi, taip pat negalėjo nustatyti populiacijos, kurioje būtų galima numatyti šią riziką ir dėl to jos išvengti. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į galimybių užtikrinti, kad visos pacientės gautų atitinkamą informaciją ir galėtų priimti turima informacija pagrįstą sprendimą, apribojimus ir laikėsi nuomonės, kad neįmanoma įgyvendinti jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių, kurios suteiktų galimybę išvengti sunkaus kepenų pažeidimo pavojaus. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinio gydymo indikaciją vartojamų ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra nepalankus.

Atsižvelgdamas į sunkaus kepenų pažeidimo pavojaus rimtumą ir išskirtinį pobūdį, taip pat į tai, kad kepenų nepakankamumo atvejų nustatoma nepaisant to, kad įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės ir į tai, kad nepavyko nustatyti nei papildomų rizikos mažinimo priemonių, kurios suteiktų galimybę išvengti šio pavojaus ir jį sumažinti, nei populiacijos pogrupio, kuriame ulipristalio 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal visas indikacijas vartojamų ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų keliama rizika yra didesnė už jų teikiamą naudą. Kadangi nėra jokios sąlygos, kurią įvykdžius ateityje būtų galima įrodyti teigiamą šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį, PRAC rekomendavo panaikinti ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

### Kadangi

- PRAC aptarė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų, kuri buvo pradėta įvertinus vykdant farmakologinio budrumo veiklą surinktus duomenis;
- PRAC peržiūrėjo komiteto turimą informaciją apie ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus ir sunkaus kepenų pažeidimo pavojų, įskaitant ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registruotojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus duomenis bei konsultacijų su šios procedūros metu suburtą *ad hoc* ekspertų grupę rezultatus;
- PRAC peržiūrėjo visus ulipristalio acetato 5 mg vaistiniais preparatais dėl gimdos fibromų sukeltų simptomų gydytoms moterims nustatyto sunkaus kepenų pažeidimo atvejus, apie kuriuos pranešta, įskaitant naują (iš viso penktą) sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientei reikėjo persodinti kepenis, atvejį, apie kurį pranešta, nepaisant to, kad imtasi rizikos mažinimo priemonių, dėl kurių buvo sutarta ankstesnės 20 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu. PRAC priėjo prie išvados, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų priežastinis ryšys su sunkiu kepenų pažeidimu yra tikėtinas arba labai tikėtinas ir atkreipė dėmesį į tai, kad nebuvo galima išvengti kepenų nepakankamumo, dėl kurio vėliau teko persodinti kepenis, vystymosi progresavimo;
- PRAC aptarė pasiūlymus dėl tolesnio rizikos mažinimo ir jam nepavyko nustatyti jokių papildomų priemonių, kuriomis būtų galima užtikrinti, kad šis pavojus būtų sumažintas iki priimtino lygio. Atsižvelgdamas į šio pavojaus rimtumą ir išskirtinį pobūdį, PRAC priėjo prie išvados, kad ši rizika yra didesnė už ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų teikiamą naują gydant gimdos fibromų sukeltus simptomus. Nepavyko nustatyti pacientų pogrupio, kuriame ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų nauda būtų didesnė už jų keliamą riziką;
- be to, PRAC nepavyko nustatyti nė vienos sąlygos, kurią įgyvendinus ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis gydant gimdos fibromų sukeltus simptomus yra nepalankus ir rekomenduoja, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, panaikinti visų ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus.

## **CHMP pateiktas išsamus aspektų, kuriais CHMP nuomonė skiriasi nuo PRAC rekomendacijos, mokslinio pagrindo paaiškinimas**

CHMP aptarė PRAC rekomendaciją ir registruotojų pateiktą papildomą informaciją, taip pat konsultacijų su šios procedūros metu suburta *ad hoc* ekspertų grupe rezultatus. Remdamasis šiais duomenimis, CHMP nepritarė PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais buvo pagrįsta ši rekomendacija.

### ***CHMP nuomonės mokslinis pagrindas ir aspektai, kuriais CHMP nuomonė skiriasi nuo PRAC rekomendacijos***

#### **Saugumo aspektai**

Ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų keliamas sunkaus kepenų pažeidimo pavojus aptartas 2018 m. įvykusios 20 straipsnyje numatytos procedūros dėl Esmya metu, ir PRAC bei CHMP priėjo prie išvados, kad šis vaistas gali kelti sunkaus kepenų pažeidimo pavojų. Nors tam tikrų neaiškumų dėl priežastinio ryšio nepavyko pašalinti, PRAC ir CHMP pripažino labai rimtus kepenų pažeidimo atvejų, apie kuriuos pranešta, padarinius ir buvo įgyvendintas Esmya keliamos rizikos mažinimo priemonių rinkinys, įskaitant indikacijos apribojimą, draudimą šį vaistą skirti pacientėms, kurioms nustatyta esminių kepenų funkcijos sutrikimų, rekomendaciją atlikti tyrimus kepenų veiklai įvertinti prieš pradedant gydymą ir gydymo laikotarpiu ir mokomąją medžiagą, įskaitant pacientui skirtą kortelę, kuri turėjo būti įdėta į kiekvieną ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų pakuotę, kad pacientės būtų tinkamai informuotos apie galimą kepenų pažeidimo riziką. Pacientes ir sveikatos priežiūros specialistus aiškiai informavus apie šį pavojų, tikėtasi, kad jeigu būtų nustatyta daugiau sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio išsivystė kepenų nepakankamumas, atvejų, apie juos bus pranešta.

2018 m. atliktas rizikos mažinimo priemonių veiksmingumo vertinimas atskleidė, kad apribojus minėtas dvi indikacijas ir taip sumažinus tikslinę populiaciją, ulipristalio acetatu gydomų pacienčių skaičius labai sumažėjo iki maždaug 25–30 proc. to skaičiaus pacienčių, kurios juo buvo gydomos iki 2018 m. įvykusios 20 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pranešimų apie sunkų kepenų pažeidimą, dėl pacientėms teko persodinti kepenis, rodiklis liko toks pat – prieš ankstesnę 20 straipsnyje numatytą procedūrą jis siekė 0,52/100 000, atsižvelgiant į tai, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatus vartojo 4 iš 765 000 pacienčių, o po ankstesnės 20 straipsnyje numatytos procedūros – 0,51/100 000, kai tokius vaistinius preparatus vartojo 1 iš 194 614 pacienčių. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad šie atvejų skaičiai atitinka konservatyvų foninį 0,55 atvejų/100 000 gyventojų mirties ir (arba) kepenų persodinimo atvejų rodiklį, kaip aprašyta Ibañez (2002 m.)<sup>1</sup>.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad įvertinus nedidelio skaičiaus pacienčių, kurių kepenų veiklos rodikliai vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus buvo padidėję, tyrimo rezultatus, nustatyta, kad nutraukus gydymą ulipristalio acetatu, padidėję kepenų funkcijos rodikliai sumažėjo arba normalizavosi. Nors šie duomenys negausūs, jie leidžia manyti, kad siekiant išvengti kepenų pažeidimo progresavimo, naudinga atlikti tyrimus kepenų funkcijai įvertinti. Vis dėlto CHMP pripažino, kad tikėtina arba labai tikėtina, kad penktas sunkaus kepenų pažeidimo atvejis, apie kurį pranešta 2019 m. gruodžio mėn., priežastiniu ryšiu susijęs su ulipristalio acetato 5 mg vaistiniu preparatu ir kad šis atvejis įvyko nors buvo įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, ir kad nebuvo galima išvengti kepenų nepakankamumo, dėl kurio vėliau teko persodinti kepenis, vystymosi progresavimo.

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

## Veiksmingumo aspektai

- Gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų priešoperacinis gydymas

Vieno gydymo kurso (3 mėnesių) pabaigoje atitinkamai 73,4 ir 75,3 proc. pacienčių, dalyvavusių dviejuose skirtinguose III fazės tyrimuose, nustatyta amenorėja, o vidutinis joms diagnozuotų fibromų tūris nuo gydymo pradžios sumažėjo atitinkamai 21,2 ir 35,6 proc.

Miomų dydžio sumažėjimas, dėl kurio gali būti lengviau atlikti operaciją, ir kraujavimo sumažėjimas bei mažakraujystės palengvėjimas, dėl kurių pagerėja pacientės bendra sveikatos būklė, laikomi kliniškai reikšmingais. Vis dėlto priešoperacinio gydymo šiuo vaistu klinikinė nauda laikoma nedidele, be to, yra kitas trumpalaikiam priešoperaciniam gydymui skirtas vaistas, t. y. GnRH agonistas.

- Gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinis gydymas

Atliekant vieną III fazės tyrimą, ketvirto gydymo kurso pabaigoje, t. y. praėjus maždaug dvejiems gydymo metams (4 kursai po 3 mėnesius ir pakartotinio gydymo kursai, kurie pradedami pirmą antrą menstruacijų po užbaigto ankstesnio gydymo kurso savaitę), 69,6 proc. pacienčių nustatyta amenorėja, o miomų tūris nuo gydymo pradžios sumažėjo vidutiniškai 71,8 proc.

Ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų nauda laikoma didžiausia tada, kai jie vartojami pagal protarpinio gydymo indikaciją, t. y. jie skiriami pacientėms, kurių sveikatą ir gyvenimo kokybę neigiamai veikia gimdos fibromų sukelti simptomai, bet kurioms netinka chirurginis gydymas; šių vaistų teikiama nauda šioms pacientėms yra didžiausia, nes joms būtinas ilgesnis gydymas, o jos neturi kitų akivaizdžių medikamentinių gydymo alternatyvų. Chirurginis gydymas gali būti netinkamas toms moterims, kurioms dėl įvairių priežasčių operacija kelia tam tikrą pavojų, pvz., jos yra nutukusios, joms nustatyta padidėjusi venų trombozės rizika, jos serga gretutinėmis ligomis arba tuo pat metu vartoja tam tikrus kitus vaistus. Taip pat chirurginis gydymas gali būti netinkamas moterims, kurios nori išsaugoti galimybę pastoti.

## Naudos ir rizikos santykis

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad tikėtina arba labai tikėtina, jog penktas sunkaus kepenų pažeidimo atvejis, kuris nustatytas vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinį preparatą, priežastiniu ryšiu susijęs su šio vaistinio preparato vartojimu ir pripažino, kad šis atvejis įvyko nepaisant to, kad buvo įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, ir kad nebuvo galima išvengti kepenų nepakankamumo, dėl kurio vėliau teko persodinti kepenis, progresavimo. Vis dėlto CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientėms teko persodinti kepenis, atvejų skaičius vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus atitinka konservatyvų foninį mirties ir (arba) kepenų persodinimo atvejų rodiklį.

CHMP toliau aptarė Esmya registruotojo pasiūlymą panaikinti priešoperacinio gydymo indikaciją, kad būtų sumažintas ulipristalio acetatą vartojančių pacienčių skaičius ir taip būtų dar labiau sumažintas minėtas pavojus. Vieno priešoperacinio gydymo kurso indikacija atspindi situaciją, kai operacija yra suplanuota, tačiau miomos dydžio sumažėjimas, kraujavimo sumažėjimas ir mažakraujystės palengvėjimas laikomi kliniškai reikšmingais. Vis dėlto CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad kai kurie ekspertai, su kuriais konsultuotasi šios peržiūros procedūros metu, paaiškino, jog vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus pasiekiamas fibromų tūrio sumažėjimas nelaikomas labai dideliu, taigi, šio vaisto vartojimas prieš operaciją neturi esminės įtakos operacijos sėkmei. CHMP taip pat pastebėjo, kad šie ekspertai atkreipė dėmesį į tai, kad rinkoje yra kitų vaistų, kuriuos galima vartoti prieš operaciją pagal šią indikaciją. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientėms tenka persodinti kepenis, pavojų vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus, CHMP pritarė PRAC, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistiniai preparatai



nebeturėtų būti vartojami taikant gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų priešoperacinį gydymą, todėl ši indikacija turėtų būti panaikinta.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad PRAC taip pat laikėsi nuomonės, jog pagal gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinio gydymo indikaciją vartojamų ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Vis dėlto CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal protarpinio gydymo indikaciją vartojamų ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų teikiama nauda tebėra svarbi moterų, kurioms pasireiškia gimdos fibromų sukelti vidutinio sunkumo arba sunkūs simptomai, po grupei, kai gimdos arterijų embolizacija ir (arba) chirurginis gydymas netinka arba tokios gydymo priemonės neveiksmingos, nes tokios pacientės turi labai nedaug kitų vaistų pasirinkimo galimybių.

Ekspertai, su kuriais konsultuotasi *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu, sutarė, kad svarstant galimybę taikyti protarpinį gydymą ulipristalio acetato 5 mg vaistiniais preparatais, labai svarbu atsižvelgti į riziką, susijusią su kitais galimais gydymo būdais (histerektomija ir kitais ne tokiais invaziniais chirurginio gydymo būdais, pvz., laparoskopine miomektomija arba perėjimu prie histerektomijos operacijos eigoje). Svarbus aspektas, į kurį reikia atsižvelgti, yra tai, kad kiekvienas galimas chirurginio gydymo būdas kelia tam tikrą pavojų, pvz., mirties po histerektomijos rodiklis svyruoja nuo 1/500 iki 1/3 000, o sunkių komplikacijų, kaip antai kraujavimo, žarnyno perforacijos, atvejų dažnumas siekia 1/100. Po miomektomijos fibromos dažnai atsinaujina ir pacientėms gali tekti taikyti papildomą gydymą (Amerikos akušerijos ir ginekologijos kolegija, 2008 m.). Laparoskopinė miomektomija taip pat kelia didelę riziką vaisingumui, įskaitant 3–4 proc. perėjimo prie histerektomijos operacijos eigoje riziką ir dažnai atsirandančių pooperacinių sąaugų gimdoje pavojų. Sunkių komplikacijų po arterijų embolizacijos rodikliai panašūs į chirurginio gydymo komplikacijų rodiklius, bet embolizacija siejama su didesniu lengvesnių komplikacijų ir poreikio atlikti papildomą chirurginę intervenciją (paprastai histerektomiją) pavojumi<sup>2</sup>.

Ekspertų grupė pažymėjo, kad taip pat svarbu atsižvelgti į pacientes, kurios nenori, kad joms būtų atliekama operacija, pvz., jaunesnes pacientes, kurios atsisakiusios histerektomijos išsaugotų galimybę pastoti. Aptariant šį klausimą dauguma ekspertų, su kuriais konsultuotasi per *ad hoc* ekspertų grupės posėdį, pabrėžė, kad turi būti galimybė skirti ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus taikant gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinį gydymą.

Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad ekspertai pabrėžė, jog svarbu atlikti išsamią rizikos analizę ir atidžiai peržiūrėti kiekvienos pacientės atvejį prieš priimant bet kokią sprendimą dėl gydymo, o priimant sprendimą daugiausia dėmesio reikia skirti pasitarimui su pacientėmis. Šia nuomone pasidalijo posėdyje dalyvavęs pacientų atstovas, pabrėžęs, jog svarbu, kad pacientės turėtų pasirinkimo galimybę ir galėtų priimti visa turima informacija pagrįstą sprendimą, atsižvelgdamos į visus galimus variantus.

CHMP pritarė, kad sprendimas, ar operacija, įskaitant histerektomiją, yra geriausias variantas, turi būti priimamas gydančio gydytojo ir pacientės lygmeniu ir pagrįstas visa turima informacija. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad tiek sveikatos priežiūros specialistus, tiek pacientes tinkamai informavus apie ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų ir kitų galimų gydymo būdų teikiamą naudą ir keliamą riziką, turėtų būti palikta galimybė skirti ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus taikant gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinį gydymą suaugusioms ikimenopauzinio amžiaus moterims, kai gimdos arterijų embolizacija ir (arba) chirurginiai gydymo būdai netinka arba yra neveiksmingi.

Siekdamas dar labiau sumažinti riziką ir pagerinti informavimą apie su ulipristalio acetato 5 mg vaistiniais preparatais susijusią riziką, CHMP rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus – į juos įtraukti informaciją apie tai, kad kai kuriais kepenų pažeidimo atvejais

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

pacientėms reikėjo persodinti kepenis. CHMP taip pat rekomendavo atnaujinti tiek vaistų skiriantiems gydytojams, tiek pacientėms skirtą mokomąją medžiagą, siekiant didinti informuotumą apie sunkaus kepenų pažeidimo pavojų ir atkreipti dėmesį į būtinybę informuoti pacientes apie galimų gydymo būdų keliamą riziką ir teikiamą naudą, kad jos galėtų priimti visa turima informacija pagrįstą sprendimą.

### ***Naujų rekomenduojamų priemonių apibendrinimas***

#### *Preparato informacinių dokumentų pakeitimai*

CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukos 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrių pakeitimai yra būtini, siekiant sumažinti su ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų vartojimu susijusio sunkaus kepenų pažeidimo pavojų.

Indikacija buvo apribota, numatant galimybę gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų protarpinį gydymą skirti tik suaugusioms ikimenopauzinio amžiaus moterims, kai gimdos arterijų embolizacija ir (arba) chirurginiai gydymo būdai netinka arba yra neveiksmingi. Vieno priešoperacinio gydymo kurso indikacija buvo išbraukta, nes ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų nebegalima vartoti pagal šią indikaciją.

Be to, iš dalies pakeista informacija, pateikta preparato informacinių dokumentų skyriuje apie įspėjimus ir atsargumo priemones (4.4 skyrius), bei 4.8 skyriuje pateiktas nepageidaujamos reakcijos kepenų nepakankamumo aprašymas, kad juose būtų atsižvelgta į tai, kad kai kuriais kepenų pažeidimo ir kepenų nepakankamumo atvejais, apie kuriuos pranešta vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus, pacientėms teko persodinti kepenis.

Atitinkamai iš dalies pakeistas pakuotės lapelis.

#### *Papildomos rizikos mažinimo priemonės*

Registruotojai turi įdiegti pataisytame rizikos valdymo plane aprašytą rizikos valdymo sistemą – joje atlikti toliau nurodytus pakeitimus.

CHMP laikėsi nuomonės, kad reikia iš dalies pakeisti esamą gydytojui skirtą vaistų skyrimo vadovą, kad į jį būtų įtraukta informacija apie pataisytą indikaciją ir apie tai, kad kai kuriais kepenų pažeidimo ir kepenų nepakankamumo atvejais, apie kuriuos pranešta vartojant ulipristalio acetato 5 mg vaistinius preparatus, pacientėms teko persodinti kepenis, taip pat siekiant atkreipti dėmesį į tai, kad kepenų nepakankamumo dažnumas ir rizikos veiksniai nežinomi. Vaistų skiriantys gydytojai taip pat turėtų informuoti pacientes apie galimų gydymo būdų keliamą riziką ir teikiamą naudą, kad jos galėtų priimti visa turima informacija pagrįstą sprendimą.

Taip pat nuspręsta, kad reikia iš dalies pakeisti esamą paciento įspėjamąją kortelę, siekiant paaiškinti, kad keliais kepenų pažeidimo atvejais pacientėms buvo būtina persodinti kepenis.

#### *Tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos planas*

Komitetas priėmė tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) formuluotę; pranešimo tikslas – informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie šios peržiūros rezultatus, įskaitant apribotą ulipristalio acetato vartojimo indikaciją, pateikti bendrąją informaciją apie sunkaus kepenų pažeidimo pavojų ir rekomenduoti sveikatos priežiūros specialistams informuoti pacientes apie galimus kepenų pažeidimo požymius ir simptomus, taip pat apie visų galimų alternatyvų keliamą riziką ir teikiamą naudą, kad jos galėtų priimti turima informacija pagrįstą sprendimą. Komitetas taip pat susitarė dėl komunikacijos plano.

## ***Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė ir dėl kurių ji skiriasi nuo PRAC rekomendacijos***

Kadangi

- CHMP atsižvelgė į PRAC rekomendaciją dėl ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų ir visus ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registruotojų pateiktus duomenis;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistinio preparato priežastinis ryšys su penktu sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientei teko persodinti kepenis, atveju įvertintas kaip tikėtinas arba labai tikėtinas, ir pripažino, kad kepenų nepakankamumo, dėl kurio vėliau teko persodinti kepenis, vystymosi progresavimo nebuvo galima išvengti, nors buvo imtasi rizikos mažinimo priemonių, dėl kurių buvo sutarta ankstesnės 20 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu;
- CHMP sutarė, kad sunkaus kepenų pažeidimo rizika yra didesnė už ulipristalio acetato naudą, kai suaugusioms vaisingo amžiaus moterims taikomas vienas gimdos fibromų sukeliamų vidutinio sunkumo arba sunkių simptomų priešoperacinio gydymo kursas, todėl, susitarus su registruotojais, ši indikacija turėtų būti išbraukta;
- vis dėlto CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal protarpinio gydymo indikaciją vartojamo ulipristalio acetato naudos ir rizikos santykis išliks palankus tik ikimenopauzinio amžiaus moterų, kurioms pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkūs gimdos fibromų sukelti simptomai, kurioms negalima atlikti gimdos arterijų embolizacijos ir (arba) taikyti chirurginio gydymo arba tokie gydymo būdai buvo neveiksmingi, pogrupyje, jeigu, be rizikos mažinimo priemonių, kurios jau įgyvendintos po ankstesnės peržiūros procedūros, pacientės ir vaistą skiriantys gydytojai taip pat bus išsamiai informuoti apie šią riziką, į preparato informacinius dokumentus ir mokomąją medžiagą įtraukiant atitinkamą formuluotę, kad dėl gydymo būtų priimami visa turima informacija pagrįsti sprendimai;

dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įgyvendintos pirmiau aprašytos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti ulipristalio acetato 5 mg vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.