

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Ulipristāla acetāts 5 mg (*Esmya*) visās ES/EEZ valstīs pirmoreiz tika reģistrēts 2012. gada 23. februārī, izmantojot centralizētu procedūru. Kopš 2019. gada nacionālo procedūru veidā vairākās ES valstīs ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem ir reģistrētas ģenēriskās ulipristāla acetāta 5 mg zāles. Saskaņā ar aplēsēm pēcreģistrācijas periodā līdz 2020. gada 29. februārim ulipristāla acetātu 5 mg bija lietojušas kopumā 960 414 pacientes.

Ulipristāla acetāts Eiropas Savienībā sākotnēji tika reģistrēts vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu ārstēšanai pirms ķirurģiskas operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā, un ārstēšanas kursa ilgums bija ierobežots līdz 3 mēnešiem, jo nebija ilgtermiņa drošuma datu par laika posmu, kas pārsniedz 3 mēnešus. Kad kļuva pieejami ilgtermiņa dati, 2015. gadā tika apstiprināta otra indikācija, kas ļauj šīs zāles lietot atkārtotu intermitējošu terapijas kursu veidā sievietēm, kurām nav plānots veikt ķirurģisku operāciju.

PRAC 2018. gada maijā noslēdza *Esmya* ieguvumu un riska samēra pārskatīšanu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu; pārskatīšana tika uzsākta pēc ziņojumiem par trim smagu aknu bojājumu gadījumiem, kad bija nepieciešama aknu transplantācija. Pārskatīšanas laikā tika ziņots par vēl vienu akūtas aknu mazspējas gadījumu, kas saistīts ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu. Pārskatīšanas iznākumā un, ņemot vērā visus pieejamos datus, *PRAC* ieteica pasākumu kopumu, lai mazinātu ar ulipristāla acetātu 5 mg saistītu smagu aknu bojājumu risku, un tas ietvēra indikāciju ierobežojumus. *CHMP* 2018. gada maijā apstiprināja *PRAC* ieteikumus. Ulipristāla acetāts pašlaik ir reģistrēts ES/EEZ šādām indikācijām:

- *kā viens ārstēšanas kurss* vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai pirms ķirurģiskas operācijas pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā;
- vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošai ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā, kurām *ķirurģiska ārstēšana nav piemērota*.

EMA 2019. gada decembrī saņēma informāciju par jaunu smagu aknu bojājumu gadījumu pēc ulipristāla acetāta lietošanas, kad bija nepieciešama aknu transplantācija (kopskaitā 5. gadījums).

Ziņotā gadījuma nopietnība, cēloņsakarība starp ulipristāla acetātu 5 mg un akūtu aknu mazspēju un tās rašanās, neraugoties uz ieviesto riska mazināšanas pasākumu ievērošanu, tika uzskatīti par ļoti uztraucošiem apstākļiem, tāpēc tika uzsākta padziļināta izmeklēšana par ietekmi uz ulipristāla acetāta ieguvumu un riska samēru un tika plašāk izvērtēta ieviesto riska mazināšanas pasākumu efektivitāte.

Eiropas Komisija (EK) 2020. gada 5. martā uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza aģentūrai izvērtēt iepriekš minētās bažas un to ietekmi uz ulipristāla acetāta 5 mg ieguvumu un riska samēru, kā arī sniegt atzinumu par to, vai ulipristāla acetāta 5 mg reģistrācijas apliecības darbība būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatceļ. EK arī lūdza aģentūru sniegt atzinumu par to, vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi.

Izskatījusi pieejamos datus un īpaši izvērtējusi kopskaitā 5. smagu aknu bojājumu gadījumu, kad bija nepieciešama aknu transplantācija, *PRAC* 2020. gada 12. martā kā pagaidu pasākumu ieteica apturēt ulipristāla acetāta 5 mg zāļu reģistrācijas apliecību darbību, līdz izdosies panākt galīgo lēmumu.

PRAC 2020. gada 3. septembrī pieņēma ieteikumu atcelt attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecību darbību, un *CHMP* to pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ulipristāla acetāta 5 mg efektivitāte dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā tika pierādīta *Esmya* sākotnējās reģistrācijas laikā. Pirms operācijas veiktās ārstēšanas klīniskos ieguvumus varētu uzskatīt par ierobežotiem, jo tie aprobežojas ar vienu ārstēšanas kursu pirms ķirurģiskās operācijas un ir pieejamas citas īstermiņa ārstēšanas iespējas. Tiek uzskatīts, ka vislielākos ieguvumus ulipristāla acetāts sniedz intermitējošās ārstēšanas indikācijā, proti, pacientēm, kurām ķirurģiska operācija nav piemērota, jo šīm pacientēm ir ierobežotas alternatīvās ārstēšanas iespējas. Ķirurģiska operācija var nebūt piemērota sievietēm, kurām dažādu iemeslu dēļ ķirurģiska iejaukšanās ir riskanta, piemēram, viņām ir aptaukošanās, kāda blakusslimība, viņas saņem ārstēšanu ar noteiktām zālēm vai vēlas saglabāt fertilitāti. Tāpēc ulipristāla acetāts 5 mg var sniegt klīniski nozīmīgus ieguvumus sievietēm, kurām nav piemērota ķirurģiska operācija un kuru veselību un dzīves kvalitāti pasliktina dzemdes fibroīdi, it īpaši smagā asiņošana.

Saskaņā ar 20. pantu veiktajā iepriekšējā *Esmya* pārskatīšanā tika rūpīgi vērtēti zāļu izraisītie aknu bojājumi (ZIAB) saistībā ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu. Šīs pārskatīšanas iznākumā saistībā ar ulipristāla acetātu par zāļu izraisītu nevēlamo blakusparādību tika atzīta "aknu mazspēja" un par svarīgu identificēto risku atzina ZIAB, ierobežoja abas apstiprinātās indikācijas un ieviesa vairākus riska mazināšanas pasākumus. Turklāt *Esmya* reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) tika uzdots veikt vairākus pētījumus, tostarp izpētīt ar ulipristāla acetātu saistīto aknu bojājumu mehānismu, lai sīkāk raksturotu šo risku. Tomēr šie pētījumi nav palīdzējuši labāk izprast ar ulipristāla acetātu 5 mg saistīto aknu bojājumu mehānismu, un, pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, tiek uzskatīts, ka ar ulipristāla acetātu saistītajai hepatotoksicitātei ir idiosinkrātisks jeb individuāls raksturs, tāpēc ir sarežģīti identificēt jutīgas pacientes, kurām risks varētu būt paaugstināts.

Gedeon Richter norādīja, ka kopš iepriekšējās pārskatīšanas ir nozīmīgi samazinājies *Esmya* lietojošo pacientu skaits (par vairāk nekā 50 %). Laikposmā no 2018. gada 1. marta līdz 2020. gada 29. februārim tika saņemti ziņojumi par 476 jauniem gadījumiem aknu traucējumu SMQ kategorijā (nopietni un ne nopietni notikumi); no tiem 97 gadījumi bija nopietni, un 7 gadījumos bija pietiekama/daļēji pietiekama informācija, lai novērtētu cēloņsakarību, tostarp vienā gadījumā ar smagiem aknu bojājumiem, kad bija nepieciešama aknu transplantācija (kopskaitā 5. gadījums). Šajā gadījumā netika konstatēti nekādi blakusfaktori, un citas ticamas etoloģijas tika izslēgtas; attiecīgi cēloņsakarība starp ulipristāla acetātu un akūtu hepatītu, kas izraisīja akūtu aknu mazspēju un radīja vajadzību veikt aknu transplantāciju, tika novērtēta kā iespējama/ļoti iespējama, proti, ar ievērojami augstāku pārliecības pakāpi.

Tika arī norādīts, ka aknu bojājumu progresēšanu līdz aknu mazspējas attīstībai, kad nepieciešama aknu transplantācija, nevarēja novērst. Tāpēc šis gadījums apliecina, ka ar zāļu informācijā pēc iepriekšējās pārvērtēšanas iekļautajiem ieteikumiem veikt aknu stāvokļa uzraudzību, nav izdevies visām pacientēm novērst smagus aknu bojājumus, kuru gadījumā nepieciešama aknu transplantācija.

Šīs pārskatīšanas kontekstā RAĪ tika lūgts apspriest to, cik nepieciešami un izpildāmi nopietnas aknu toksicitātes riska papildu mazināšanai būtu plašāki riska mazināšanas pasākumi, tostarp izmaiņas zāļu informācijā, kā arī ieteikumi uzraudzīt zāļu efektivitāti.

Lai papildus mazinātu risku, oriģinālā zāļu *Esmya* RAĪ ierosināja atsaukt indikāciju, kas attiecas uz ārstēšanu pirms ķirurģiskas operācijas, norādot, ka ārstēšanu pirms operācijas varētu aizstāt ar īslaicīgu GnRH agonista lietošanu. Kā uzsvēra daži eksperti, ar kuriem konsultējās šīs pārskatīšanas kontekstā, ulipristāla acetāta 5 mg nodrošinātais fibroīdu apjoma samazinājums netiek uzskatīts par ļoti lielu, tāpēc šo zāļu lietošana pirms operācijas būtiski neietekmē operācijas panākumus. Vairums ekspertu arī norādīja, ka pastāv alternatīvas šai indikācijai pirmsoperācijas posmā. Pamatojoties uz iepriekš minēto un ņemot vērā ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu saistīto smagu aknu bojājumu

risku, kas var radīt vajadzību veikt aknu transplantāciju, ulipristāla acetāta 5 mg ieguvumu un riska samērs vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā pirms ķirurģiskas operācijas šajā indikācijā tiek uzskatīts par nelabvēlīgu, tāpēc šo indikāciju vajadzētu svītrot.

Lai papildus mazinātu risku, *Esmya* RAĪ arī ierosināja sašaurināt intermitējošās ārstēšanas mērķa populāciju līdz pacientēm, kurām *histerektomija nav piemērota*. Taču tika paustas bažas par šīs pacientu apakšgrupas definēšanu. No diskusijām ekspertu grupā, kura tika izveidota šīs pārskatīšanas kontekstā, izrietēja, ka ierosinātais pacientu apakšgrupas apraksts/definīcija šķiet pārāk plašs (piemēram, sievietes ar acīmredzamām kontrindikācijām ķirurģiskās operācijas veikšanai, sievietes, kurām citas ārstēšanas iespējas bija nesekmīgas, sievietes, kuras vēlas saglabāt fertilitāti, un sievietes, kuras nevēlas operāciju). Atkarībā no tā, kā klīniskajā praksē interpretēt “pacientes, kuras nevēlas operāciju” vai “pacientes, kurām ķirurģiska operācijas/histerektomija nav piemērota”, šo indikāciju var attiecināt uz daudzām pacientēm, tāpēc indikācijas sašaurināšana līdz sievietēm, kurām “ķirurģiska operācija/histerektomija nav piemērota”, būtu vājš riska mazināšanas pasākums. Eksperti arī atzina, ka pašlaik trūkst datu par citiem ulipristāla acetāta 5 mg sniegtajiem ieguvumiem, izņemot simptomu mazināšanu, proti, par izvairīšanos no ķirurģiskas operācijas/histerektomijas ilgtermiņā.

Eksperti, ar kuriem konsultējās pārskatīšanas laikā, ieteica pacientes pietiekami informēt par ulipristāla acetāta sniegtajiem ieguvumiem un radītajiem riskiem, vissvarīgāk — par aknu bojājumiem, un uzsvērt, ka ir būtiski šos ieguvumus un riskus izvērtēt saistībā ar citu pieejamo ārstēšanas iespēju ieguvumiem un riskiem. *PRAC* ņēma vērā ekspertu pārdomas par to, ka ķirurģiskās terapijas alternatīvas vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu ārstēšanai arī nav bez riska. Taču *PRAC* uzskatīja, ka ir sarežģīti veikt taisnīgu salīdzinājumu starp ķirurģisko un farmakoloģisko ārstēšanu, jo būtu jāietver dažādu veidu īstermiņa un ilgtermiņa iznākumi veselības jomā katrai no šīm iespējām, vēlams, balstoties uz salīdzinošajiem pētījumiem. Ķirurģiskā terapija var nodrošināt tūlītēju izārstēšanu, bet retos gadījumos var izraisīt arī īslaicīgu vai ilgstošu seku risku, savukārt farmakoloģiskā ārstēšana galvenokārt atvieglo simptomus, bet retos gadījumos var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības. *Esmya* RAĪ *Gedeon Richter* arī atzina, ka jāapsver izredzes nodrošināt, lai visām pacientēm būtu vienlīdzīgas iespējas pieņemt pietiekamā informācijā balstītu lēmumu, ietverot ārstējošā ārsta sniegtu atbilstošu informāciju par ārstēšanas iespēju radītajiem riskiem un attiecīgajām sekām, un ka, izmantojot pieejamos rīkus un saziņas kanālus, varētu apzināt būtiskus ierobežojumus.

PRAC uzskatīja, ka ierosinātās izmaiņas indikācijās (t.i., pirmsoperācijas indikācijas svītrošana un intermitējošās ārstēšanas indikācijas sašaurināšana līdz pacientēm, kurām *ķirurģiska operācija/histerektomija nav piemērota*) varētu vēl vairāk samazināt ulipristāla acetātu 5 mg lietojušo pacientu skaitu. Taču, kā atzina *Esmya* RAĪ, nav iespējams zinātniski atbilstoši definēt pacientu grupu, kam ārstēšana ir piemērota, un tas lēmumu par ārstēšanu ar ulipristāla acetātu 5 mg padarītu diezgan subjektīvu. Turklāt, ņemot vērā riska idiosinkrātisko raksturu un grūtības prognozēt tā rašanos (piemēram, apzinot attiecīgos riska faktorus), *PRAC* uzskatīja, ka smagu aknu bojājumu risks netiktu pietiekami samazināts pacientēm, kuras šim riskam joprojām būtu pakļautas. Eksperti, ar kuriem konsultējās, arī nevarēja identificēt nevienu pacientu grupu, kurā būtu iespējams prognozēt un attiecīgi novērst risku. *PRAC* arī norādīja uz ierobežojumiem iespējās nodrošināt, ka visām pacientēm ir pieejama pietiekama informācija, lai varētu pieņemt informācijā balstītu lēmumu, un uzskatīja, ka nav iespējams ieviest nekādus papildu riska mazināšanas pasākumus, kas novērstu smagu aknu bojājumu risku. Pamatojoties uz iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka ulipristāla acetāta 5 mg ieguvumu un riska samērs, to lietojot vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošā ārstēšanā, ir nelabvēlīgs.

Ņemot vērā smagu aknu bojājumu riska nopietnību un idiosinkrātisko raksturu, to, ka aknu mazspēja rodas, neraugoties uz ieviestajiem riska mazināšanas pasākumiem, un to, ka netika identificēti ne papildu riska mazināšanas pasākumi, ar kuriem varētu novērst un mazināt risku, ne arī pacientu apakšgrupa, kurā ulipristāla acetāta 5 mg ieguvumu un riska samērs varētu būt labvēlīgs, *PRAC*

secināja, ka šis risks pārsniedz ulipristāla acetāta 5 mg sniegtos ieguvumus visās tā indikācijās. Tā kā nekādi nosacījumi, pat ja tos nākotnē izpildītu, nepierādītu, ka šīm zālēm ir labvēlīgs ieguvumu un riska samērs, *PRAC* ieteica atsaukt ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances darbībās iegūto datu izvērtējumu par ulipristāla acetātu 5 mg saturošām zālēm;
- *PRAC* izskatīja komitejai pieejamo informāciju par ulipristāla acetātu 5 mg un par smagu aknu bojājumu risku, tostarp datus, ko ulipristāla acetāta 5 mg reģistrācijas apliecību īpašnieki iesnieguši rakstveida un mutiskajos paskaidrojumos, kā arī iznākumu apspriedēm ar *ad-hoc* ekspertu grupu, kas izveidota šīs procedūras kontekstā;
- *PRAC* izskatīja visus gadījumus, kad ziņots par smagiem aknu bojājumiem sievietēm, kuras lietoja ulipristāla acetātu 5 mg dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai, tostarp jaunu ziņoto smagu aknu bojājumu gadījumu, kad bija nepieciešama aknu transplantācija (kopskaitā 5. gadījumu), kaut gan tika ievēroti riska mazināšanas pasākumi, par kuriem vienojās iepriekšējā saskaņā ar 20. pantu veiktajā pārskatīšanas procedūrā. *PRAC* secināja, ka cēloņsakarība starp ulipristāla acetātu 5 mg un smagiem aknu bojājumiem ir iespējama/ļoti iespējama, un norādīja, ka nav iespējams novērst bojājumu progresēšanu līdz aknu mazspējas attīstībai, kad nepieciešama aknu transplantācija;
- *PRAC* arī apsprieda plašākus riska mazināšanas priekšlikumus un nevarēja identificēt nekādus papildu pasākumus, kas nodrošinātu efektīvu riska samazināšanu līdz pieņemamam līmenim. Ņemot vērā riska nopietnību un idiosinkrātisko raksturu, *PRAC* secināja, ka šis risks pārsniedz ulipristāla acetāta 5 mg sniegtos ieguvumus dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanā. Nevarēja identificēt nevienu pacientu apakšgrupu, kurā ulipristāla acetāta 5 mg sniegtie ieguvumi atsvērtu riskus;
- turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nevienu nosacījumu, kura izpildes gadījumā tiktu pierādīts pozitīvs ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu ieguvumu un riska samērs.

Tāpēc komiteja uzskata, ka ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu ieguvumu un riska samērs dzemdes fibroīdu ārstēšanā nav labvēlīgs, un iesaka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu atsaukt ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

CHMP detalizēts skaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC ieteikuma

CHMP apsvēra PRAC ieteikumu un RAĪ sniegto papildinformāciju, kā arī iznākumu apspriedēm ar *ad-hoc* ekspertu grupu, kas izveidota šīs procedūras kontekstā. Pamatojoties uz šiem datiem, CHMP nepiekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Atšķirības starp PRAC ieteikumu un CHMP nostāju zinātniskais pamatojums

Drošuma aspekti

Smagu aknu bojājumu risks, lietojot ulipristāla acetātu 5 mg, tika vērtēts saskaņā ar 20. pantu veiktajā zāļu *Esmya* pārskatīšanas procedūrā 2018. gadā, un PRAC un CHMP secināja, ka šīs zāles var radīt smagu aknu bojājumu risku. Kaut gan joprojām bija neskaidrības par cēloņsakarību, PRAC un CHMP atzina, ka ziņotajiem aknu bojājumu gadījumiem ir ļoti nopietns iznākums, un attiecībā uz *Esmya* tika ieviests riska mazināšanas pasākumu kopums, tajā skaitā indikācijas sašaurināšana, kontrindikācijas noteikšana pacientēm, kurām ir aknu darbības traucējumi, ieteikums veikt aknu darbības pārbaudes pirms ārstēšanas un tās laikā un izglītojošo materiālu ieviešana, tostarp katrā ulipristāla acetāta 5 mg iepakojumā iekļauta pacienta kartīte, lai atbilstoši informētu pacientes par iespējamiem aknu bojājumu riskiem. Tā kā pacientēm un veselības aprūpes speciālistiem ir sniegta skaidra informācija par risku, tika sagaidīts, ka tiks ziņots par smagu aknu bojājumu gadījumiem, ja tādi radīsies biežāk.

Izvērtējot 2018. gadā pieņemto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, tika konstatēts, ka pacientu populācijas ierobežošana, sašaurinot divas indikācijas, ir būtiski samazinājusi ārstēto pacientu skaitu par aptuveni 25–30 % no tā pacientu skaita, kāds bija pirms pārskatīšanas procedūras, kuru saskaņā ar 20. pantu veica 2018. gadā. CHMP norādīja, ka rādītājs ziņošanai par smagiem aknu bojājumiem, kas rada nepieciešamību pēc aknu transplantācijas, ir saglabājies nemainīgs: tas bija 0,52/100 000, pamatojoties uz to, ka pirms iepriekšējās saskaņā ar 20. pantu veiktās procedūras ulipristāla acetātu 5 mg bija lietojušas 4/765 000 patientes, un ir 0,51/100 000, pamatojoties uz to, ka kopš iepriekšējās saskaņā ar 20. pantu veiktās procedūras ulipristāla acetātu 5 mg bija lietojušas 1/194 614 patientes. Tika arī norādīts, ka šāda sastopamība atbilst piesardzīgam nāves/aknu transplantācijas fona sastopamības rādītājam, kas ir 0,55 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem, kā aprakstīja *Ibáñez* 2002. gadā.¹

CHMP arī ņēma vērā to, ka ierobežotam skaitam pacientu ar paaugstinātiem rādītājiem aknu darbības testos ulipristāla acetāta 5 mg lietošanas laikā rezultāti liecina par to, ka pēc ulipristāla lietošanas pārtraukšanas paaugstinātie aknu darbības testa (*LFT*) rādītāji uzlabojas vai normalizējas. Kaut gan šie dati ir ierobežoti, tie norāda, ka aknu darbības testu veikšana ir lietderīga aknu bojājumu progresēšanas novērtšanā. Tomēr CHMP atzina, ka 5. smagu aknu bojājumu gadījums, par kuru tika ziņots 2019. gada decembrī, iespējami/ļoti iespējami ir cēloniski saistīts ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu, šis gadījums ir noticis, neraugoties uz ieviestajiem riska mazināšanas pasākumiem, un aknu bojājumu progresēšanu līdz aknu mazspējas attīstībai, kad nepieciešama aknu transplantācija, nevarēja novērst.

Efektivitātes aspekti

- Vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšana pirms ķirurģiskas operācijas

Viena ārstēšanas kursa beigās (pēc 3 mēnešiem) attiecīgi 73,4 % un 75,3 % pacienšu divos dažādos III fāzes pētījumos ziņoja par amenoreju, un vidējais fibroīdu apjoms bija samazinājies par attiecīgi 21,2 % un 35,6 %, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām.

¹ 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.

Par klīniski nozīmīgu uzskata panākto miomas izmēra samazināšanos, kas var atvieglot ķirurģiskās operācijas norisi, kā arī asins zuduma un anēmijas mazināšanos, kas uzlabos pacientes vispārējo veselības stāvokli. Taču pirmsoperācijas ārstēšanas sniegtos klīniskos ieguvumus uzskata par ierobežotiem, un ir pieejama cita alternatīva īslaicīgai ārstēšanai pirms operācijas, proti, GnRH agonists.

- Vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējoša ārstēšana

Ceturtā ārstēšanas kursa beigās, kas atbilst aptuveni divus gadus ilgai ārstēšanai (4 kursi pa 3 mēnešiem, atkārtotās ārstēšanas kursi tiek sākti otrās menstruācijas pirmajā nedēļā, skaitot no iepriekšējā ārstēšanas kursa pabeigšanas), 69,6 % pacientes ziņoja par amenoreju, un vidējais miomas apjoma samazinājums vienā III fāzes pētījumā bija 71,8 %, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām.

Tika uzskatīts, ka ulipristāla acetāts 5 mg vislielākos ieguvumus sniedz intermitējošās ārstēšanas indikācijā, proti, pacientēm, kuru veselību un dzīves kvalitāti pasliktina dzemdes fibroīdu simptomi, jo īpaši smagā asiņošana, bet kurām ķirurģiska operācija nav piemērota, tāpēc šīm pacientēm nepieciešama ilgāka ārstēšana, un nav citu acīmredzamu farmakoloģiskās ārstēšanas iespēju. Ķirurģiska operācija var nebūt piemērota sievietēm, kurām dažādu iemeslu dēļ ķirurģiska iejaukšanās ir riskanta, piemēram, viņām ir aptaukošanās, paaugstināts vēnu trombozes risks, kāda blakusslimība vai viņas vienlaikus saņem vēl citas zāles. Ķirurģiska operācija var nebūt piemērota arī sievietēm, kuras vēlas saglabāt iespēju palikt stāvoklī.

Ieguvumu un riska samērs

CHMP norādīja, ka 5. smagu aknu bojājumu gadījums, par kuru tika ziņots saistībā ar ulipristāla acetātu 5 mg, iespējami/joti iespējami ir cēloniski saistīts ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu, un atzina, ka šis gadījums ir noticis, neraugoties uz ieviestajiem riska mazināšanas pasākumiem, un ka aknu bojājumu progresēšanu līdz aknu mazspējas attīstībai, kad nepieciešama aknu transplantācija, nevarēja novērst. Tomēr *CHMP* ņēma vērā to, ka ar ulipristāla acetātu 5 mg saistītu smagu aknu bojājumu, kuru dēļ nepieciešama aknu transplantācija, sastopamība atbilst piesardzīgiem nāves/aknu transplantācijas fona sastopamības rādītājiem.

CHMP arī apsvēra *Esmya* RAĪ priekšlikumu atsaukt pirmsoperācijas ārstēšanas indikāciju, lai mazinātu ulipristāla acetātu lietošanas rādītājus un tādējādi papildus samazinātu risku. Indikācija vienam pirmsoperācijas ārstēšanas kursam atspoguļo situāciju, kad operācija ir plānota, taču miomas izmēra samazināšanos un asins zuduma un anēmijas mazināšanos uzskata par klīniski nozīmīgu. Tomēr *CHMP* ņēma vērā to, ka daži eksperti, ar kuriem konsultējās šis pārskatīšanas kontekstā, norādīja, ka ulipristāla acetāta 5 mg nodrošinātais fibroīdu apjoma samazinājums netiek uzskatīts par ļoti lielu, tāpēc šo zāļu lietošana pirms operācijas būtiski neietekmē operācijas panākumus. *CHMP* arī ņēma vērā ekspertu uzsvērtu faktu, ka šai indikācijai pastāv alternatīvas pirmsoperācijas posmā. Pamatojoties uz iepriekš minēto un ņemot vērā ar ulipristāla acetātu 5 mg saistītu smagu aknu bojājumu risku, kas rada nepieciešamību pēc aknu transplantācijas, *CHMP* piekrita *PRAC*, ka ulipristāla acetātu 5 mg vairs nevajadzētu lietot vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai pirms ķirurģiskas operācijas, tāpēc šī indikācija ir jāsvītro.

CHMP arī norādīja uz *PRAC* viedokli, ka ulipristāla acetāta 5 mg ieguvumu un riska samērs, to lietojot vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošā ārstēšanā, ir nelabvēlīgs. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka ulipristāla acetāta 5 mg sniegtie ieguvumi intermitējošās ārstēšanas indikācijā joprojām ir svarīgi sieviešu apakšgrupai ar vidēji smagiem līdz smagiem dzemdes fibroīdu simptomiem, kad dzemdes fibroīdu embolizācija un/vai ķirurģiskās ārstēšanas iespējas nav piemērotas vai ir bijušas neseismīgas, jo šīm pacientēm alternatīvas ārstēšanas iespējas ir ļoti ierobežotas.

Eksperti, ar kuriem konsultējās *ad-hoc* ekspertu grupas (AHEG) sanāksmē, piekrita, ka, apsverot ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu intermitējošā ārstēšanā, ir ļoti svarīgi ņemt vērā riskus, kas saistīti ar alternatīvām ārstēšanas iespējām (tādām kā histerektomija un mazāk invazīvas alternatīvas ķirurģiskās ārstēšanas iespējas, piemēram, abdomināla miomektomija vai intraoperatīva pāreja uz histerektomiju). Jāņem vērā arī svarīgs apstāklis, ka ikvienai ķirurģiskās ārstēšanas iespējai ir kāds risks, proti, mirstības rādītājs pēc histerektomijas ir robežās no 1 pret 500 līdz 1 pret 3000, savukārt tādās nozīmīgas komplikācijas kā asiņošana un zarnu perforācija sastopamas 1 no 100 gadījumiem. Fibroīdu atkārtota rašanās pēc miomektomijas ir izplatīta, un var būt nepieciešama papildu ārstēšana (Amerikas Dzemdniecības speciālistu un ginekologu koledža (*American college of Obstetricians and gynaecologists*), 2008). Abdomināla miomektomija arī rada būtiskus riskus fertilitātei, ietverot 3–4 % risku intraoperatīvai pārejai uz histerektomiju, kā arī biežu intrauterīnās adhēzijas attīstīšanos pēc operācijas. Nozīmīgu komplikāciju rādītāji pēc embolizācijas ir līdzīgi kā pēc ķirurģiskās operācijas, bet embolizācija ir saistīta ar augstāku nelielu komplikāciju risku un vajadzību veikt papildu ķirurģisko iejaukšanos (parasti histerektomiju)².

Ekspertu grupa norādīja, ka ir svarīgi ņemt vērā arī pacientu grupu, kas nevēlas operāciju, piemēram, gados jaunākas pacientes, kurām atteikšanās no histerektomijas ļautu saglabāt iespēju palikt stāvoklī. Šajā sakarībā vairums ekspertu, ar kuriem konsultējās *ad-hoc* ekspertu grupas sanāksmē, uzsvēra, ka ulipristāla acetāts 5 mg ir nepieciešams kā vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošas ārstēšanas iespēja.

Tika ņemts vērā arī ekspertu uzsvērtais, ka ir svarīgi detalizēti analizēt riskus un rūpīgi izvērtēt katru individuālo gadījumu, pirms tiek pieņemts lēmums par ārstēšanu, un lēmumu pieņemšanā galvenā uzmanība jāpievērš pārrunām ar pacientēm. Sanāksmē klātesošais pacientu pārstāvis piekrita šim viedoklim, uzsverot, cik svarīga ir indivīda izvēle un informācijā balstīts lēmums, ņemot vērā visas pieejamās iespējas.

CHMP piekrita, ka lēmums par to, vai ķirurģiska ārstēšana, tostarp histerektomija, ir labākā iespēja, jāpieņem ārstējošā ārsta un pacientes līmenī informācijā balstītā lēmuma pieņemšanas procesā. CHMP arī uzskata, ka ar nosacījumu, ka gan veselības aprūpes speciālistiem, gan pacientēm tiek nodrošināta pietiekama informācija par ulipristāla acetāta 5 mg un citu pieejamo ārstēšanas iespēju sniegtajiem ieguvumiem un radītajiem riskiem, ulipristāla acetātam 5 mg vajadzētu palikt pieejamam vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošai ārstēšanai pieaugušām sievietēm, kurām nav iestājusies menopauze, kad dzemdes fibroīdu embolizācija un/vai ķirurģiskās ārstēšanas iespējas nav piemērotas vai ir bijušas nesekmīgas.

Lai vēl vairāk mazinātu riskus un veicinātu informētību par riskiem saistībā ar ulipristāla acetātu 5 mg, CHMP iesaka atjaunināt zāļu informāciju, tajā iekļaujot norādi, ka dažos aknu bojājumu gadījumos bija nepieciešama aknu transplantācija. CHMP arī ieteica atjaunināt izglītojošos materiālus gan zāļu parakstītājiem, gan pacientiem, lai uzlabotu informētību par smagu aknu bojājumu risku un uzsvērtu vajadzību konsultēt pacientes par pieejamo ārstēšanas iespēju riskiem un ieguvumiem, lai pacientes varētu pieņemt informācijā balstītu lēmumu.

Jauno ieteikto pasākumu kopsavilkums

Grozījumi zāļu informācijā

CHMP uzskatīja, ka jāveic grozījumi zāļu apraksta 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktā, lai mazinātu ar ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu saistītu smagu aknu bojājumu risku.

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

Indikāciju sašaurināja līdz vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu intermitējošai ārstēšanai pieaugušām sievietēm, kurām nav iestājusies menopauze, kad dzemdes fibroīdu embolizācija un/vai ķirurģiskās ārstēšanas iespējas nav piemērotas vai ir bijušas nesekmīgas. Indikācija lietošanai vienam pirmsoperācijas ārstēšanas kursam tika svītrotā, jo ulipristāla acetātu 5 mg vairs nevajadzētu lietot šajā indikācijā.

Tika izdarīti grozījumi arī zāļu informācijas sadaļā, kas attiecas uz brīdinājumiem un piesardzību lietošanā (4.4. apakšpunktā), un tika grozīts aknu mazspējas kā nevēlamās blakusparādības apraksts 4.8. apakšpunktā, lai atspoguļotu to, ka, lietojot ulipristāla acetātu 5 mg, ziņots par dažiem aknu bojājumu un aknu mazspējas gadījumiem, kad bija nepieciešama aknu transplantācija.

Attiecīgi tika atjaunināta lietošanas instrukcija.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jāizmanto riska pārvaldības sistēma, kas aprakstīta pārskatītajā riska pārvaldības plānā un ietver tālāk minētos grozījumus.

CHMP uzskatīja, ka esošajā ārstiem paredzētajā rokasgrāmatā par zāļu parakstīšanu jāveic grozījumi, lai atspoguļotu pārskatīto indikāciju, norādītu, ka, lietojot ulipristāla acetātu 5 mg, ziņots par dažiem aknu bojājumu un aknu mazspējas gadījumiem, kad bija nepieciešama aknu transplantācija, un uzsvērtu, ka aknu mazspējas biežums un pacientu riska faktori nav zināmi. Zāļu parakstītājiem arī jākonsultē pacientes par pieejamo ārstēšanas iespēju riskiem un ieguvumiem, lai viņas varētu pieņemt informācijā balstītu lēmumu.

Tika arī apsvērti grozījumi esošajā pacienta brīdinājuma kartītē, lai paskaidrotu, ka nedaudzos gadījumos bija nepieciešama aknu transplantācija.

Tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem un komunikācijas plāns

Komiteja pieņēma tiešā paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem (DHCP) formulējumu, lai informētu veselības aprūpes speciālistus (VAS) par šīs pārskatīšanas iznākumu, tostarp par ulipristāla acetāta indikācijas sašaurināšanu, lai sniegtu pamatinformāciju par smagu aknu bojājumu risku un ieteiktu VAS informēt pacientes par aknu bojājumu iespējamām pazīmēm un simptomiem, kā arī par visu pieejamo alternatīvo ārstēšanas iespēju riskiem un ieguvumiem, lai pacientes varētu pieņemt informācijā balstītu lēmumu. Komiteja arī vienojās par komunikācijas plānu.

CHMP atzinuma pamatojums un skaidrojums atšķirībām no PRAC ieteikuma

Tā kā:

- CHMP ņēma vērā PRAC ieteikumu par ulipristāla acetātu 5 mg un visus ulipristāla acetāta 5 mg reģistrācijas apliecību īpašnieku sniegtos datus;
- CHMP apsvēra to, ka cēloņsakarība starp ulipristāla acetāta 5 mg lietošanu un 5. smagu aknu bojājumu gadījumu, kad bija nepieciešama aknu transplantācija, tika novērtēta kā iespējama/ļoti iespējama, un atzina, ka nevarēja novērst aknu bojājumu progresēšanu līdz aknu mazspējai, kad nepieciešama aknu transplantācija, kaut arī tika ievēroti riska mazināšanas pasākumi, par kuriem vienojās iepriekšējā saskaņā ar 20. pantu veiktajā pārskatīšanas procedūrā;
- CHMP piekrita, ka smagu aknu bojājumu risks pārsniedz ieguvumus, ko sniedz ulipristāla acetāts kā viens ārstēšanas kurss vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu pirmsoperācijas ārstēšanai pieaugušām sievietēm reproduktīvajā vecumā, un atzina, ka šī indikācija tāpēc ir jāsvītrot, vienojoties ar RAĪ;

- tomēr *CHMP* uzskatīja, ka ulipristāla acetāta ieguvumu un riska samērs intermitējošās ārstēšanas indikācijā joprojām ir uzskatāms par labvēlīgu tikai tādu sieviešu apakšgrupā, kurām ir vidēji smagi līdz smagi dzemdes fibroīdu simptomi, nav iestājusies menopauze un dzemdes fibroīdu embolizācija un/vai ķirurģiskas ārstēšanas iespējas nav piemērotas vai ir bijušas nesekmīgas, ar nosacījumu, ka pacientes un zāļu parakstītājus pietiekami informē par riskiem, ietverot atbilstošu tekstu zāļu informācijā un izglītojošajos materiālos, lai nodrošinātu pienācīgi informācijā balstītu lēmumu pieņemšanu līdztekus riska mazināšanas pasākumiem, kuri jau ir ieviesti iepriekšējās pārskatīšanas procedūras iznākumā.

Tādējādi *CHMP* uzskata, ka ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā un ieviesti iepriekš aprakstītie papildu riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas ulipristāla acetātu 5 mg saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.