

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Octan uliprystalu 5 mg (Esmya) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach UE/EOG 23 lutego 2012 r. w ramach procedury scentralizowanej. Od 2019 r. leki generyczne z octanem uliprystalu 5 mg były dopuszczane do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi w kilku państwach UE w ramach procedur krajowych. Szacuje się, że w okresie po wprowadzeniu do obrotu do 29 lutego 2020 r. octan uliprystalu 5 mg zastosowano łącznie u 960 414 pacjentek.

Octan uliprystalu otrzymał początkowo dopuszczenie do obrotu w UE do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, przy ograniczeniu czasu trwania cyklu leczenia do 3 miesięcy ze względu na brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania w przypadku czasu stosowania przekraczającego 3 miesiące. Po zebraniu długoterminowych danych w 2015 r. zarejestrowano drugie wskazanie w celu umożliwienia wielokrotnego, okresowego podawania cykli leczenia kobietom, u których nie planowano zabiegu operacyjnego.

W maju 2018 r. PRAC zakończył ocenę stosunku korzyści do ryzyka dotyczącą produktu Esmya zgodnie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, rozpoczętą z powodu zgłoszenia trzech przypadków poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu. W czasie oceny zgłoszono kolejny przypadek dotyczący ostrej niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg. W wyniku przeprowadzonej oceny, uwzględnivszy wszystkie dostępne dane, PRAC zalecił działania pozwalające ograniczyć ryzyko wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, w tym ograniczenia dotyczące wskazań. W maju 2018 r. zalecenia PRAC zostały zaakceptowane przez CHMP. Obecnie w UE/EOG octan uliprystalu jest dopuszczony do stosowania w następujących wskazaniach:

- *pojedynczy cykl leczenia* w ramach leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym,
- leczenie okresowe umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które *nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego*.

W grudniu 2019 r. EMA otrzymała informację o nowym przypadku poważnego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu octanu uliprystalu prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu (był to łącznie piąty przypadek).

Poważny charakter zgłoszonego przypadku, związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a ostrą niewydolnością wątroby oraz wystąpienie takiego przypadku mimo wprowadzenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka uznano za wysoce niepokojące i uzasadniające dogłębną ocenę wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu oraz dalszą ocenę skuteczności wdrożonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W dniu 5 marca 2020 r. Komisja Europejska rozpoczęła procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do Agencji z wnioskiem o dokonanie oceny powyższych wątpliwości i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg oraz o wydanie opinii o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu pozwolenia na dopuszczenie octanu uliprystalu 5 mg do obrotu. Komisja Europejska zwróciła się też do Agencji o wydanie opinii na temat konieczności zastosowania środków tymczasowych.

W dniu 12 marca 2020 r., po weryfikacji dostępnych danych — a zwłaszcza danych o łącznie pięciu przypadkach poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu — PRAC zalecił, by tymczasowo zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych z octanem uliprystalu 5 mg do momentu podjęcia ostatecznej decyzji.

W dniu 3 września 2020 r. PRAC przyjął zalecenie wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianych produktów, które zostało rozpatrzone przez CHMP zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Skuteczność octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu objawów mięśniaków macicy została wykazana w momencie początkowego udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Esmya. Korzyści kliniczne z leczenia przedoperacyjnego można było uznawać za ograniczone, ponieważ leczenie sprowadzało się do jednego cyklu podawanego przed zabiegiem, przy czym dostępne są inne możliwości leczenia krótkoterminowego. Korzyści ze stosowania octanu uliprystalu uważa się za większe we wskazaniu do leczenia okresowego, tj. u pacjentek niekwalifikujących się do zabiegu, ponieważ w ich przypadku inne możliwości leczenia są ograniczone. Do zabiegu mogą nie kwalifikować się kobiety, u których z różnych przyczyn występuje ryzyko okołozabiegowe, np. pacjentki otyłe, z chorobami współistniejącymi, leczone określonymi lekami lub chcące zachować płodność. W związku z tym octan uliprystalu 5 mg może przynosić istotne klinicznie korzyści pacjentkom niekwalifikującym się do zabiegu, których jakość życia jest pogorszona przez objawy mięśniaków macicy, zwłaszcza obfite krwawienia.

Ryzyko wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby (DILI) związanego ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg dokładnie zanalizowano w ramach wcześniejszej oceny produktu Esmya na mocy art. 20. W jej wyniku jako działanie niepożądane leku wskazano niewydolność wątroby, a DILI określono mianem istotnego zidentyfikowanego ryzyka dotyczącego octanu uliprystalu, ograniczono oba zarejestrowane wskazania i wdrożono różne działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Ponadto zażądano, by podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya przeprowadził kilka badań, w tym badania dotyczące mechanizmu powstawania uszkodzenia wątroby na skutek stosowania octanu uliprystalu, aby móc jeszcze lepiej dookreślić ryzyko. Badania te nie pomogły jednak doprecyzować mechanizmu powstawania uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, a na podstawie dostępnych dowodów działanie hepatotoksyczne związane z octanem uliprystalu uznano za idiosynkratyczne, co utrudnia identyfikację pacjentek, u których ryzyko wystąpienia takiego działania może być podwyższone.

Od momentu poprzedniej oceny firma Gedeon Richter zauważyła, że nastąpił znaczny spadek (o ponad 50%) stosowania u pacjentek produktu Esmya. Od 1 marca 2018 r. do 29 lutego 2020 r. w ramach wyszukiwania standardowych terminów MedDRA (SMQ) zidentyfikowano 476 nowych przypadków zaburzeń wątroby (zdarzenia o charakterze ciężkim i innym niż ciężki); 97 z nich miało charakter ciężki, przy czym w siedmiu przypadkach dostępne informacje były (częściowo) wystarczające do oceny związku przyczynowo-skutkowego, a w jednym przypadku poważne uszkodzenie wątroby prowadziło do konieczności przeszczepienia tego narządu (był to łącznie piąty przypadek). W omawianym przypadku nie zidentyfikowano czynników zakłócających i wykluczono inne prawdopodobne etiologie. Dlatego związek przyczynowo-skutkowy między octanem uliprystalu a wystąpieniem ostrego zapalenia wątroby prowadzącego do niewydolności wątroby i konieczności przeszczepienia tego narządu oceniono jako prawdopodobny / wysoce prawdopodobny, tj. ze znacznie wyższym stopniem pewności.

Zauważono też, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu. Przypadek ten potwierdza więc, że zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby, ujęte w drukach informacyjnych po poprzedniej procedurze arbitrażowej, nie pozwoliły zapobiec poważnemu uszkodzeniu wątroby prowadzącemu do konieczności przeszczepienia tego narządu u wszystkich pacjentek.

W świetle przeprowadzonej oceny podmioty odpowiedzialne poproszono o omówienie konieczności i możliwości zastosowania kolejnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, obejmujących zmiany w drukach informacyjnych, aby dodatkowo ograniczyć ryzyko wystąpienia poważnych działań hepatotoksycznych, a także o zaproponowanie możliwości kontroli skuteczności takich działań.

Aby jeszcze bardziej zmniejszyć ryzyko, podmiot odpowiedzialny za oryginalny produkt leczniczy Esmya zaproponował wycofanie wskazania dotyczącego leczenia przedoperacyjnego, zaznaczając, że przedoperacyjnie możliwe jest krótkoterminowe zastosowanie agonisty GnRH. Jak stwierdzili niektórzy eksperci, z którymi konsultowano się w ramach wydawania omawianej opinii, ograniczenie wielkości mięśniaków na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg nie jest uznawane za znaczne, a więc zastosowanie tego produktu w okresie przedoperacyjnym nie ma dalekosiężnego wpływu na powodzenie zabiegu. Eksperci zauważyli również, że w przypadku tego wskazania na etapie przedoperacyjnym istnieją inne możliwości leczenia. W świetle powyższego, biorąc pod uwagę ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tej substancji w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy uznaje się za ujemny i w związku z tym wskazanie to należy usunąć.

W celu dalszego zmniejszenia ryzyka podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya zaproponował też w przypadku wskazania do leczenia okresowego ograniczenie populacji docelowej do pacjentek *niekwalifikujących się do histerektomii*. Pojawiły się jednak wątpliwości dotyczące definiowania takiej podgrupy pacjentek. Po dyskusji panelu ekspertów powołanego na potrzeby tej oceny stało się jasne, że proponowany opis (definicja) takiej podgrupy pacjentek jest bardzo szeroki (np. kobiety z wyraźnymi medycznymi przeciwwskazaniami do zabiegu, kobiety z niepowodzeniem innych rodzajów leczenia, kobiety chcące zachować płodność i kobiety, które nie zgadzają się na zabieg operacyjny). Zależnie od sposobu interpretacji w praktyce klinicznej określić „pacjentki, które nie zgadzają się na zabieg operacyjny” czy „pacjentki niekwalifikujące się do zabiegu/histerektomii” takie wskazanie może dotyczyć wielu pacjentek, dlatego ograniczenie wskazania do przypadków „niekwalifikowania się do zabiegu/histerektomii” jest słabym działaniem mającym na celu zminimalizowanie ryzyka. Eksperci zauważyli też, że obecnie nie są dostępne dane na temat innych korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg niż łagodzenie objawów, tj. korzyści związanych z możliwością uniknięcia zabiegu/histerektomii w dłuższej perspektywie.

Eksperci, z którymi konsultowano się w ramach oceny, zalecili, by korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem octanu uliprystalu były jasno omawiane pacjentkom — ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka uszkodzenia wątroby — oraz przedstawiane w kontekście korzyści i zagrożeń związanych z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. PRAC uwzględnił opinię ekspertów, że alternatywne sposoby leczenia operacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy nie są pozbawione ryzyka. PRAC stwierdził jednak, że obiektywne porównanie leczenia operacyjnego z farmakologicznym stanowi wyzwanie, ponieważ musiałoby uwzględnić, że każde leczenie cechuje się innym zestawem krótko- i długoterminowych oddziaływań na zdrowie, i powinno korzystnie być przeprowadzone na drodze badań porównawczych. Leczenie operacyjne może skutkować natychmiastowym wyleczeniem, ale w rzadkich przypadkach może wiązać się z występowaniem krótko- bądź długotrwałych następstw, podczas gdy leczenie farmakologiczne może łagodzić objawy, ale w rzadkich przypadkach prowadzić do poważnych zdarzeń niepożądanych. Gedeon Richter, podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya, przyjął też do wiadomości, że należy uwzględnić możliwość zapewnienia wszystkim pacjentkom równych szans w podjęciu odpowiednio świadomej decyzji, w tym dzięki właściwemu poinformowaniu ich przez lekarza prowadzącego o zagrożeniach związanych z różnymi możliwościami leczenia i ich konsekwencjami, a także o tym, że za pomocą dostępnych narzędzi i kanałów komunikacji można zidentyfikować wiele ograniczeń.

PRAC wyraził opinię, że proponowane zmiany dotyczące wskazań (tj. usunięcia wskazania do stosowania przedoperacyjnego i ograniczenia wskazania do stosowania okresowego do pacjentek *niekwalifikujących się do zabiegu/histerektomii*) mogą pozwolić dodatkowo ograniczyć liczbę pacjentek, u których stosuje się octan uliprystalu 5 mg. Podmiot odpowiedzialny za produkt Esmya potwierdził jednak, że grupa pacjentek, w przypadku której leczenie tym produktem jest odpowiednie, nie może być naukowo dobrze określona, co sprawia, że decyzja o zastosowaniu leczenia octanem uliprystalu 5 mg jest raczej subiektywna. Ponadto ze względu na idiosynkratyczny charakter zagrożenia i trudności w przewidywaniu jego wystąpienia (tj. przez zidentyfikowanie odpowiednich czynników ryzyka) PRAC uznał, że ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby nie byłoby znacznie zmniejszone u osób, u których wciąż byłaby stosowana ta substancja. Eksperci, z którymi się konsultowano, także nie mogli zidentyfikować populacji, w której ryzyko można przewidzieć, a więc zapobiec jego wystąpieniu. PRAC zauważył też ograniczenia wykonalności w zapewnianiu wszystkim pacjentkom dostępu do właściwych informacji w celu podjęcia świadomej decyzji i wyraził opinię, że niemożliwe jest w ramach zapobiegania ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby wdrożenie kolejnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. W świetle powyższego PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu okresowym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy jest ujemny.

Ze względu na idiosynkratyczny charakter ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, występowanie niewydolności wątroby mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, niezidentyfikowanie dodatkowych działań pozwalających zapobiec zagrożeniu i ograniczyć je w podpopulacji, w której stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg mógłby być dodatni, PRAC uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg przewyższa korzyści we wszystkich wskazaniach. Ponieważ żaden możliwy do spełnienia w przyszłości warunek nie pozwoliłby wykazać dodatniego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do omawianych produktów, PRAC zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie oceny danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC zapoznał się z dostępnymi mu informacjami na temat octanu uliprystalu 5 mg i ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, w tym z danymi przedstawionymi na piśmie i w trakcie wyjaśnień ustnych przez podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające octan uliprystalu 5 mg, a także z wynikami konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, powołaną na potrzeby tej procedury.
- PRAC zapoznał się ze wszystkimi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby zgłoszonymi u kobiet leczonych octanem uliprystalu 5 mg w ramach leczenia objawów mięśniaków macicy, w tym ze zgłoszonymi nowymi przypadkami poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu (łącznie pięć przypadku), które wystąpiły mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20. PRAC stwierdził, że istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby jest prawdopodobne / wysoce prawdopodobne. Zauważył też, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu.
- PRAC omówił kolejne zaproponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka i nie mógł zidentyfikować dodatkowych działań, które pozwoliłyby na skuteczne zmniejszenie zagrożenia do akceptowalnego poziomu. Ze względu na idiosynkratyczny charakter ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby PRAC uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg przewyższa korzyści w przypadku leczenia objawów mięśniaków macicy. Nie można zidentyfikować podgrupy pacjentek, u których korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg przewyższałyby ryzyko.
- Ponadto PRAC nie był w stanie określić żadnego warunku, którego spełnienie wykazałoby pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

W konsekwencji Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych z octanem uliprystalu 5 mg w leczeniu objawów mięśniaków macicy jest ujemny, i zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.

Szczegółowe wyjaśnienie CHMP dotyczące podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CHMP rozważył zalecenie PRAC oraz dodatkowe informacje przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, a także wyniki konsultacji z grupą ad hoc ekspertów, powołaną na potrzeby tej procedury. Na podstawie tych danych CHMP nie zgodził się z ogólnymi wnioskami PRAC ani podstawami jego zalecenia.

Obszary rozbieżności między zaleceniem PRAC a uzasadnieniem naukowym stanowiska CHMP

Kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania

Ryzyko wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby wskutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg oceniano w kontekście procedury dotyczącej produktu Esmya, prowadzonej na mocy art. 20 w 2018 r., a PRAC i CHMP stwierdziły, że ze stosowaniem produktu wiąże się ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby. Choć związek przyczynowo-skutkowy był wciąż niepewny, PRAC i CHMP stwierdziły występowanie bardzo poważnych skutków w odniesieniu do zgłoszonych przypadków uszkodzenia wątroby, a w przypadku produktu Esmya wdrożono liczne działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, w tym ograniczono wskazanie, wprowadzono przeciwwskazania do stosowania u pacjentek z towarzyszącym zaburzeniem wątroby, zalecono przeprowadzanie badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i w jego trakcie, a także zalecono przygotowanie materiałów edukacyjnych — wraz z kartą ostrzegawczą dla pacjentki dołączaną do każdego opakowania octanu uliprystalu 5 mg — aby właściwie poinformować pacjentki o możliwym ryzyku uszkodzenia wątroby. Ponieważ informacje o ryzyku w jasny sposób przekazano pacjentkom i pracownikom opieki zdrowotnej, oczekiwano, że jeśli wystąpi więcej przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby prowadzącego do uszkodzenia wątroby, to będą one zgłaszane.

Ocena skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka przeprowadzona w 2018 r. pokazała, że ograniczenie populacji na skutek ograniczenia dwóch wskazań spowodowało ogromny spadek liczby leczonych pacjentek — do wartości stanowiącej około 25–30% pacjentek leczonych przed rozpoczęciem procedury arbitrażowej zgodnie z art. 20 w 2018 r. CHMP zauważył, że odsetek zgłoszeń poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu, wynoszący 0,52/100 000 na podstawie wystąpienia u 4/765 000 pacjentek, u których zastosowano octan uliprystalu 5 mg przed wszczęciem omawianej procedury na mocy art. 20 i wynoszący 0,51/100 000 na podstawie wystąpienia u 1/194 614 pacjentek, u których stosowano octan uliprystalu 5 mg po zakończeniu tej procedury, nie uległ zmianie. Zauważono też, że taka zapadalność odpowiada konserwatywnej wartości podstawowej częstości występowania zgonu / przeszczepienia wątroby, wynoszącej 0,55/100 000 mieszkańców (Ibáñez, 2002¹

CHMP zwrócił także uwagę, że wyniki pochodzące od ograniczonej liczby pacjentek, a wskazujące na podwyższone parametry wątrobowe podczas stosowania octanu uliprystalu 5 mg, pokazywały poprawę lub normalizację takich podwyższonych parametrów w badaniach czynnościowych wątroby po przerwaniu leczenia uliprystalem. Choć dane te są ograniczone, sugerują, że wykonywanie badań czynnościowych wątroby jest użyteczne w zapobieganiu progresji uszkodzenia wątroby. CHMP potwierdził jednak, że piąty przypadek poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszony w grudniu 2019 r., ma prawdopodobny / wysoce prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg i wystąpił mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka oraz że

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.

nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu.

Kwestie związane ze skutecznością

- Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy

Na zakończenie (3-miesięcznego) cyklu leczenia odpowiednio 73,4% i 75,3% pacjentek w dwóch różnych badaniach fazy III zgłaszało brak miesiączki, a spadek mediany wielkości mięśniaków względem wartości wyjściowej wynosił odpowiednio 21,2% i 35,6%.

Zmniejszenie wielkości mięśniaka, ułatwiające przeprowadzenie zabiegu, a także ograniczenie utraty krwi i niedokrwistości, prowadzące do poprawy ogólnego stanu pacjentki, są uznawane za istotne klinicznie. Korzyści kliniczne z leczenia przedoperacyjnego uważa się jednak za ograniczone, ponadto dostępne są inne możliwości leczenia przedoperacyjnego, np. z zastosowaniem agonisty GnRH.

- Leczenie okresowe umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy

Na zakończenie 4. cyklu leczenia, co odpowiada okresowi około 2 lat leczenia (4 cykle po 3 miesiące, ponowne cykle leczenia rozpoczynane w pierwszym tygodniu drugiej menstruacji po zakończeniu uprzedniego cyklu leczenia), 69,6% pacjentek zgłaszało brak miesiączki, a w jednym badaniu fazy III spadek mediany wielkości mięśniaków względem wartości wyjściowej wynosił 71,8%.

Korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg uznano za większe we wskazaniu do leczenia okresowego, tj. u pacjentek, u których objawy mięśniaków macicy negatywnie wpływają na stan zdrowia i jakość życia, zwłaszcza u pacjentek, które mają obfite krwawienia, ale nie kwalifikują się do zabiegu, ponieważ w ich przypadku konieczne jest dłuższe leczenie, a inne, oczywiste możliwości leczenia farmakologicznego są ograniczone. Do zabiegu mogą nie kwalifikować się kobiety, u których z różnych przyczyn występuje ryzyko okołozabiegowe, np. pacjentki otyłe, z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej, z chorobami współistniejącymi lub leczone jednocześnie innymi lekami. Zabieg operacyjny może też być niewskazany u kobiet, które chcą zachować możliwość zajścia w ciążę.

Stosunek korzyści do ryzyka

CHMP zauważył, że piąty przypadek poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszony w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, ma prawdopodobny / wysoce prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg, i potwierdził, że przypadek ten wystąpił mimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka oraz że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu. CHMP zauważył jednak, że w przypadku octanu uliprystalu 5 mg częstość występowania poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu odpowiada konserwatywnej wartości podstawowej częstości występowania zgonu / przeszczepienia wątroby.

CHMP rozważył ponadto propozycję podmiotu odpowiedzialnego za produkt Esmya, dotyczącą wycofania wskazania do leczenia przedoperacyjnego w celu ograniczenia ekspozycji na octan uliprystalu i dalszej minimalizacji ryzyka. Wskazanie do stosowania w pojedynczym cyklu leczenia przedoperacyjnego dotyczy sytuacji, gdy zaplanowano zabieg, ale zmniejszenie wielkości mięśniaka, a także ograniczenie utraty krwi i niedokrwistości uważa się za znaczące klinicznie. CHMP zwrócił jednak uwagę, że niektórzy eksperci, z którymi konsultowano się w ramach wydawania omawianej opinii, stwierdzili, że ograniczenie wielkości mięśniaków na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg nie było uznawane za znaczne, a więc zastosowanie tego produktu w okresie przedoperacyjnym nie miało dalekosiężnego wpływu na powodzenie zabiegu. CHMP zauważył też, że eksperci podkreślali, iż w

przypadku tego wskazania na etapie przedoperacyjnym istnieją inne możliwości leczenia. W świetle powyższego, biorąc pod uwagę ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu na skutek stosowania octanu uliprystalu 5 mg, CHMP zgodził się z opinią PRAC, że octan uliprystalu 5 mg nie powinien być dalej stosowany w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy i w związku z tym wskazanie to należy usunąć.

CHMP zaobserwował, że według PRAC również stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu 5 mg w leczeniu okresowym umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy jest ujemny. CHMP wyraził jednak opinię, że korzyści ze stosowania octanu uliprystalu 5 mg we wskazaniu do leczenia okresowego pozostają istotne w podgrupie kobiet z umiarkowanymi albo ciężkimi objawami mięśniaków macicy, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem, ponieważ w przypadku takich pacjentek inne możliwości leczenia są bardzo ograniczone.

Eksperci, z którymi konsultowano się podczas spotkania grupy ad hoc ekspertów, zgodzili się, że jeśli rozważa się stosowanie octanu uliprystalu 5 mg jako leczenia okresowego, to bardzo ważne jest uwzględnienie ryzyka związanego z alternatywnymi możliwościami leczenia (histerektomią i innymi, mniej inwazyjnymi zabiegami, takimi jak miomektomia drogą brzuszną lub śródoperacyjna konwersja do histerektomii). Istotną kwestią, o której należy pamiętać, jest fakt, że każde leczenie operacyjne niesie własne ryzyko, np. współczynnik śmiertelności po histerektomii wynosi od 1 na 500 do 1 na 3000, podczas gdy poważne powikłania, takie jak krwawienie czy perforacja jelita, występują z częstością 1 na 100. Nawrót mięśniaków po miomektomii jest powszechny i może wymagać dodatkowego leczenia (Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów, 2008). Miomektomia drogą brzuszną wiąże się także ze znacznym ryzykiem dotyczącym płodności, w tym z 3–4-procentowym ryzykiem śródoperacyjnej konwersji do histerektomii i częstym pojawianiem się pooperacyjnych zrostów wewnątrzmacicznych. Częstość występowania poważnych powikłań po embolizacji jest podobna do częstości dotyczącej zabiegu operacyjnego, ale embolizacja wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia małych powikłań i konieczności wykonania kolejnego zabiegu operacyjnego (zwykle histerektomii)².

Grupa ekspertów wskazała, że istotne jest też rozważenie populacji pacjentek, które nie chcą się poddać zabiegowi, takich jak pacjentki w młodszym wieku, u których odmowa wykonania histerektomii pozwala zachować możliwość zajścia w ciążę. W tym kontekście większość ekspertów, z którymi konsultowano się w ramach spotkania grupy ad hoc ekspertów, podkreślała konieczność zachowania octanu uliprystalu 5 mg jako opcji leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Zauważono też, że eksperci podkreślili znaczenie szczegółowej analizy zagrożeń i dokładnej weryfikacji każdego odrębnego przypadku przed podjęciem jakiegokolwiek decyzji co do leczenia; w podejmowaniu decyzji główną rolę powinno odgrywać udzielanie pacjentkom odpowiednich porad. Opinię tę podzielili przedstawiciele pacjentek obecni na spotkaniu, podkreślając wagę możliwości wyboru i podjęcia świadomej decyzji przez pacjentki po zapoznaniu się ze wszystkimi dostępnymi opcjami.

CHMP zgodził się, że o tym, czy zabieg operacyjny (w tym histerektomia) jest najlepszą możliwością, powinni zdecydować lekarz prowadzący wraz z pacjentką, w ramach świadomej decyzji. CHMP wyraził też opinię, że w przypadku właściwego poinformowania pracowników opieki zdrowotnej i pacjentek o wszystkich korzyściach i ryzyku związanych z octanem uliprystalu 5 mg oraz innych dostępnych możliwościach leczenia octan uliprystalu 5 mg powinien być wciąż dostępny do leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku

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

przedmenopauzalnym, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem.

W celu dalszego zminimalizowania ryzyka i zapewnienia właściwego przekazywania informacji o zagrożeniu związanym ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg CHMP zalecił uzupełnienie druków informacyjnych o informacje na temat konieczności przeszczepienia wątroby w niektórych przypadkach uszkodzenia tego narządu. CHMP zalecił też aktualizację materiałów edukacyjnych zarówno dla lekarzy przepisujących, jak i dla pacjentek w celu zwiększenia świadomości ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz podkreślenia konieczności udzielania pacjentkom porad o ryzyku i korzyściach związanych z dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję.

Podsumowanie nowych zalecanych działań

Zmiany w drukach informacyjnych

CHMP uznał, że zmiany punktów 4.1, 4.4 i 4.8 ChPL są niezbędne do ograniczenia ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg.

Wskazania zostały ograniczone do leczenia okresowego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku przedmenopauzalnym, kiedy embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem. Wskazanie do pojedynczego cyklu leczenia przedoperacyjnego zostało usunięte, ponieważ octan uliprystalu 5 mg nie powinien być dalej stosowany w tym wskazaniu.

Dodatkowo zmieniono zapisy w punkcie dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności w drukach informacyjnych (punkt 4.4), a także opis działania niepożądanego (niewydolności wątroby) w punkcie 4.8, aby odzwierciedlić fakt, że w niektórych przypadkach uszkodzenia wątroby i niewydolności wątroby związanych ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg konieczne było przeszczepienie tego narządu.

Ulotka dla pacjenta zostaje stosownie zaktualizowana.

Dodatkowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka

Podmioty odpowiedzialne powinny wykorzystywać system zarządzania ryzykiem opisany w zaktualizowanym, uwzględniającym poniższe zmiany planie zarządzania ryzykiem.

CHMP uznał, że obecne wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania należy zaktualizować w celu oddania zmian we wskazaniach, faktu, że w niektórych przypadkach uszkodzenia wątroby i niewydolności wątroby związanych ze stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg konieczne było przeszczepienie tego narządu, oraz podkreślenia, że częstość występowania niewydolności wątroby i czynniki ryzyka u pacjentek są nieznane. Lekarze przepisujący powinni udzielić pacjentkom porad o ryzyku i korzyściach związanych z dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję.

Uznano też, że należy zmienić obecnie używaną kartę ostrzegawczą dla pacjentki w celu doprecyzowania, że w niewielu przypadkach konieczne było przeszczepienie wątroby.

Bezpośrednie pismo do pracowników opieki zdrowotnej i plan komunikacji

Komitet ustalił zapisy bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformowania ich o wynikach tej procedury, w tym o ograniczeniu wskazań do stosowania octanu uliprystalu, oraz w celu przekazania dodatkowych informacji o ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby i zalecenia pracownikom opieki zdrowotnej poinformowania pacjentek o potencjalnych objawach przedmiotowych i

podmiotowych uszkodzenia wątroby, a także o ryzyku i korzyściach związanych z wszystkimi dostępnymi możliwościami leczenia, aby mogły one podjąć świadomą decyzję. Komitet ustalił też plan komunikacji.

Podstawy wydania opinii przez CHMP i uzasadnienia różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP uwzględnił zalecenie PRAC dotyczące octanu uliprystalu 5 mg i wszystkie dane przekazane przez podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające octan uliprystalu 5 mg.
- CHMP zauważył istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem octanu uliprystalu 5 mg a wystąpieniem piątego przypadku poważnego uszkodzenia wątroby prowadzącego do konieczności przeszczepienia tego narządu i określił go jako prawdopodobny / wysoce prawdopodobny, a także potwierdził, że nie można zapobiec występującej w przebiegu niewydolności wątroby progresji prowadzącej do konieczności przeszczepienia tego narządu mimo zastosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, ustalonych w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 20.
- CHMP zgodził się, że ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby przewyższa korzyści ze stosowania octanu uliprystalu w pojedynczym cyklu leczenia przedoperacyjnego umiarkowanych albo ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, dlatego w porozumieniu z podmiotami odpowiedzialnymi wskazanie to należy usunąć.
- CHMP wyraził jednak opinię, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku octanu uliprystalu we wskazaniu do leczenia okresowego pozostaje dodatni tylko w podgrupie kobiet z umiarkowanymi albo ciężkimi objawami mięśniaków macicy, które są w wieku przedmenopauzalnym i u których embolizacja lub leczenie operacyjne mięśniaków nie są odpowiednie lub zakończyły się niepowodzeniem, pod warunkiem że informacje o ryzyku zostaną właściwie przekazane pacjentkom i lekarzom przepisującym dzięki zapisom w drukach informacyjnych i materiałach edukacyjnych, aby zapewnić podejmowanie świadomych decyzji o leczeniu — niezależnie od stosowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, które wdrożono już w wyniku poprzedniej procedury.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, opisanych powyżej.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu 5 mg.