

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY**

## Vedecké závery

Ulipristalacetát 5 mg (liek Esmya) bol 23. februára 2012 povolený vo všetkých krajinách EÚ/EHP prostredníctvom centralizovaného postupu. Od roku 2019 boli v niektorých krajinách EÚ prostredníctvom vnútroštátnych postupov povolené generické lieky obsahujúce ulipristalacetát 5 mg pod rôznymi obchodnými názvami. Vystavenie ulipristalacetátu 5 mg po uvedení na trh bolo odhadované na 960 414 pacientov s kumuláciou do 29. februára 2020.

Rozhodnutie o registrácii ulipristalacetátu v EÚ bolo pôvodne udelené na predoperačnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku s dĺžkou liečebného cyklu maximálne 3 mesiace z dôvodu absencie údajov o dlhodobej bezpečnosti pre obdobie dlhšie než 3 mesiace. Keď boli k dispozícii údaje o dlhodobej bezpečnosti, bola schválená druhá indikácia v roku 2015 s cieľom umožniť opakované intermitentné liečebné cykly u žien, u ktorých nie je plánovaný chirurgický zákrok.

Výbor PRAC dokončil v máji 2018 preskúmanie pomeru prínosu a rizika lieku Esmya na základe článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004, ktoré sa začalo na základe hlásenia troch prípadov vážneho poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene. Počas preskúmania bol ohlásený ďalší prípad týkajúci sa akútneho zlyhania pečene súvisiaceho s používaním ulipristalacetátu 5 mg. Na základe výsledkov preskúmania a s prihliadnutím na všetky dostupné údaje výbor PRAC odporučil súbor opatrení na minimalizáciu rizika závažného poškodenia pečene súvisiaceho s ulipristalacetátom 5 mg vrátane obmedzení indikácií. Odporúčania výboru PRAC schválil výbor CHMP v máji 2018. Ulipristalacetát je v súčasnosti povolený v EÚ/EHP pre tieto indikácie:

- *jeden liečebný cyklus* predoperačnej liečby stredne závažných až závažných myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku,
- intermitentná liečba stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku, u ktorých *nie je vhodný chirurgický zákrok*.

EMA bola v decembri 2019 informovaná o novom prípade vážneho poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene po vystavení ulipristalacetátu (celkovo 5. prípad).

Závažnosť ohláseného prípadu, príčinný vzťah medzi ulipristalacetátom 5 mg a akútnym zlyhaním pečene a jeho výskyt napriek dodržiavaniu zavedených opatrení na minimalizáciu rizika sa považovali za hlavné výhrady opodstatňujúce hĺbkové prešetrenie vplyvu na pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu a ďalšie zváženie účinnosti zavedených opatrení na minimalizáciu rizika.

Európska komisia (EK) začala 5. marca 2020 postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadala agentúru, aby posúdila uvedené výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu 5 mg a aby vydala stanovisko, či sa má rozhodnutie o registrácii pre ulipristalacetát 5 mg zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. EK okrem toho požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú potrebné dočasné opatrenia.

Výbor PRAC po preskúmaní dostupných údajov a najmä 5. kumulatívneho prípadu vážneho poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene odporučil 12. marca 2020 pozastavenie platnosti registrácie liekov obsahujúcich ulipristalacetát 5 mg ako dočasné opatrenie, kým nebude prijaté konečné rozhodnutie.

Výbor PRAC prijal 3. septembra 2020 odporúčanie na zrušenie rozhodnutia o registrácii pre dotknuté lieky, ktoré posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

## Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Účinnosť ulipristalacetátu 5 mg pri liečbe symptómov myómov maternice sa preukázala v čase pôvodného rozhodnutia o registrácii lieku Esmya. Klinické prínosy predoperačnej liečby by sa mohli považovať za limitované, keďže je obmedzená na jeden liečebný cyklus pred chirurgickým zákrokom a keďže existujú iné alternatívy krátkodobej liečby. Prínosy ulipristalacetátu sa považujú za najväčšie pri indikácii intermitentnej liečby, t. j. pre pacientky, u ktorých nie je vhodný chirurgický zákrok, keďže pre tieto pacientky sú len obmedzené liečebné alternatívy. Medzi pacientky, u ktorých nie je vhodný chirurgický zákrok, môžu patriť ženy, ktoré môžu byť z rôznych príčin rizikové pre chirurgický zákrok, napríklad sú obézne, trpia aj ďalšími chorobami, sú liečené určitými druhmi liečby alebo si chcú zachovať plodnosť. Ulipristalacetát 5 mg teda môže poskytnúť klinicky relevantné prínosy ženám, u ktorých nie je vhodný chirurgický zákrok, ktorých zdravie a kvalita života sú postihnuté symptómami myómov maternice, najmä silným krvácaním.

Riziko liekového poškodenia pečene (DILI) v súvislosti s užívaním ulipristalacetátu 5 mg bolo dôkladne preskúmané v predchádzajúcom preskúmaní lieku Esmya podľa článku 20. Výsledkom tohto preskúmania bolo posúdenie „zlyhania pečene“ za nežiaducu reakciu lieku a DILI za dôležité identifikované riziko pre ulipristalacetát, obmedzenie oboch schválených indikácií a zavedenie niektorých opatrení na minimalizáciu rizika. Navyše sa od MAH (držiteľa rozhodnutia o registrácii) lieku Esmya požadovalo vykonať niekoľko štúdií o mechanizme poškodenia pečene súvisiaceho s ulipristalacetátom na účely ďalšej charakterizácie rizika. Tieto štúdie však neprispeli k ďalšiemu vysvetleniu mechanizmu poškodenia pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg a na základe dostupných dôkazov sa hepatotoxicita súvisiaca s ulipristalacetátom považuje za idiosynkratickú, čo sťažuje identifikáciu citlivých pacientiek, ktoré sú vystavené väčšiemu riziku.

Spoločnosť Gedeon Richter konštatovala, že od predchádzajúceho preskúmania lieku sa zaznamenal výrazný pokles vystavenia pacientov lieku Esmya (viac ako 50 %). Od 1. marca 2018 do 29. februára 2020 bolo ohlásených 476 nových prípadov poruchy funkcie pečene podľa SMQ (štandardizovaných otázok MedDRA) (závažných a nezávažných udalostí), z ktorých 97 prípadov bolo závažných so 7 prípadmi obsahujúcimi dostatočné/častočne dostatočné informácie o posúdení príčinných súvislostí vrátane jedného prípadu závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene (5. kumulatívny prípad). V tomto prípade neboli identifikované žiadne mätúce faktory a boli vylúčené ostatné možné etiológie, a preto bola príčinná súvislosť medzi ulipristalacetátom a akútnou hepatitídou vedúcou k akútnemu zlyhaniu pečene a transplantácii pečene posúdená ako pravdepodobná/vysoko pravdepodobná, t. j. so značne vyššou mierou istoty.

Takisto sa zistilo, že nie je možné zabrániť progresii vývoja zlyhania pečene vedúceho k transplantácii pečene. Tento prípad preto potvrdzuje skutočnosť, že odporúčania pre monitorovanie pečene, ako sú zahrnuté v informáciách o lieku na doplnenie predchádzajúceho postúpenia veci, nedokázali zabrániť závažnému poškodeniu pečene vedúcemu k transplantácii pečene u všetkých pacientok.

V kontexte tohto preskúmania boli MAH požiadaní, aby prediskutovali potrebu a uskutočniteľnosť ďalších opatrení na minimalizáciu rizika v záujme ďalšieho zmiernenia rizika závažnej toxicity pečene vrátane zmien v informáciách o lieku, ako aj návrhov na monitorovanie ich účinnosti.

V záujme minimalizácie rizika navrhol MAH pôvodného lieku Esmya stiahnuť indikáciu pre predoperačnú liečbu, pričom poukázal na to, že predoperačná liečba sa dá nahradiť použitím agonistu GnRH na krátkodobé užívanie. Niektorí odborníci konzultovaní v kontexte tohto preskúmania zdôraznili, že redukcia veľkosti myómov ulipristalacetátom 5 mg sa nepovažuje za veľmi vysokú, a preto užívanie tohto lieku pri predoperačnej starostlivosti nemá podstatný vplyv na úspech chirurgického zákroku. Väčšina odborníkov tiež uviedla, že existujú alternatívy pre túto indikáciu v predoperačnej fáze. Vzhľadom na vyššie uvedené a na riziko závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene v dôsledku užívania ulipristalacetátu 5 mg sa pomer prínosu a rizika

ulipristalacetátu 5 mg v predoperačnej liečbe stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice považuje za nepriaznivé pre túto indikáciu, a túto indikáciu preto treba odstrániť.

V záujme ďalšej minimalizácie rizika MAH lieku Esmya tiež navrhol obmedzenie cieľovej populácie pre intermitentnú indikáciu u pacientok, u ktorých *nie je vhodná hysterektómia*. Vyskytli sa však výhrady týkajúce sa vymedzenia tejto podskupiny pacientok. Z diskusií odbornej skupiny zvolanej v kontexte tohto preskúmania bolo zjavné, že navrhnutý opis/vymedzenie tejto podskupiny pacientiek sa zdá byť veľmi široký (napr. ženy so zjavnými zdravotnými kontraindikáciami pre chirurgický zákrok, ženy, u ktorých zlyhali iné možnosti liečby, ženy, ktoré si chcú zachovať plodnosť, a ženy, ktoré nie sú ochotné podstúpiť chirurgický zákrok). V závislosti od interpretácie „pacientok, ktoré nie sú ochotné podstúpiť chirurgický zákrok“ alebo „pacientok, u ktorých nie je vhodný chirurgický zákrok/hysterektómia“, v klinickej praxi sa táto indikácia môže uplatňovať na množstvo pacientok, čo znižuje účinnosť obmedzenia indikácie na „nie je vhodný chirurgický zákrok/hysterektómia“ ako opatrenia na minimalizáciu rizika. Odborníci tiež uznali, že údaje o prínosoch ulipristalacetátu 5 mg okrem zmiernenia symptómov, t. j. o zabránení chirurgickému zákroku/hysterektómii z dlhodobého hľadiska v súčasnosti chýbajú.

Konzultovaní odborníci počas preskúmania odporučili, aby prínosy a riziká ulipristalacetátu boli dostatočne oznámené pacientkam – predovšetkým riziko poškodenia pečene – a zdôraznil sa význam týchto prínosov a rizík v kontexte prínosov a rizík všetkých ostatných dostupných možností. Výbor PRAC zvažil pripomienky odborníkov, že alternatívy chirurgickej liečby na liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice nie sú bez rizika. Výbor PRAC však usúdil, že nestranné porovnanie chirurgickej a farmakologickej liečby je náročné, keďže musí zahŕňať rôzne typy krátkodobých a dlhodobých výsledkov liečby na zdravie, a to najmä na základe porovnávacích štúdií. Chirurgická liečba môže viesť k okamžitému vyliečeniu, ale v zriedkavých prípadoch môže priniesť riziko krátkodobých alebo dlhodobých následkov, zatiaľ čo farmakologická liečba vedie najmä k zmierneniu symptómov, ale v zriedkavých prípadoch môže mať za následok vážne nežiaduce udalosti. Spoločnosť Gedeon Richter ako držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku Esmya tiež uznala, že treba zväziť možnosť zabezpečenia rovnakej príležitosti pre všetky pacientky, aby vedeli prijať primerane informované rozhodnutie vrátane náležitých informácií od ošetrojúceho lekára týkajúcich sa rizík možnosti liečby a ich relevantných následkov, a že aby na základe vhodných nástrojov a komunikačných kanálov bolo možné identifikovať významné obmedzenia.

Výbor PRAC zastával názor, že navrhované zmeny indikácií (t. j. odstránenie predoperačnej indikácie a obmedzenie intermitentnej indikácie na *nie je vhodný chirurgický zákrok/hysterektómia*) môžu ďalej znížiť počet pacientok vystavených ulipristalacetátu 5 mg. Ako však uznal držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku Esmya, skupina pacientok, u ktorých je liečba vhodná, nemôže byť vedecky riadne vymedzená, v dôsledku čoho je rozhodnutie o liečbe s ulipristalacetátom 5 mg skôr subjektívne. Navyše vzhľadom na idiosynkratický charakter rizika a náročnosť predvídať jeho výskyt (napr. identifikovaním relevantných rizikových faktorov) výbor PRAC usúdil, že riziko závažného poškodenia pečene nebude dostatočne znížené u tých, ktorí budú naďalej vystavení lieku. Konzultovaní odborníci tiež nedokázali identifikovať populáciu, u ktorej by sa mohlo riziko predvídať, a tým pádom mu predchádzať. Výbor PRAC upozornil aj na obmedzenie možnosti zaistiť dostupnosť primeraných informácií všetkým pacientkam na účely informovaného rozhodnutia a domnieval sa, že nie je možné vykonávať ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré by zabránili riziku závažného poškodenia pečene. Vzhľadom na vyššie uvedené výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu 5 mg je nepriaznivý pri intermitentnej liečbe stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice.

Vzhľadom na závažnosť a idiosynkratický charakter rizika závažného poškodenia pečene, výskyt zlyhania pečene napriek vykonávaným opatreniam na minimalizáciu rizika a na základe toho, že nebolo možné identifikovať ďalšie opatrenia na predchádzanie a zníženie rizika ani podskupinu, v ktorej by mohol byť pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu 5 mg kladný, výbor PRAC dospel k záveru, že toto riziko prevyšuje prínosy ulipristalacetátu 5 mg pri všetkých indikáciách. Keďže

neexistuje žiadna podmienka, ktorej splnenie v budúcnosti by preukázalo kladný pomer prínosu a rizika pre tieto lieky, výbor PRAC odporučil zrušenie rozhodnutí o registrácii pre lieky obsahujúce ulipristalacetát 5 mg.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z hodnotenia údajov v rámci farmakovigilančných činností pre lieky obsahujúce ulipristalacetát 5 mg,
- výbor PRAC preskúmal dostupné informácie o ulipristalacetáte 5 mg a riziku závažného poškodenia pečene vrátane údajov poskytnutých držiteľmi rozhodnutia o registrácii ulipristalacetátu 5 mg písomne a v ústnych vysvetleniach a výsledku konzultácie s odbornou skupinou ad hoc zvolanou v kontexte tohto postupu,
- výbor PRAC preskúmal všetky ohlásené prípady závažného poškodenia pečene u žien liečených s ulipristalacetátom 5 mg na liečbu symptómov myómov maternice vrátane ohláseného nového prípadu závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene (celkovo 5. prípad), hoci boli dodržiavané opatrenia na minimalizáciu rizika dohodnuté na základe výsledku predchádzajúceho postúpenia veci podľa článku 20, výbor PRAC dospel k záveru, že príčinná súvislosť ulipristalacetátu 5 mg so závažným poškodením pečene je pravdepodobná/vysoko pravdepodobná, a konštatoval, že nie je možné zabrániť progresii vo vývoji zlyhania pečene vedúceho k transplantácii pečene,
- výbor PRAC prediskutoval ďalšie návrhy na minimalizáciu rizika a nedokázal identifikovať žiadne ďalšie opatrenia, ktoré by zaistili účinnú minimalizáciu rizika na prijateľnú úroveň, vzhľadom na závažnosť a idiosynkratický charakter rizika dospel výbor PRAC k záveru, že riziko prevyšuje prínosy ulipristalacetátu 5 mg pri liečbe symptómov myómov maternice, nebolo možné identifikovať žiadnu podskupinu pacientov, u ktorých by prínosy ulipristalacetátu 5 mg prevyšovali nad rizikami,
- výbor PRAC okrem toho nedokázal identifikovať žiadnu podmienku, pri splnení ktorej by sa preukázal kladný pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ulipristalacetát 5 mg.

V dôsledku toho sa výbor domnieva, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ulipristalacetát 5 mg na liečbu symptómov myómov maternice nie je priaznivý, a odporúča v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES zrušenie rozhodnutia o registrácii pre lieky obsahujúce ulipristalacetát 5 mg.

## **Podrobné vysvetlenie výboru CHMP vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC**

Výbor CHMP zväzil odporúčanie výboru PRAC a dodatočné informácie poskytnuté zo strany držiteľa rozhodnutia o registrácii, ako aj výsledok konzultácie s odbornou skupinou ad hoc zvolanou v kontexte tohto postupu. Na základe týchto údajov výbor CHMP nesúhlasil s celkovými závermi výboru PRAC a odôvodneniami odporúčania.

### ***Rozdiely v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC a vedeckým odôvodnením stanoviska výboru CHMP***

#### Aspekty bezpečnosti

Riziko závažného poškodenia pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg bolo posúdené v kontexte preskúmania lieku Esmya podľa článku 20 v roku 2018 a výbor PRAC aj výbor CHMP dospeli k záveru, že liek môže priniesť riziko závažného poškodenia pečene. Hoci pretrvávali nejasnosti týkajúce sa príčinnosti, výbory PRAC a CHMP uznali veľmi závažný výsledok ohlásených prípadov poškodenia pečene a pre liek Esmya bol zavedený rad opatrení na minimalizáciu rizika vrátane obmedzenia indikácie, zavedenia kontraindikácie u pacientok s relevantným ochorením pečene, odporúčania na vykonanie testov funkcie pečene pred liečbou a počas liečby, zavedenia vzdelávacích materiálov vrátane kartičky pre pacientku v každom balení ulipristalacetátu 5 mg, aby bola primerane informovaná o možných rizikách poškodenia pečene. Na základe jasného informovania pacientok a zdravotníckych pracovníkov o riziku sa očakávalo, že ak sa objaví viac prípadov závažného poškodenia pečene, tieto prípady sa ohlásia.

Hodnotenie účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika prijatých v roku 2018 naznačilo, že obmedzenie populácie zamedzením dvoch indikácií viedlo v roku 2018 k veľkému zníženiu počtu pacientok na asi 25 – 30 % z podielu pacientok pred postúpením vecí podľa článku 20. Výbor CHMP konštatoval, že ohlásená miera závažných poškodení pečene vedúcich k transplantácii pečene v počte 0,52/100 000 na základe 4/765 000 pacientok vystavených ulipristalacetátu 5 mg pred predchádzajúcim postupom podľa článku 20 a 0,51/100 000 na základe 1/194 614 pacientok vystavených ulipristalacetátu zostala od predchádzajúceho postupu podľa článku 20 rovnaká. Zistilo sa tiež, že tieto incidencie sú v súlade s konzervatívnou incidenciou úmrtí/transplantácie pečene v počte 0,55 prípadov na 100 000 obyvateľov, ako opísal Ibañez v roku 2002<sup>1</sup>.

Výbor CHMP tiež konštatoval, že výsledky obmedzeného počtu pacientok so zvýšenými výsledkami testu funkcie pečene počas užívania ulipristalacetátu 5 mg preukázali zlepšenie alebo normalizáciu zvýšených hodnôt testu funkcie pečene (LFT) po prerušení užívania ulipristalu. Hoci sú tieto údaje obmedzené, naznačujú, že vykonanie testov funkcie pečene je užitočné pri prevencii progresie poškodenia pečene. Výbor CHMP však uznal, že 5. prípad závažného poškodenia pečene ohlásený v decembri 2019 má pravdepodobný/vysoko pravdepodobný príčinný vzťah s ulipristalacetátom 5 mg a že tento prípad sa objavil napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizika a že sa nedalo zabrániť progresii vývoja zlyhania pečene vedúceho k transplantácii pečene.

#### Aspekty účinnosti

- Predoperačná liečba stredne závažných až závažných symptómov myómov matrice

Na konci jedného liečebného cyklu (3 mesiace) 73,4 % a 75,3 % pacientok v dvoch rôznych štúdiách fázy III ohlásilo amenoreu a priemerná veľkosť myómu sa zmenšila v porovnaní s počiatočnou hodnotou o 21,2 % a 35,6 %.

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

Redukcia veľkosti myómu, ktorá môže zjednodušiť chirurgický zákrok, ako aj zníženie straty krvi a anémie, ktoré zlepši celkové zdravie pacientky, sú považované za klinicky relevantné. Klinické prínosy predoperačnej liečby sa však považujú za obmedzené, pričom existuje iná alternatíva krátkodobej predoperačnej liečby, napr. agonista GnRH.

- Intermitentná liečba stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice

Na konci štvrtého liečebného cyklu, ktorý zodpovedal približne dvom rokom liečby (4 cykly po 3 mesiacoch s cyklami opätovnej liečby začínajúcimi v prvom týždni druhej menštruácie po ukončení predchádzajúceho cyklu liečby), 69,6 % pacientok ohlásilo amenoreu a priemerná redukcia veľkosti myómu od počiatkovej hodnoty bola 71,8 % v jednej štúdii fázy III.

Prínosy ulipristalacetátu 5 mg sa považujú za najväčšie pri indikácii intermitentnej liečby, t. j. pre pacientky, ktorých zdravie a kvalita života sú postihnuté symptómami myómov maternice, najmä silným krvácaním, ale ktoré nie sú vhodné pre chirurgický zákrok, keďže pre tieto pacientky, u ktorých sa vyžaduje dlhšia liečba, neexistujú iné alternatívy farmakologickej liečby. Tie pacientky, ktoré nie sú vhodné na chirurgický zákrok, môžu zahŕňať ženy, ktoré z rôznych dôvodov predstavujú riziko pre chirurgický zákrok, ako sú obézne ženy, ženy so zvýšeným rizikom žilovej trombózy, so súbežným ochorením alebo ženy, ktoré dostávajú súbežné liečby. Chirurgický zákrok nemusí byť tiež vhodný pre ženy, ktoré si chcú zachovať možnosť otehotnieť.

#### Pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP konštatoval, že 5. prípad závažného poškodenia pečene ohlásený v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg má pravdepodobný/vysoko pravdepodobný príčinný vzťah s ulipristalacetátom 5 mg, a uznal, že sa tento prípad objavil napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizika a že sa nedalo zabrániť progresii vývoja zlyhania pečene vedúceho k transplantácii pečene. Výbor CHMP však konštatoval, že incidencia závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg je v súlade s konzervatívnou incidenciou úmrtí/transplantácií pečene.

Výbor CHMP ďalej zvážil návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku Esmya stiahnuť indikáciu predoperačnej liečby s cieľom obmedziť vystavenie ulipristalacetátu, a tým ďalej minimalizovať riziko. Indikácia jedného cyklu predoperačnej liečby zohľadňuje situáciu, kedy sa plánuje chirurgický zákrok, aj keď zmenšenie myómov, zníženie straty krvi a zlepšenie anémie sa považujú za klinicky významné. Výbor CHMP však konštatoval, že niektorí odborníci konzultovaní v kontexte tohto preskúmania zdôraznili, že redukcia veľkosti myómov ulipristalacetátom 5 mg sa nepovažuje za veľmi vysokú, a preto užívanie tohto lieku pri predoperačnej starostlivosti nemá podstatný vplyv na úspech chirurgického zákroku. Výbor CHMP tiež uviedol, že odborníci zdôraznili, že existujú alternatívy pre túto indikáciu v predoperačnej fáze. Vzhľadom na vyššie uvedené a s prihliadnutím na riziko závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg sa výbor CHMP dohodol s výborom PRAC, že ulipristalacetát 5 mg sa už nebude používať ako predoperačná liečba stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice, a preto treba túto indikáciu odstrániť.

Výbor CHMP uviedol, že výbor PRAC tiež zastáva názor, že pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu 5 mg je nepriaznivý pri intermitentnej liečbe stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice. Výbor CHMP však zastával názor, že prínosy ulipristalacetátu 5 mg v indikácii intermitentnej liečby zostávajú relevantné pre podskupinu žien so stredne závažnými až závažnými symptómami myómov maternice, keď možnosti embolizácie myómov a/ani chirurgického zákroku nie sú vhodné alebo úspešné, keďže pre tieto pacientky existuje len veľmi obmedzené množstvo alternatív liečby.

Odborníci konzultovaní počas stretnutia odbornej skupiny ad hoc (AHEG) sa zhodli na tom, že keď sa ulipristalacetát 5 mg vezme do úvahy ako intermitentná liečba, je veľmi dôležité prihliadať na riziká súvisiace s alternatívnymi možnosťami (hysterektómia a menej invazívne alternatívne chirurgické zákroky, ako je abdominálna myomektómia alebo intraoperačná konverzia hysterektómie). Dôležitý aspekt, ktorý treba zohľadniť, je skutočnosť, že každá možnosť chirurgického zákroku má svoje riziká, t. j. miera mortality po hysterektómii sa pohybuje od 1 z 500 do 1 z 3 000, zatiaľ čo hlavné komplikácie, ako je krvácanie alebo perforácia čreva, sa pohybujú v rozsahu 1 zo 100. Opätovný výskyt myómov po myomektómii je bežný, a môže byť preto potrebná ďalšia liečba (Americké kolégium pôrodníc a gynekológov 2008). Abdominálna myomektómia vyvoláva aj značné riziká vzhľadom na plodnosť vrátane 3 až 4 % rizika intraoperačnej konverzie hysterektómie a častého rozvoja postoperačných vnútromaternicových zrastov. Miera vážnych komplikácií po embolizácii je podobná ako po chirurgickom zákroku, avšak embolizácia je spojená s vyšším rizikom menších komplikácií a potrebou ďalšieho chirurgického zákroku (obvykle hysterektómie)<sup>2</sup>.

Odborná skupina naznačila, že je potrebné zvážiť aj populáciu pacientok, ktoré nechcú podstúpiť chirurgický zákrok, ako sú mladšie pacientky, u ktorých by odmietnutie hysterektómie znamenalo zachovanie možnosti otehotnieť. V tomto kontexte väčšina odborníkov konzultovaných v rámci stretnutia odbornej skupiny ad hoc zdôraznila, že je potrebné použiť ulipristalacetát 5 mg ako možnosť pre intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice.

Konštatovalo sa tiež, že odborníci zdôraznili význam podrobnej analýzy rizík a dôkladného preskúmania jednotlivých prípadov pred prijatím rozhodnutia o liečbe a že poskytovanie informácií pacientkam by malo byť prioritou pri rozhodovaní. Zástupca pacientok prítomný na stretnutí súhlasil s týmto stanoviskom a zdôraznil dôležitosť výberu a informovaného rozhodnutia jednotlivcov pri zohľadnení všetkých dostupných možností.

Výbor CHMP súhlasil, že rozhodnutie o tom, či je chirurgický zákrok vrátane hysterektómie najlepším riešením, má byť na úrovni ošetrojúceho lekára a pacienta za podmienky informovaného rozhodovania. Výbor CHMP zastával tiež názor, že za predpokladu, že sú prínosy a riziká ulipristalacetátu 5 mg a ostatných dostupných možností liečby dostatočne oznámené zdravotníckym pracovníkom aj pacientkam, ulipristalacetát 5 mg má zostať dostupný pre intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien pred menopauzou, ak možnosti embolizácie myómov maternice a/alebo chirurgického zákroku nie sú vhodné alebo úspešné.

Na ďalšiu minimalizáciu rizík a zlepšenie komunikácie o rizikách súvisiacich s ulipristalacetátom 5 mg výbor CHMP odporučil, aby informácie o lieku boli aktualizované s cieľom zohľadniť skutočnosť, že v niektorých prípadoch poškodenia pečene bola potrebná transplantácia pečene. Výbor CHMP tiež odporučil aktualizáciu vzdelávacích materiálov pre predpisujúce osoby aj pacientov na zvýšenie povedomia o riziku závažného poškodenia pečene a zdôraznenie potreby informovať pacientky o riziku a prínose dostupných možností liečby, aby mali možnosť prijať informované rozhodnutie.

### ***Súhrn nových odporúčaných opatrení***

#### *Zmeny v informáciách o lieku*

Výbor CHMP usúdil, že zmeny v častiach 4.1, 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú nevyhnutné na minimalizáciu rizika závažného poškodenia pečene súvisiaceho s používaním ulipristalacetátu 5 mg.

Indikácia bola obmedzená na intermitentnú liečbu stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien pred menopauzou, ak možnosti embolizácie myómov maternice

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



a/alebo chirurgického zákroku nie sú vhodné alebo úspešné. Indikácia jedného liečebného cyklu predoperačnej liečby bola vymazaná, keďže ulipristalacetát 5 mg sa už nebude používať pre túto indikáciu.

Navyše časť Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (časť 4.4), ako aj opis nežiaducej reakcie zlyhania pečene v časti 4.8 boli zmenené, aby zohľadnili skutočnosť, že v niektorých ohlásených prípadoch poškodenia pečene a zlyhania pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg bola potrebná transplantácia pečene.

Písomná informácia pre používateľa bola zmenená zodpovedajúcim spôsobom.

#### *Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika*

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má prevádzkovať systém riadenia rizík opísaný v revidovanom pláne riadenia rizík s týmito zmenami.

Výbor CHMP usúdil, že existujúce usmernenie k predpisovaniu liekov pre lekárov treba zmeniť s cieľom zohľadniť revidovanú indikáciu a skutočnosť, že niektoré ohlásené prípady poškodenia pečene a zlyhania pečene v súvislosti s ulipristalacetátom 5 mg vyžadovali transplantáciu pečene, a zdôrazniť, že frekvencia zlyhania pečene a rizikové faktory pre pacientky nie sú známe. Predpisujúce osoby majú tiež informovať pacientky o riziku a prínosoch dostupných možností liečby, aby mali možnosť prijať informované rozhodnutie.

Usúdilo sa tiež, že je potrebné zmeniť existujúcu pohotovostnú kartičku pre pacienta s cieľom objasniť, že v malom množstve prípadov bola nutná transplantácia pečene.

#### *Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi a komunikačný plán*

Výbor prijal znenie priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov (HCP) o výsledkoch tohto preskúmania vrátane obmedzenej indikácie pre ulipristalacetát, poskytnúť východiskové informácie o riziku závažného poškodenia pečene a odporučiť HCP, aby informovali pacientky o možných znakoch a symptómoch poškodenia pečene, ako aj o riziku a prínosoch všetkých dostupných alternatív, aby mali možnosť prijať informované rozhodnutie. Výbor tiež odsúhlasil komunikačný plán.

#### ***Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP a rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC***

Keďže

- výbor CHMP vzal do úvahy odporúčanie výboru PRAC o ulipristalacetáte 5 mg a všetky údaje, ktoré poskytli držiteľia rozhodnutia o registrácii pre ulipristalacetát 5 mg,
- výbor CHMP konštatoval, že príčinná súvislosť ulipristalacetátu 5 mg s 5. prípadom závažného poškodenia pečene vedúceho k transplantácii pečene je posúdená ako pravdepodobná/vysoko pravdepodobná, a uznal, že nie je možné zabrániť progresii vo vývoji zlyhania pečene vedúceho k transplantácii pečene, hoci sú dodržiavané opatrenia na minimalizáciu rizika dohodnuté na základe výsledku predchádzajúceho postúpenia veci podľa článku 20,
- výbor CHMP súhlasil, že riziko závažného poškodenia pečene prevyšuje prínosy ulipristalacetátu ako jedného liečebného cyklu predoperačnej liečby stredne závažných až závažných symptómov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku, a túto indikáciu treba preto odstrániť po dohode s držiteľom rozhodnutia o registrácii,
- výbor CHMP však zastával názor, že pomer prínosu a rizika ulipristalacetátu v indikácii intermitentnej liečby sa považuje za priaznivý len v podskupine žien pred menopauzou so stredne

závažnými až závažnými symptómami myómov maternice, u ktorých možnosti embolizácie myómov maternice a/alebo chirurgického zákroku nie sú vhodné alebo úspešné, za predpokladu, že sú riziká dostatočne oznámené pacientkam a predpisujúcim osobám prostredníctvom znenia v informáciách o lieku a vzdelávacích materiáloch s cieľom zaistiť riadne informované rozhodnutia o liečbe popri opatreniach na minimalizáciu rizika, ktoré sa už vykonávajú na základe výsledku predchádzajúceho preskúmania.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ulipristalacetát 5 mg ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania rozhodnutia o registrácii pre lieky obsahujúce ulipristalacetát 5 mg.