

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) je bil prvič odobren v vseh državah EU/EGP 23. februarja 2012 po centraliziranem postopku. Od leta 2019 so bila generična zdravila z ulipristalacetatom 5 mg odobrena po nacionalnih postopkih v več državah EU pod različnimi trgovskimi imeni. Ocenjeno je bilo, da je bilo ulipristalacetatu 5 mg v obdobju trženja do 29. februarja 2020 skupaj izpostavljenih 960 414 bolnic.

Ulipristalacetat je prvotno prejel dovoljenja za promet v EU za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi z omejenim trajanjem zdravljenja na 3 mesece zaradi odsotnosti dolgoročnih podatkov o varnosti za obdobja, ki presegajo 3 mesece. Ko so bili dolgoročni podatki razpoložljivi, je bila leta 2015 odobrena druga indikacija, ki je dovoljevala intermitentne cikle zdravljenja pri ženskah, pri katerih ni načrtovan kirurški poseg.

Maja 2018 je odbor PRAC zaključil pregled razmerja med koristmi in tveganji zdravila Esmya v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki se je začel zaradi poročil o treh primerih resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter. Med pregledom so poročali o dodatnem primeru v zvezi z akutno odpovedjo jeter, povezano z uporabo ulipristalacetata 5 mg. Kot izid pregleda in z upoštevanjem vseh razpoložljivih podatkov je odbor PRAC priporočil vrsto ukrepov za zmanjšanje tveganja za resno poškodbo jeter, povezano z ulipristalacetatom 5 mg, vključno z omejitvijo indikacij. Odbor CHMP je maja 2018 podprl priporočila odbora PRAC. Ulipristalacetat je trenutno odobren v EU/EGP za naslednji indikaciji:

- *en cikel zdravljenja za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi,*
- *intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi, ki niso primerne za kirurški poseg.*

Decembra 2019 je bila agencija EMA obveščena o novem primeru resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter, po izpostavljenosti ulipristalacetatu (skupaj peti primer).

Resnost poročanega primera, vzročna zveza med ulipristalacetatom 5 mg in akutno odpovedjo jeter ter njen pojav kljub upoštevanju uvedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja so pomenili velik zadržek, ki zahteva poglobljeno preiskavo vpliva na razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata ter nadaljnji razmislek o učinkovitosti uvedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Evropska komisija je 5. marca 2020 začela postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in zahtevala od agencije, naj oceni zgornje zadržke in njihov vpliv na razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg ter poda mnenje o tem, ali je treba dovoljenje za promet z ulipristalacetatom 5 mg ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti. Agencijo je tudi zaprosila za mnenje, ali so potrebni začasni ukrepi.

Odbor PRAC je 12. marca 2020 po pregledu razpoložljivih podatkov, zlasti 5. skupnega primera resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter, kot začasni ukrep priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg, dokler ne bo dosežena dokončna odločitev.

Odbor PRAC je 3. septembra 2020 sprejel priporočilo o ukinitvi dovoljenj za promet z zadevnimi zdravili, o čemer je presojal odbor CHMP v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Učinkovitost ulipristalacetata 5 mg pri zdravljenju simptomov materničnih leiomiomov je bila dokazana v času izdaje prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom Esmya. Klinične koristi predoperativnega

zdravljenja se lahko štejejo za omejene, saj je zdravljenje pred posegom omejeno na en sam cikel, na voljo pa so druge možnosti kratkotrajnega zdravljenja. Koristi ulipristalacetata veljajo za največje pri indikaciji intermitentnega zdravljenja, tj. pri bolnicah, ki niso primerne za kirurški poseg, saj so druge možnosti zdravljenja pri teh bolnicah omejene. Bolnice, ki niso primerne za kirurški poseg, lahko vključujejo ženske, pri katerih zaradi različnih razlogov obstaja tveganje pri kirurškem posegu, ki imajo sočasno bolezen, se zdravijo z določenimi zdravili ali želijo ohraniti plodnost. Zato ulipristalacetat 5 mg lahko zagotovi klinično pomembne koristi za ženske, ki niso primerne za kirurški poseg, pri katerih simptomi materničnih leiomiomov, zlasti obilne krvavitve, vplivajo na zdravje in kakovost življenja.

Tveganje za z zdravilom povzročeno poškodbo jeter v povezavi z uporabo ulipristalacetata 5 mg je bilo temeljito pregledano v predhodnem pregledu zdravila Esmya v skladu s členom 20. Kot izid tega pregleda je bila „odpoved jeter“ ocenjena kot neželeni učinek, z zdravilom povzročena poškodba jeter pa pomembno ugotovljeno tveganje ulipristalacetata; obe odobreni indikaciji sta bili omejeni in uvedenih je bilo več ukrepov za zmanjšanje tveganja. Poleg tega je bilo od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom Esmya zahtevano, naj za nadaljnjo opredelitev tega tveganja izvede več študij, tudi glede mehanizma poškodbe jeter, povezane z ulipristalacetatom. Vendar te študije niso prispevale k nadaljnji pojasnitvi mehanizma poškodbe jeter v povezavi z ulipristalacetatom 5 mg in na podlagi razpoložljivih dokazov se šteje, da je hepatotoksičnost, povezana z ulipristalacetatom, idiosinkratične narave, zato je težko identificirati dovzetne bolnice, pri katerih bi bilo tveganje povečano.

Od prejšnjega pregleda je družba Gedeon Richter opozorila, da se je izpostavljenost bolnic zdravilu Esmya pomembno zmanjšala (za več kot 50 %). Med 1. marcem 2018 in 29. februarjem 2020 je bilo s standardizirano poizvedbo MedDRA (SMQ) znotraj izraza boleznijeter prejetih 476 novih primerov (resni dogodki in dogodki, ki niso bili resni). Od tega je bilo 97 primerov resnih, pri čemer je 7 primerov vsebovalo zadosti/deloma zadosti informacij za oceno vzročnosti, vključno z enim primerom resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter (5. skupni primer). Za ta primer ni bilo ugotovljenih motečih dejavnikov, druge verjetne etiologije pa so bile izključene. Posledično je bila vzročna povezava med ulipristalacetatom in akutnim hepatitisom, ki je privedla do akutne odpovedi jeter in presaditve jeter, ocenjena kot verjetna/zelo verjetna, tj. s precejšnjo stopnjo gotovosti.

Ugotovljeno je bilo tudi, da napredovanja razvoja odpovedi jeter, ki privede do presaditve jeter, ni mogoče preprečiti. Ta primer torej potrjuje, da s priporočili za spremljanje delovanja jeter, kakršna so bila vključena v informacije o zdravilu po predhodni napotitvi, pri vseh bolnicah ni mogoče preprečiti resne poškodbe jeter, ki privede do presaditve jeter.

V sklopu tega pregleda so bili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pozvani, naj razpravljajo o potrebi in izvedljivosti morebitnih nadaljnjih meril za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi dodatno zmanjšali tveganje za resno toksičnost za jetra, vključno s spremembami informacij o zdravilu, ter predlogih za spremljanje njihove učinkovitosti.

Za nadaljnje zmanjšanje tveganja je imetnik dovoljenja za promet z inovativnim zdravilom Esmya predlagal umik indikacije za predoperativno zdravljenje in navedel, da bi se predoperativno zdravljenje lahko nadomestilo s kratkotrajno uporabo agonista GnRH. Kot so poudarili nekateri strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje v sklopu tega pregleda, zmanjšanje velikosti leiomiomov, ki ga povzroči ulipristalacetat 5 mg, ni zelo veliko, zato uporaba tega zdravila pred kirurškim posegom ne vpliva bistveno na uspeh posega. Večina strokovnjakov je tudi poudarila, da za to indikacijo v predoperativni fazi obstajajo druge možnosti zdravljenja. Glede na navedeno in z upoštevanjem tveganja z ulipristalacetatom 5 mg za resno poškodbo jeter, ki privede do presaditve jeter, je razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg pri predoperativnem zdravljenju zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri tej indikaciji neugodno, zato je treba to indikacijo odstraniti.

Za nadaljnje zmanjšanje tveganja je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Esmya predlagal tudi omejitev ciljne populacije za intermitentno indikacijo na bolnice, *ki niso primerne za histerektomijo*. Vendar pa so se pojavili zadržki glede opredelitve te podskupine bolnic. Na podlagi razprav v strokovni skupini, sklicani v sklopu tega pregleda, je postalo jasno, da je predlagani opis/opredelitev te podskupine bolnice zelo širok (npr. ženske z očitnimi medicinskimi kontraindikacijami za kirurški poseg, ženske, pri katerih so bile druge možnosti zdravljenja neuspešne, ženske, ki želijo ohraniti plodnost, in ženske, ki ne želijo kirurškega posega). Odvisno od interpretacije „žensk, ki ne želijo kirurškega posega“ ali „bolnic, ki niso primerne za kirurški poseg/histerektomijo“ v klinični praksi ta indikacija lahko velja za številne bolnice, zaradi česar omejitev indikacije na „bolnice, ki niso primerne za kirurški poseg/histerektomijo“ kot ukrep za zmanjšanje tveganja postane šibka. Strokovnjaki so priznali tudi, da podatkov o dolgoročnih koristih ulipristalacetata 5 mg poleg lajšanja simptomov, npr. izogib kirurškemu posegu/histerektomiji, trenutno ni.

Strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje med pregledom, so priporočili, da je treba bolnice v zadostni meri seznaniti s koristmi in tveganji ulipristalacetata – najpomembneje glede tveganja za poškodbo jeter – in poudariti pomen umeščanja koristi in tveganj v kontekst koristi in tveganj vseh drugih razpoložljivih možnosti. Odbor PRAC je upošteval razmišljanja strokovnjakov, da kirurške alternative za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov niso brez tveganja. Vendar pa je ocenil, da je poštena primerjava med kirurškim in farmakološkim zdravljenjem težavna, saj bi morali pri tem upoštevati različne vrste kratko- in dolgoročnih zdravstvenih izidov pri posameznem načinu zdravljenja, najbolje na podlagi primerjalnih študij. Kirurško zdravljenje lahko vodi do takojšnje ozdravitve, vendar lahko redko prinaša tveganje za kratko- ali dolgoročne posledice, farmakološki načini zdravljenja pa večinoma prinašajo olajšanje simptomov, vendar lahko redko privedejo do resnih neželenih dogodkov. Podjetje Gedeon Richter, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Esmya, je priznalo tudi, da bi bilo treba upoštevati možnost zagotavljanja, da bi imele vse bolnice enako priložnost za sprejemanje dovolj ozaveščenih odločitev, vključno z ustreznim posredovanjem informacije s strani lečečega zdravnika o tveganjih različnih možnosti zdravljenja in njihovih pomembnih posledicah, in da je na podlagi razpoložljivih orodij in komunikacijskih kanalov mogoče identificirati pomembne omejitve.

Odbor PRAC je menil da predlagane spremembe indikacij (tj. odstranitev predoperativne indikacije in omejitev intermitentne indikacije na ženske, *ki niso primerne za kirurški poseg/histerektomijo*) lahko nadalje zmanjša število bolnic, izpostavljenih ulipristalacetatu 5 mg. Kot pa je priznal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Esmya, skupine bolnic, za katero je zdravljenje primerno, ni mogoče dobro znanstveno opredeliti, zaradi česar je odločitev za zdravljenje z ulipristalacetatom 5 mg precej subjektivna. Poleg tega je odbor PRAC glede na idiosinkratično naravo tveganja in težavnost napovedovanja njegovega pojava (npr. z določitvijo zadevnih dejavnikov tveganja) menil, da tveganje za hudo poškodbo jeter pri tistih, ki bi bile še vedno izpostavljene, ne bi bilo zadostni meri zmanjšano. Tudi strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje, niso mogli določiti populacije, pri kateri bi bilo mogoče napovedati tveganje in ga torej preprečiti. Odbor PRAC je poudaril tudi omejitve izvedljivosti zagotavljanja ustrezne seznanjenosti za vse bolnice za sprejemanje ozaveščenih odločitev ter je menil, da ni mogoče uvesti nadaljnjih ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi preprečili tveganje za hudo poškodbo jeter. Glede na navedeno je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg v obliki intermitentnega zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov neugodno.

Odbor PRAC je glede na resnost in idiosinkratično naravo tveganja za resno poškodbo jeter, pojav odpovedi jeter kljub uvedenim ukrepom za zmanjšanje tveganja, odsotnost določitve nadaljnjih ukrepov za preprečitev in zmanjšanje tveganja ter podpopulacije, pri kateri bi bilo razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg pozitivno, zaključil, da to tveganje presega koristi ulipristalacetata 5 mg pri vseh indikacijah. Ker z nobenimi pogoji, ki bi bili izpolnjeni v prihodnje, ne bi dokazali pozitivnega

razmerja med koristmi in tveganji teh zdravil, je odbor PRAC priporočil ukinitve dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES na podlagi vrednotenja podatkov iz farmakovigilancijskih aktivnosti za zdravila, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg;
- odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke, ki jih je imel o ulipristalacetatu 5 mg in o tveganju za resno poškodbo jeter, vključno s podatki, ki so jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z ulipristalacetatom 5 mg, in izidom posvetovanja z ad hoc strokovno skupino, sklicano v sklopu tega postopka;
- odbor PRAC je pregledal vse primere resne poškodbe jeter, o katerih so poročali pri ženskah, zdravljenih z ulipristalacetatom 5 mg, pri zdravljenju simptomov materničnih leiomiomov, vključno z novim primerom resne poškodbe jeter (5. skupni primer), o katerem so poročali kljub upoštevanju ukrepov za zmanjšanje tveganja, dogovorjenih kot izid predhodne napotitve v skladu s členom 20. Odbor je zaključil, da je vzročna povezava med ulipristalacetatom 5 mg in resno poškodbo jeter verjetna/zelo verjetna, in poudaril, da napredovanja razvoja odpovedi jeter, ki privede do presaditve jeter, ni mogoče preprečiti;
- odbor PRAC je razpravljal o dodatnih predlogih za zmanjšanje tveganja in ni mogel določiti dodatnih ukrepov, s katerimi bi zagotovili učinkovito zmanjšanje tveganja na sprejemljivo raven. Odbor PRAC je glede na resnost in idiosinkratično naravo zaključil, da to tveganje presega koristi ulipristalacetata 5 mg pri zdravljenju simptomov materničnih leiomiomov. Podskupine bolnic, pri katerih bi koristi ulipristalacetata 5 mg presegale tveganja, ni bilo mogoče določiti;
- odbor PRAC poleg tega ni mogel določiti nobenega pogoja, ki bi ob izpolnitvi dokazal pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg.

Posledično odbor meni, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg, pri zdravljenju simptomov materničnih leiomiomov ni ugodno, in v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg.

## **Podrobna obrazložitev znanstvene podlage odbora CHMP za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

Odbor CHMP je upošteval priporočilo odbora PRAC in dodatne informacije, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ter izid posvetovanja z ad hoc strokovno skupino, sklicano v sklopu tega postopka. Na podlagi teh podatkov se odbor CHMP ni strinjal s končnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

### ***Mesta odstopanja od priporočila odbora PRAC in znanstvena utemeljitev stališča odbora CHMP***

#### Vidiki varnosti

Tveganje za resno poškodbo jeter z ulipristalacetatom 5 mg je bilo ocenjeno v okviru pregleda zdravila Esmya v skladu s členom 20 leta 2018. Odbora PRAC in CHMP sta zaključila, da zdravilo lahko pomeni tveganje za resno poškodbo jeter. Negotovosti glede vzročne povezave so sicer ostale, vendar sta odbora PRAC in CHMP priznala obstoj zelo resnega izida poročenih primerov poškodbe jeter in za zdravilo Esmya je bila uvedena vrsta ukrepov za zmanjšanje tveganja, vključno z omejitvijo indikacije, uvedbo kontraindikacije pri bolnicah z osnovno boleznijo jeter, priporočilom za izvajanje preiskav delovanja jeter pred in med zdravljenjem ter uvedbo izobraževalnega gradiva, vključno s kartico za bolnico, priloženo vsakemu pakiranju ulipristalacetata 5 mg, za ustrezno seznanjanje bolnic z morebitnimi tveganji za poškodbo jeter. S tem ko so bile bolnice in zdravstveni delavci jasno seznanjeni s tveganjem, je bilo pričakovati, da bi v primeru več primerov hude poškodbe jeter o tem poročali takrat.

Ovrednotenje učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, izvedenih leta 2018, je pokazalo, da je omejitev populacije z omejevanjem obeh indikacij privedlo do precejšnjega zmanjšanja števila zdravljenih bolnic, in sicer na približno 25–30 % bolnic, zdravljenih pred napotitvijo v skladu s členom 20 v letu 2018. Odbor CHMP je opozoril, da je stopnja poročanja o resni poškodbi jeter, ki je privedla do presaditve jeter, in sicer 0,52/100 000 na podlagi 4/765 000 bolnic, izpostavljenih ulipristalacetatu 5 mg pred predhodnim postopkom v skladu s členom 20, in 0,51/100 000 na podlagi 1/194 614 bolnic, izpostavljenih ulipristalacetatu 5 mg od predhodnega postopka v skladu s členom 20, ostala enaka. Ugotovljeno je bilo tudi, da so te incidence v skladu s konservativno osnovno incidenco smrti/presaditvijo jeter, tj. 0,55 primera na 100 000 prebivalcev, kot je opisal Ibañez leta 2002<sup>1</sup>.

Odbor CHMP je poudaril tudi, da rezultati pri omejenem številu bolnic z zvišanimi vrednostmi izvidov pri preiskavah delovanja jeter med uporabo ulipristalacetata 5 mg kažejo, da se vrednosti izvidov pri preiskavah delovanja jeter po prekinitvi zdravljenja z ulipristatom izboljšajo ali normalizirajo. Čeprav so ti podatki omejeni, kažejo, da je izvedba preiskav delovanja jeter uporabna pri preprečevanju napredovanja poškodbe jeter. Vendar pa je odbor CHMP priznal, da je imel peti primer resne poškodbe jeter, o katerem so poročali decembra 2019, verjetno/zelo verjetno vzročno povezavo z ulipristalacetatom 5 mg in da se je ta primer pojavil kljub vzpostavljenim ukrepom za zmanjšanje tveganja ter da napredovanja razvoja odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve jeter, ni bilo mogoče preprečiti.

---

<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.

### Vidiki učinkovitosti

- Predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov

Po koncu enega cikla zdravljenja (3 meseci) je v dveh različnih študijah III. faze o amenoreji poročalo 73,4 % oziroma 75,3 % bolnic, mediana velikost leiomioma pa se je glede na izhodišče zmanjšala za 21,2 % oziroma 35,6 %.

Zmanjšanje velikosti mioma, ki lahko olajša kirurški poseg, in zmanjšanje izgube krvi in anemije, kar izboljša splošno zdravstveno stanje bolnice, veljata za klinično pomembni. Vendar se klinične koristi predoperativnega zdravljenja štejejo za omejene, za kratkotrajno predoperativno zdravljenje pa obstaja druga možnost, tj. agonist GnRH.

- Intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov

Po koncu četrtega cikla zdravljenja, kar ustreza približno dvema letoma zdravljenja (4 cikli po 3 mesece, pri čemer se cikli ponovnega zdravljenja začnejo v prvem tednu druge menstruacije po prejšnjem ciklu zdravljenja), je v eni študiji III. faze o amenoreji poročalo 69,6 % bolnic, mediano zmanjšanje velikosti mioma glede na izhodišče pa je bilo 71,8 %.

Koristi ulipristalacetata 5 mg so največje pri indikaciji intermitentnega zdravljenja, tj. pri bolnicah, pri katerih simptomi materničnih leiomiomov, zlasti obilne krvavitve, vplivajo na zdravje in kakovost življenja, vendar niso primerne za kirurški poseg, saj pri bolnicah, ki potrebujejo daljše zdravljenje, ni drugih očitnih možnosti zdravljenja. Med ženske, ki niso primerne za kirurški poseg, lahko spadajo ženske, pri katerih zaradi različnih razlogov obstaja tveganje pri kirurškem posegu, npr. zaradi debelosti, ženske, pri katerih obstaja povečano tveganje za vensko trombozo, ženske s sočasno boleznijo ali ženske, ki prejemajo sočasna zdravljenja. Kirurški poseg morda tudi ni primeren za ženske, ki želijo ohraniti možnost zanositve.

### Razmerje med koristmi in tveganji

Odbor CHMP je ugotovil, da je bila resna poškodba jeter z ulipristalacetatom 5 mg, o kateri so poročali pri petem primeru, verjetno/zelo verjetno vzročno povezana z ulipristalacetatom 5 mg, in priznal, da se je ta primer pojavil kljub vzpostavljenim ukrepom za zmanjšanje tveganja in da napredovanja razvoja odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve jeter, ni bilo mogoče preprečiti. Vendar je poudaril, da je incidenca resnih poškodb jeter, ki privedejo do presaditve jeter, z ulipristalacetatom 5 mg v skladu s konzervativno osnovno incidenco smrti/presaditve jeter.

Odbor CHMP je nadalje ocenil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom Esmya za umik indikacije predoperativnega zdravljenja, da bi s tem omejili izpostavljenost ulipristalacetatu in tako nadalje zmanjšali tveganje. Indikacija enega cikla zdravljenja za predoperativno zdravljenje odraža situacijo, ko je načrtovan kirurški poseg, medtem ko se zmanjšanje velikosti miomov, manjša izguba krvi in znižanje stopnje anemije štejejo za klinično pomembne. Odbor CHMP je poudaril, da so nekateri strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje v sklopu tega pregleda, izpostavili, da zmanjšanje velikosti leiomiomov, ki ga povzroči ulipristalacetat 5 mg, ni zelo veliko, zato uporaba tega zdravila pred kirurškim posegom ne vpliva bistveno na uspeh posega. Odbor CHMP je opozoril tudi, da so strokovnjaki poudarili, da za to indikacijo v predoperativni fazi obstajajo druge možnosti zdravljenja. Glede na navedeno in z upoštevanjem tveganja za resno poškodbo jeter, ki privede do presaditve jeter, z ulipristalacetatom 5 mg se je odbor CHMP strinjal z odborom PRAC, da se ulipristalacetat 5 mg ne sme več uporabljati za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov, zato je treba to indikacijo odstraniti.

Odbor CHMP je opozoril, da je tudi odbor PRAC menil, da je razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg v obliki intermitentnega zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov negativno. Vendar pa je odbor CHMP menil, da koristi ulipristalacetata 5 mg pri indikaciji intermitentnega zdravljenja ostajajo pomembne za podskupino žensk z zmernimi do hudimi simptomi materničnih leiomiomov, kadar embolizacija materničnih leiomiomov in/ali kirurško zdravljenje nista primerna ali nista bila uspešna, saj so za te bolnice druge možnosti zdravljenja zelo omejene.

Strokovnjaki, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje v sklopu srečanja ad hoc strokovne skupine, so se strinjali, da je pri razmišljanju o ulipristalacetatu 5 mg kot o intermitentnem zdravljenju zelo pomembno upoštevati tveganja, povezana z drugimi možnostmi (histerektomijo in manj invazivnimi alternativnimi kirurškimi načini zdravljenja, kot je abdominalna miomektomija ali intraoperativna konverzija v histerektomijo). Pomemben vidik, ki ga je treba upoštevati, je, da vsaka kirurška možnost prinaša svoje tveganje, npr. umrljivost po histerektomiji je v razponu od 1 na 500 do 1 na 3 000, večji zapleti, kot so krvavitve in predrtje prebavil, pa se pojavljajo s pogostnostjo 1 na 100. Ponovni pojav leiomiomov po miomektomiji je pogost in morda je potrebno dodatno zdravljenje (Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov, 2008). Tudi abdominalna miomektomija prinaša precejšnja tveganja v zvezi s plodnostjo, vključno s 3- do 4-odstotnim tveganjem za intraoperativno konverzijo v histerektomijo in pogost pojav pooperativnih znotrajmaterničnih zarastlin. Stopnje večjih zapletov po embolizaciji so podobne kot po kirurškem posegu, vendar je embolizacija povezana z večjim tveganjem za manjše zaplete in potrebo po dodatnem kirurškem posegu (praviloma histerektomiji)<sup>2</sup>.

Strokovna skupina je navedla, da je pomembno upoštevati tudi populacijo bolnic, ki ne želi kirurškega posega, kot so mlajše bolnice, pri katerih se z odklonitvijo histerektomije ohrani možnost zanositve. V tem kontekstu je večina strokovnjakov, s katerimi je bilo opravljeno posvetovanje v sklopu srečanja ad hoc strokovne skupine, poudarila potrebo po ohranitvi ulipristalacetata 5 mg kot možnosti za intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov.

Ugotovljeno je bilo tudi, da so strokovnjaki poudarili pomen podrobne analize tveganj in skrben pregled posameznega primera pred sprejetjem odločitve o zdravljenju ter da bi moral biti najpomembnejši del odločanja svetovanje bolnicam. Tega mnenja je bila tudi predstavnica bolnic, prisotna na srečanju, ki je poudarila pomen možnosti izbire in ozaveščenega odločanja pri posameznicah, z upoštevanjem vseh razpoložljivih možnosti.

Odbor CHMP se je strinjal, da je treba odločitev o tem, ali je kirurški poseg, vključno s histerektomijo, najboljša možnost, sprejeti na ravni lečečega zdravnika in bolnice v sklopu ozaveščenega odločanja. Odbor CHMP je menil tudi, bi moral ulipristalacetat 5 mg v primeru, da se zdravstveni delavci in bolnice v zadostni meri seznanijo s koristmi in tveganji ulipristalacetata 5 mg in drugih razpoložljivih možnosti zdravljenja, ostati na voljo za intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah, ki še niso v menopavzi, kadar maternična embolizacija in/ali kirurške možnosti zdravljenja niso primerne ali niso bile uspešne.

Za nadaljnje zmanjšanje tveganj in izboljšanje obveščanja o tveganjih, povezanih z ulipristalacetatom 5 mg, je odbor CHMP priporočil posodobitev informacij o zdravilu z navedbo, da je v nekaterih primerih poškodbe jeter potrebna presaditev jeter. Odbor CHMP je priporočil tudi posodobitev izobraževalnega gradiva za pooblaščen osebe za predpisovanje zdravil in bolnice, da se poveča ozaveščenost o tveganju za hudo poškodbo jeter in poudari potreba po svetovanju bolnicam o tveganju in koristih razpoložljivih možnostih zdravljenja, da tako lahko sprejmejo ozaveščeno odločitev.

---

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

## **Povzetek novih priporočenih ukrepov**

### *Spremembe informacij o zdravilu*

Odbor CHMP je presodil, da je za zmanjšanje tveganja za hudo poškodbo jeter, povezano z uporabo ulipristalacetata 5 mg, treba spremeniti poglavja 4.1, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Indikacija je bila omejena na intermitentno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah, ki še niso v menopavzi, kadar maternična embolizacija in/ali kirurške možnosti zdravljenja niso primerne ali niso bile uspešne. Indikacija enega cikla zdravljenja za predoperativno zdravljenje je bila izbrisana, saj se ulipristalacetat 5 mg pri tej indikaciji ne sme več uporabljati.

Poleg tega sta bila spremenjena tudi poglavje z opozorili in previdnostnimi ukrepi informacij o zdravilu (poglavje 4.4) ter opis neželenega učinka odpovedi jeter v poglavju 4.8, tako da odražata dejstvo, da je bila v nekaterih primerih poškodba jeter in odpovedi jeter, o katerih so poročali z ulipristalacetatom 5 mg, potrebna presaditev jeter.

Navodilo za uporabo je bilo popravljeno skladno s tem.

### *Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja*

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo izvajati sistem za obvladovanje tveganj in revidiran načrt za obvladovanje tveganj z naslednjimi spremembami.

Odbor CHMP je presodil, da je treba popraviti obstoječi vodnik za zdravnika o predpisovanju, tako da bo odražal revidirano indikacijo, dejstvo, da je bila v nekaterih primerih poškodba jeter in odpovedi jeter, o katerih so poročali z ulipristalacetatom 5 mg, potrebna presaditev jeter, ter poudarek, da so pogostnost odpovedi jeter in dejavniki tveganja pri bolnicah neznani. Pooblaščen osebe za predpisovanje zdravil morajo bolnice seznanimi s tveganjem in koristmi razpoložljivih možnosti zdravljenja, da te lahko sprejmejo ozaveščeno odločitev.

Ocenjeno je bilo tudi, da je treba obstoječo opozorilno kartico za bolnice spremeniti s pojasnilom, da je bila v majhnem številu primerov potrebna presaditev jeter.

### *Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce in načrt obveščanja*

Odbor je sprejel besedilo neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC), s katerim so zdravstveni delavci obveščeni o izidu tega pregleda, vključno z omejeno indikacijo za ulipristalacetat, in se jim zagotovijo osnovne informacije o tveganju za hudo poškodbo jeter ter se jim svetuje, naj bolnice seznanimi o možnih znakih in simptomih poškodbe jeter ter o tveganjih in koristih vseh drugih razpoložljivih možnosti, da lahko sprejmejo ozaveščeno odločitev. Odbor se je dogovoril tudi o načrtu obveščanja.

## **Podlaga za mnenje odbora CHMP in za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je upošteval priporočilo odbora PRAC o ulipristalacetatu 5 mg in vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z ulipristalacetatom 5 mg;
- odbor CHMP je ugotovil, da je bila vzročna povezava med ulipristalacetatom 5 mg in 5. primerom resne poškodbe jeter, ki je privedla do presaditve jeter, ocenjena kot verjetna/zelo verjetna, ter priznal, da napredovanja razvoja odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve jeter, kljub

upoštevanju ukrepov za zmanjšanje tveganja, dogovorjenih kot izid predhodne napotitve v skladu s členom 20, ni bilo mogoče preprečiti;

- odbor CHMP se je strinjal, da tveganje za resno poškodbo jeter odtehta koristi ulipristalacetata v obliki enega cikla zdravljenja za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi, zato je treba to indikacijo v dogovoru z imetniki dovoljenj za promet z zdravilom odstraniti;
- odbor CHMP pa je menil, da razmerje med koristmi in tveganji ulipristalacetata pri indikaciji intermitentnega zdravljenja ostaja ugodno samo v podskupini žensk z zmernimi do hudimi simptomi materničnih leiomiomov, ki še niso v menopavzi in pri katerih maternična embolizacija in/ali kirurške možnosti zdravljenja niso primerne ali niso bile uspešne, pod pogojem, da se bolnice in pooblaščen osebe za predpisovanje zdravil v zadostni meri seznani s tveganji, in sicer z besedilom v informacijah o zdravilu in izobraževalnem gradivu, s čimer se zagotovi ozaveščeno odločanje o zdravljenju, poleg že uvedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja kot izid predhodnega pregleda.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ulipristalacetat 5 mg.