

**Anness IV**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Tliet każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied kienu rrapportati bejn l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya (ulipristal acetate) u Novembru 2017. Barra minn hekk, każijiet oħra ta' ħsara fil-fwied kienu rrapportati wkoll wara t-tqegħid fis-suq għal Esmya. Minħabba l-esponiment stmat għal Esmya ta' madwar 200,000 sa 275,000 sena tal-pazjent, in-numru ta' każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied jidher li huwa ogħla minn dak mistenni, għalkemm hemm incertezza dwar l-incidenza ta' sfond dwar ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-medicina. F'dak iż-żmien, l-ebda informazzjoni dwar avvenimenti tal-fwied ma kienet inkluża fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott ta' Esmya. Filwaqt li tiġi rrikonoxxuta l-incertezza fir-rigward tal-incidenza ta' sfond u l-infurmazzjoni fil-każijiet irrappurtati, is-serjeta tal-każijiet irrappurtati tqajjem tħassib. Peress li ma setghetx tiġi eliminata r-relazzjoni kawżali possibbli bejn Esmya u insufficjenza akuta tal-fwied, dawn il-każijiet wasslu għal investigazzjoni fil-fond ta' dan ir-riskju u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju ta' Esmya.

Fit-30 ta' Novembru 2017, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju ta' Esmya u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet rilevanti għat-tqegħid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

## Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Esmya (ulipristal acetate, 5 mg) huwa prodott medicinali awtorizzat skont il-proċedura ċentralizzata indikat għall-kura ta' qabel l-operazzjoni, kif ukoll għall-kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva.

Il-PRAC ikkunsidra d-data kollha sottomessa mill-MAH, kif ukoll data pprovduta mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti inkluża informazzjoni ta' segwitu dwar każijiet ta' trapjant tal-fwied. Il-fehmiet espressi minn esperti *ad-hoc* ikkonsultati matul il-kors tal-proċedura ġew ikkunsidrati wkoll.

Il-fibrojdi tal-utru huma t-tumur pelviku l-aktar komuni fin-nisa. Għalkemm il-fibrojdi tal-utru huma beninni, forom moderati sa severi huma spiss assoċjati ma' morbożità sinifikanti, bħal emorragija qawwija, anemija, uġiġħ, skonfort u tnaqqis fil-kwalità tal-ħajja. Kif ivvalutat fl-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya, l-effikaċja klinika ta' ulipristal acetate fil-kura ta' qabel l-operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva kienet ibbażata fuq studji ta' perjodu qasir li juru l-ħila tas-sustanza attiva li tnaqqas il-fsada relatata mal-fibrojdu, l-anemija u d-daqs tal-fibrojdu jekk tingħata f'doża ta' kuljum ta' 5 mg sa tliet xhur. L-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya ġiet estiża biex tinkludi l-indikazzjoni terapewtika għall-kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva. Din l-aħħar indikazzjoni kienet awtorizzata abbażi tar-riżultati minn studju ieħor li pprovdta data għal sa 4 korsijiet ta' kura intermittenti ta' 3 xhur kull wieħed b'ulipristal acetate flimkien ma' data għal korsijiet ta' kura ripetuti mill-istudji preċedenti. Permezz ta' tnaqqis evidenti ta' fsada, tnaqqis ta' anemija u sintomi relatati, Esmya ntweri li jikkontribwixxi malajr għat-titjib tal-kwalità tal-ħajja f'pazjenti li ma sarilhomx kura kirurgika. Ta' min jinnota, il-menopawża tikkostitwixxi tmiem naturali għall-ħtieġa ta' kura.

Ġie nnotat li l-ebda sinjal ta' tossiċità tal-fwied ma ġie identifikat minn studji mhux kliniċi jew kliniċi dwar Esmya. Madankollu, minħabba kriterji ta' esklużjoni li jkopru pazjenti bi transaminases elevati, jew sinjali oħra ta' mard tal-fwied, kif ukoll id-daqs limitat tal-baži tad-data tas-sigurtà f'dawn l-istudji, in-nuqqas ta' sejbiet fi provi kliniċi għandha tiġi interpretata b'kawtela. Barra minn hekk, minħabba differenzi ormonali bejn ir-roditori u l-bnedmin, is-sejbiet tossikoloġiċi tas-sigurtà tal-fwied miksuba fir-

rodituri ġew ivvalutati bħala inqas rilevanti għall-bnedmin. F'ambjenti ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-każijiet kollha rrapportati m'għandhomx informazzjoni li tfixx il-valutazzjoni tal-kawżalità, u għalhekk ir-relazzjoni kawżali ma' Esmya u ħsara serja fil-fwied mhijiex stabbilita sew. Madankollu, hemm biżżejjed informazzjoni minn dawn il-każijiet biex jiġi konkluż li hemm mill-inqas possibbiltà raġonevoli li Esmya ma tantx jista' jikkontribwixxi għal ħsara fil-fwied.

Abbażi tas-sejbiet ta' sigurtà u l-mekkaniżmu possibbli ta' azzjoni, l-esperti tal-grupp ta' esperti ad hoc kienu tal-fehma li assoċjazzjoni kawżali bejn Esmya u ħsara serja fil-fwied hija plawżibbli. B'mod partikolari, kien hemm kunsens fost l-epatoloġisti li f'mill-inqas 2 każijiet irrapportati, setgħet tiġi osservata relazzjoni mal-użu ta' Esmya.

Għalkemm il-karatteristiċi ġenerali ta' Esmya ma jippermettux li jkun aġent tipiku li jikkawża DILI, abbażi tar-rieżami attwali, u filwaqt li jqis il-fehmiet tal-esperti, il-PRAC ikkonkluda li Esmya (ulipristal acetate) jista' jkun ta' riskju għal ħsara serja fil-fwied. Id-data disponibbli tqajjem tħassib serju, u titlob li jittieħdu miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Il-fibrojdji tal-utru huma l-indikazzjoni l-aktar komuni għall-isterektomija<sup>1</sup>. L-isterektomija hija proċedura kirurġika kurattiva komuni ħafna fil-ġinekoloġija assoċjata ma' mortalità baxxa (iċ-ċifri tal-mortalità kkwotati jvarjaw minn 0.02% sa 0.17%) u riskju baxx ta' kumplikazzjonijiet waqt jew wara l-operazzjoni (ikkwotati minn 5% sa 8%). Kuri kirurġiċi oħra bħal mijomektomija u embolizzazzjoni tal-arterja tal-utru huma wkoll alternattivi validi għall-isterektomija, iżda mhumiex xierqa għall-każijiet kollha u huma wkoll assoċjati ma' rata ogħla ta' kumplikazzjonijiet minn isterektomija. Madankollu, huwa rikonoxxut li kura kirurġika mhijiex adattata għan-nisa kollha, minħabba l-istorja medika tagħhom, il-komorbidityjiet jew ir-rieda tagħhom li jippreservaw il-fertilità.

Fid-dawl tat-tħassib eżistenti dwar każijiet irrapportati reċentement ta' ħsara serja fil-fwied u billi rrikonoxxa li l-kobor tal-benefiċċju huwa differenti għal sitwazzjonijiet kliniċi differenti, il-PRAC ikkunsidra li l-użu ta' Esmya għandu jkun limitat. Filwaqt li titqies l-utilità klinika ta' Esmya fl-indikazzjoni ta' kura intermittenti, fejn l-ebda alternattiva farmakoloġika fit-tul oħra mhija awtorizzata, din l-indikazzjoni għandha tkun limitata għal nisa adulti f'età riproduttiva li mhumiex eliġibbli għal kirurġija.

Il-kura ta' qabel l-operazzjoni tista' titqies tal-inqas benefiċċju peress li tirrifletti sitwazzjoni meta tkun ippjanata operazzjoni; madankollu tnaqqis fid-daqs ta' mijoma kif ukoll tnaqqis fit-telf tad-demem u l-anemija huma kkunsidrati ta' sinifikat kliniku. Il-PRAC ikkunsidra li fil-formulazzjoni tal-indikazzjoni għandu jiġi ċċarat li f'konformità mal-pożoloġija attwali Esmya għandu jintuża għal kors wiehed ta' kura f'ambjent ta' qabel l-operazzjoni.

Filwaqt li qies il-fehmiet tal-esperti dwar is-sugġett, u wara rieżami bir-reqqa tad-data disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li għandhom jiġu rrakkomandati l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju li ġejjin.

Sabiex jiġu esklużi pazjenti li jkunu potenzjalment aktar suxxettibbli għal insult fil-fwied mill-kura b'Esmya, il-prodott għandu jkun kontraindikata f'pazjenti b'diżordni fil-fwied sottostanti. Barra minn hekk, il-PRAC jikkunsidra li għandhom jiġu implimentati twissijiet dwar il-monitoraġġ u l-kriterji ta' waqfien, sabiex tiġi identifikata ħsara fil-fwied ta' kwalunkwe orijini qabel ma l-pazjent jesperjenza sintomi, li jistgħu jnaqqsu r-riskju li tiġi żviluppata ħsara serja.

Għalhekk, qabel ma tinbeda l-kura b'Esmya għandhom jitwettqu testijiet tal-funzjoni tal-fwied, kull xahar waqt l-ewwel żewġ korsijiet ta' kura kif ukoll minn ġimagħtejn sa erba' ġimagħat wara t-twaqqif tal-kura. F'konformità mal-kriterji ta' esklużjoni fl-istudji kliniċi ta' Esmya, pazjenti b'ALT jew AST > 2 x ULN (iżolati jew flimkien ma' bilirubin > 2 x ULN) m'għandhomx jibdeu il-kura. Barra minn hekk, il-pazjenti li jżviluppaw livelli ta' transaminase (ALT jew AST) > 3 x ULN waqt il-kura għandhom iwaqqfu

<sup>1</sup> Stewards EA; Uterine Fibroids (Il-Fibrojdji tal-Utru). Lancet, 27 ta' Jannar 2001; 357(9252): 293-8.

I-kura u jiġu mmonitorjati mill-qrib. Normalment, l-avvenimenti DILI jseħħu fl-ewwel 6 xhur wara li tinbeda medikazzjoni ġdida<sup>2</sup>. Abbażi tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' ħsara potenzjali fil-fwied irrappurtati b'Esmya, u jekk wieħed jassumi li dawn il-każijiet kollha huma dovuti għal Esmya, irrispettivament mill-kawżalità, iż-żmien massimu għall-bidu tal-ħsara fil-fwied huwa madwar 140 jum u l-maġġoranza l-kbira tal-ħsara fil-fwied potenzjali rrappurtata kkawżata mill-medicina li sseħħ bejn xahar u 8 xhur (żewġ ċikli ta' kura inkluża pawża ta' xahrejn). Dan huwa r-raġunament li jiġġustifika l-monitoraġġ obligatorju tal-fwied fl-ewwel żewġ korsijiet ta' kura, filwaqt li matul korsijiet suċċessivi, huwa rakkomandat monitoraġġ kif indikat klinikament. Ta' min jinnota, l-iżvilupp tal-ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina ġeneralment huwa fenomenu gradwali, li jiżviluppa fuq perjodu bejn ġimgħa u 4 ġimgħat. Monitoraġġ aktar frekwenti minn dak ta' kull xahar mhux ikkunsidrat prattikament vijabbli. Il-PRAC jikkunsidra li huwa xieraq li wieħed jissorvelja wkoll il-funzjoni tal-fwied minn ġimagħtejn sa erba' ġimgħat wara li tkun twaqqfet il-kura, minħabba li f'xi każijiet irrappurtati, għet irrappurtata ħsara fil-fwied ftit ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura.

Sabiex jiġi żgurat li d-deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tkomplija tal-kura jsiru minn tobbja li huma familjari mad-dijanjozi tal-fibrozi tal-utru, il-PRAC jirrakkomanda wkoll li l-bidu u s-superviżjoni tal-kura b'Esmya għandhom ikunu ristretti għal tobbja b'esperjenza fid-dijanjozi u fil-kura tal-fibrozi tal-utru.

Il-materjal edukattiv eżistenti (gwida tat-tabib) għandu wkoll jiġi aġġornat b'dawn ir-rakkomandazzjonijiet, u l-ħruġ ta' Komunikazzjoni Diretta Professjonali dwar il-Kura tas-Saħħa (DHPC) jitqies ukoll xieraq, biex jinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa bir-rakkomandazzjonijiet tar-rieżami preżenti. Sabiex jiġi żgurat li l-pazjenti jkunu infurmati b'mod xieraq dwar ir-riskji possibbli ta' ħsara fil-fwied u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju implimentati, għandha tinħareġ kard tal-pazjent. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar reazzjonijiet avversi potenzjali relatati mal-fwied li jistgħu jkunu kkawżati mill-użu ta' Esmya, kif ukoll dwar il-ħtieġa li jwissu lit-tobba tagħhom dwar kwalunkwe problema tal-fwied li jista' jkollhom. Il-pazjenti għandhom jinfirmaw lit-tobba dwar kwalunkwe problema fil-fwied li jista' jkollhom, u jkunu konxji wkoll mit-testijiet tal-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied li għandhom jitwettqu qabel il-kura, waqt il-kura u wara li titwaqqaf.

Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li l-każijiet irrappurtati ta' ħsara fil-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib; għal dan il-għan ġie inkluż kwestjonarju ta' segwitu mmirat fi pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP) rivedut. L-MAH għandu jimplementa dawn il-kwestjonarji u r-riżultati tagħhom għandhom jiġu diskussi f'rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà fil-ġejjieni (PSURs).

Fid-dawl tal-inċertezzi li jifdal, il-PRAC huwa tal-fehma li għandha tingabar aktar data dwar Esmya u l-ħsara fil-fwied. Il-PRAC jikkunsidra li l-MAH għandu jwettaq studji in vitro, sabiex jiġi kkaratterizzat aħjar il-profil mekkanistiku ta' DILI kif assoċjat ma' Esmya. Barra minn hekk, sabiex tiġi analizzata d-data dwar ir-riskju ta' ħsara fil-fwied marbuta ma' Esmya u dwar l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju, għandhom jitwettqu studji ta' osservazzjoni.

Bħala konklużjoni, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Esmya baqa' favorevoli soġġett għall-emendi tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq. Il-miżura temporanja rakkomandata mill-PRAC fi Frar 2018, biex ma jiġux ikkurati pazjenti ġodda hija sostitwita minn dawn ir-rakkomandazzjonijiet ġodda.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data ta' farmakovigilanza għal Esmya (ulipristal acetate).

<sup>2</sup> Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. Linja Gwida Klinika ACG: Id-dijanjozi u l-immaniġġjar tal-ħsara idjosinkratika fil-fwied ikkawżata mill-medicina. The American Journal of Gastroenterology. Lulju 2014; 109(7): 950-66.

- II-PRAC irrieżamina d-data kollha dwar ir-riskju għal ħsara fil-fwied b'Esmya pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti dwar każijiet ta' ħsara fil-fwied u trapjanti tal-fwied irrappurtati mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq tal-prodott. Id-data minn provi kliniċi, studji mhux kliniċi inklużi testijiet in vitro għet irrieżaminata wkoll. Il-PRAC ikkunsidra wkoll il-fehmiet espressi mill-esperti f'laqgħa ad hoc tal-grupp ta' esperti.
- II-PRAC ikkonkluda li Esmya (ulipristal acetate) jista' jkollu riskju għal ħsara serja fil-fwied. Filwaqt li jibqgħu l-inċertezzi dwar il-kawżalità, il-PRAC irrikonoxxa r-riżultat serju ħafna tal-każijiet irrappurtati ta' ħsara fil-fwied. L-ibbilanċjar ta' dan mal-benefiċċji tal-kura ta' Esmya minn sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru, il-PRAC ikkonkluda li l-popolazzjoni indikata għandha tkun ristretta għal raġunijiet ta' sigurtà. Barra minn hekk, għandhom jiġu implimentati miżuri biex jitnaqqas ir-riskju għall-ħsara fil-fwied.
- II-PRAC irrakkomanda li kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru b'Esmya għandha tkun ristretta għal nisa adulti ta' età riproduttiva li mhumiex eliġibbli għal kirurġija. Huwa ċċara wkoll li Esmya jista' jintuża bħala kors wieħed ta' kura qabel operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-bidu u s-superviżjoni tal-kura b'Esmya għandhom ikunu ristretti għal tobba b'esperjenza fid-dijanjozi u fil-kura tal-fibrojdi tal-utru.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li Esmya għandu jkun kontraindikata f'pazjenti b'disturb fil-fwied sottostanti. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda l-eżekuzzjoni ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma jinbeda kull kors ta' kura b'Esmya, waqt il-kura kif ukoll minn ġimagħtejn sa erba' ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura. Gwida dwar il-bidu u t-twaqqif tal-kura fuq il-bażi tar-riżultati ta' dawn it-testijiet huma inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott. Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li juru sinjali jew sintomi kompatibbli ma' ħsara fil-fwied u l-pazjent għandu jiġi investigat minnufih.
- II-PRAC sab ukoll neċessarju li jintroduċi kard tal-pazjent li għandha tiġi pprovduta f'kull pakkett ta' Esmya, biex jiġi żgurat li l-pazjenti jkunu infurmati kif xieraq dwar ir-riskji possibbli ta' ħsara fil-fwied u l-miżuri implimentati ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Barra minn hekk, il-gwida tat-tabib eżistenti għall-preskrizzjoni għandha tiġi aġġornata skont dan.
- II-PRAC kien ukoll tal-fehma li għandhom jitwettqu studji mekkanistiċi, biex jiġi investigat aktar mekkanizmu possibbli għal tossiċità tal-fwied. Barra minn hekk, għandhom jitwettqu studji ta' osservazzjoni biex jikkarakterizzaw aktar ir-riskju lil-fwied u biex jevalwaw l-effikaċja tal-miżuri implimentati ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Esmya (ulipristal acetate) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi miftiehma fl-informazzjoni tal-prodott u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali. Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Esmya (ulipristal acetate).

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.