

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya, ġew irrappurtati erba' każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied. Barra minn hekk, ġew irrappurtati diversi każijiet oħra ta' indeboliment epatiku assoċjat mal-użu tal-prodott. Minħabba l-esponiment stmat għal Esmya ta' madwar 175,000 sena tal-pazjent, in-numru ta' każijiet ta' indeboliment tal-fwied sever subakut li wassal għal trapjant tal-fwied b'Esmya jidher li huwa ogħla minn dak mistenni, għalkemm hemm incertezza dwar l-incidenza ta' sfond dwar ħsara fil-fwied indotta mill-medicina. Attwalment m'hemm l-ebda informazzjoni dwar avvenimenti epatiċi inklużi fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott ta' Esmya. Filwaqt li tiġi rikonoxxuta l-incertezza fir-rigward tal-incidenza ta' sfond u l-informazzjoni fil-każijiet irrappurtati, is-serjetà tal-każijiet irrappurtati tqajjem tħassib. Tliet każijiet minn dawk l-erbgha ta' ħsara serja fil-fwied ġew irrappurtati lill-awtoritajiet kompetenti qabel Novembru 2017. Ir-relazzjoni kawżali possibbli bejn Esmya u insuffiċjenza akuta tal-fwied ta' dawk it-tliet każijiet instigat investigazzjoni fil-fond ta' dan ir-riskju u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Esmya huwa ġġustifikat.

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-benefiċċju 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.

Fit-30 ta' Jannar 2018, ġie rrappurtat ir-raba' każ ta' indeboliment tal-fwied epatiku li wassal għal trapjant. Filwaqt li ġie kkunsidrat kemm dan il-każ ġdid kif ukoll it-totalità tal-każijiet irrappurtati, sar rieżami preliminari u valutazzjoni tad-data kollha disponibbli mill-PRAC, sabiex jiġi kkunsidrat jekk kinux meħtieġa miżuri proviżorji waqt li l-kwistjoni qiegħda tiġi rieżaminata aktar. Ir-rieżami preliminari ġie konkluż fit-8 ta' Frar 2018. Ir-rakkomandazzjoni attwali huwa relatat biss ma' miżuri proviżorji rakkomandati mill-PRAC għal Esmya abbażi tad-data preliminari disponibbli bħalissa. Dawn il-miżuri proviżorji huma mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-rieżami li għadu għaddej skont il-proċedura tal-Artikolu 20.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

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

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 giet 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-indikazzjoni terapewtika għall-kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva giet ibbażata fuq ir-riżultati minn studju ieħor li pprova 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. F'pazjenti li jbatu minn ħafna fsada tal-menstruwazzjoni assoċjata ma' fibrojdi fl-utru, korsijiet ta' kura ta' 3 xhur ripetuti b'ulipristal acetate jipprovdu alternattiva medika għall-kirurgija u għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-ħtieġa għal intervent kirurġiku.

Il-PRAC irrieżamina d-data kollha disponibbli attwalment minn ambjenti ta' wara t-tqegħid fis-suq u minn provi kliniċi kif ukoll it-tweġibiet ipprovdu mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara serja fil-fwied irrappurtati b'Esmya. Barra minn dawn, saret valutazzjoni

preliminari ta' każ irrappurtat riċentement ta' trapjant tal-fwied b'riżultat fatali. Informazzjoni ta' segwitu dwar dan il-każ giet rieżaminata wkoll mill-PRAC, kif ukoll informazzjoni addizzjonali pprovduta mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq waqt li r-rieżami għadu għaddej.

Ma gie identifikat l-ebda sinjal ta' tossiċità epatika waqt ir-rieżami ta' provi mhux kliniċi u ta' provi kliniċi ta' Esmya inkluż tossiċità epatika. In-nuqqas ta' sejbiet fil-provi kliniċi għandu jiġi interpretat b'kawtela peress li l-valuri anormali tal-ALT/AST kienu kriterju ta' esklużjoni *skont* il-protokoll.

F'ambjenti ta' wara t-tqegħid fis-suq, f'pazjenti esposti għal Esmya, ġew irrappurtati total ta' erba' każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied inkluż wieħed b'riżultat fatali. Barra minn hekk, ġew irrappurtati diversi każijiet ta' ħsara epatika f'pazjenti li kienu qegħdin jużaw Esmya. Fil-preżent, fid-dawl tad-data limitata disponibbli, l-impatt tas-sejbiet ġodda dwar is-sigurtà fl-indikazzjonijiet awtorizzati attwalment ta' Esmya ma jstax jiġi evalwat b'ċertezza. Hija meħtieġa valutazzjoni fil-fond sabiex jiġu stabbiliti b'mod sod fatturi li setgħu kkawżaw il-ħsarat epatici serji rrapportati. Għalhekk għadu kmieni wisq biex jiġi konkluż li r-riskju ta' epatotossiċità huwa assoċjat mal-użu ta' Esmya għall-każijiet kollha. Madankollu, hemm ftit każijiet ta' ħsara epatika serja, fejn ma giet identifikata l-ebda spjegazzjoni ovvja oħra, minkejja incertezza fir-rigward ta' konfużjoni possibbli. Fost dawn, hemm każijiet ta' rtirar pożittiv. Barra minn hekk, il-PRAC jikkunsidra li l-involviment ta' Esmya f'tal-inqas tnejn mill-erba' każijiet ta' trapjant irrappurtati u f'żewġ każijiet inqas serji addizzjonali, huwa tal-inqas plawżibbli. Madankollu, ir-rieżami ta' każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq irrappurtati b'mod kumulattiv ma jippermettix konklużjoni soda f'dan l-istadju. Għalkemm f'dan l-istadju mhuwiex ċar jekk il-monitoraġġ tat-transaminases jipprevjenix neċessarjament każijiet severi ulterjuri, il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied huwa mistenni li jkun kejl importanti sabiex tiġi identifikata ħsara fil-fwied waqt il-kura, u aktarx titnaqqas l-inciżenza ta' każijiet severi.

Minħabba l-esponiment stmat għal Esmya ta' madwar 175,000 sena tal-pazjent, in-numru ta' każijiet ta' indeboliment tal-fwied sever subakut li wassal għal trapjant tal-fwied b'Esmya huwa ogħla minn dak mistenni (4 każijiet ta' trapjant fost 175,000 sena tal-pazjent - total ta' 7 każijiet b'indeboliment tal-fwied sever fost 175,000 sena tal-pazjent; għalkemm il-kawżalità hija incerta għal xi każijiet minn dawn).

Għalkemm ma jstgħux jinstiltu konklużjonijiet konkreti li dawn il-każijiet ġew ikkawżati minn Esmya, id-data disponibbli tqajjem tħassib serju. Filwaqt li d-daqs u n-natura (eż. it-tendenza tal-epatotossiċità u l-mekkanizmu ta' azzjoni possibbli) tar-riskju qegħdin jiġu rieżaminati fil-fond, wara li kkunsidra s-serjetà tar-riskju, il-PRAC qies li dan ta' hawn fuq qajjem dubju raġonevoli li jiġġustifika l-fatt li sadanittant jiġu adottati miżuri proviżorji.

Il-PRAC ikkunsidra r-riskju potenzjali tal-epatotossiċità tal-prodott, flimkien mal-fatt li Esmya huwa kura sintomatika u mhux kurattiva, li għandu l-potenzjal li jnaqqas il-ħtieġa għal intervent kirurġiku. Il-PRAC ikkunsidra d-durata tal-kura b'Esmya, l-iskedi ta' żmien tal-evalwazzjoni xjentifika attwali u l-pazjenti li attwalment qegħdin jirċievu kura. Wara li kkunsidra dawn il-fatturi kollha, sabiex jirraġunaw l-miżura li tkun l-aktar proporzjonata, il-PRAC ikkonkluda li l-użu tal-prodott mediċinali jiġi limitat b'mod proviżorju għal pazjenti li attwalment ikunu qegħdin jirċievu kura terapewtika. Fir-rigward tal-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura intermittenti, l-użu tal-prodott mediċinali m'għandux jiġi ripetut f'pazjenti li ffinalizzaw kors ta' kura preċedenti. Barra minn hekk, għal pazjenti li attwalment qegħdin jirċievu kura, għandu jsir monitoraġġ tal-livelli tat-transaminases fis-serum tal-inqas kull xahar u immedjatament f'każ ta' inciżenza ta' sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied. Il-pazjenti li juru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu ħsara fil-fwied għandhom jikkuntattjaw lil professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa minnufih. Il-monitoraġġ tal-fwied għandu jsir ukoll sa erba' ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura. Il-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCPs) għandhom jiġu infurmati bil-każijiet ta' ħsara fil-fwied u ta' insuffiċjenza epatika rrapportati bl-użu ta' Esmya f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-limitu taż-żieda tat-transaminases għal pazjenti mhux inklużi fil-provi kliniċi, li huwa

darbtejn il-limitu ta' fuq tan-normal, għandu jitqies bħala l-limitu li fih jiġi rakkomandat it-twaqqif tal-kura. Il-pazjenti li jaqbu limitu bħal dan għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara t-twaqqif tal-kura.

Il-miżuri proviżorji ta' hawn fuq għandhom jiġu riflessi fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż l-informazzjoni dwar il-prodott ta' Esmya, u għandhom jiġu kkomunikati lill-HCPs permezz ta' DHPC. L-adeqwatezza ta' dawn il-miżuri proviżorji ser tiġi riezaminata bħala parti mill-Artikolu 20 li għadu għaddej.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza għal Esmya (Ulipristal acetate), b'mod partikolari l-ħtieġa għal miżuri proviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.
- Waqt ir-rieżami li għadu għaddej tad-data dwar is-sigurtà u l-effikaċja fir-rigward tar-riskju globali ta' ħsara fil-fwied b'Esmya, il-PRAC irrieżamina d-data kollha disponibbli attwalment minn ambjenti ta' wara t-tqegħid fis-suq u minn provi kliniċi kif ukoll it-twegibiet ipprovduti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara serja fil-fwied irrappurtati b'Esmya.
- Il-PRAC innota li ġew irrappurtati total ta' erba' każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied inkluż wieħed b'riżultat fatali. Il-PRAC ikkonkluda li l-użu ta' Esmya jista' jiġi potenzjalment assoċjat ma' riskju ta' ħsara serja fil-fwied. Fid-dawl tas-serjeta tal-każijiet, il-PRAC ikkunsidra li issa huma meħtieġa miżuri proviżorji sabiex jimminimizzaw dan ir-riskju u jiproteġu l-pazjenti, waqt li r-rieżami għadu għaddej u waqt li ssir valutazzjoni fid-dettall tad-data kollha disponibbli relatata mal-benefiċċju u mar-riskju ta' Esmya.
- Il-PRAC jirrakkomanda li l-ebda pazjent ġdid m'għandu jiġi kkurat bil-prodott mediċinali waqt li r-rieżami jkun għadu għaddej. Il-miżuri proviżorji proposti mill-PRAC jinkludu wkoll il-limitazzjoni tal-użu tal-prodott mediċinali f'pazjenti li attwalment qegħdin jirċievu kura terapewtika. Fir-rigward tal-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura intermittenti, l-użu tal-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ffinalizzaw kors ta' kura preċedenti.
- Il-PRAC irrakkomanda l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied tal-inqas kull xahar ta' pazjenti li qegħdin jirċievu l-kura kif ukoll sa erba' ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura. Dawn l-investigazzjonijiet għandhom isiru immedjatament f'każ li pazjent juri sinjali jew sintomi kompatibbli ma' ħsara fil-fwied. Il-pazjenti li jiżviluppaw livelli tat-transaminase > darbtejn tal-limitu ta' fuq tan-normal waqt kura b'Esmya għandhom iwaqqfu l-kura u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li għandha titqassam komunikazzjoni tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa dwar il-miżuri prekawzjonarji, waqt l-istennija tar-riżultat tar-rieżami sħiħ ta' Esmya.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Esmya jibqa' favorevoli soġġett għall-miżuri proviżorji li hemm qbil dwarhom.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjonijiet tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya.

Din ir-rakkomandazzjoni hija mingħajr preġudizzju għall-konklużjonijiet finali tal-proċedura li għadha għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.