

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

Konklużjonijiet xjentifiċi

Ulipristal acetate 5 mg (Esmya) kienet awtorizzata għall-ewwel darba fil-pajjiżi kollha tal-UE/ŻEE fit-23 ta' Frar 2012 permezz ta' proċedura ċentralizzata. Mill-2019, mediċini ġeneriċi ta' ulipristal acetate 5 mg ġew awtorizzati permezz ta' proċeduri nazzjonali f'diversi pajjiżi tal-UE taħt diversi ismijiet kummerċjali. L-esponiment ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' ulipristal acetate 5 mg ġie stmat għal 960,414-il pazjent, b'mod kumulattiv sad-29 ta' Frar 2020.

Ulipristal acetate ngħatat l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tal-UE inizjalment għall-kura ta' qabel l-operazzjoni għal sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva b'tul ta' kura limitata għal 3 xhur minhabba n-nuqqas ta' *data* ta' sigurtà fit-tul għal perijodu itwal minn 3 xhur. Meta d-*data* fit-tul saret disponibbli, ġiet approvata t-tieni indikazzjoni fl-2015 biex tippermetti korsijiet ta' kura intermittenti ripetuti f'nisa li ma kinux ipplanati li jkollhom kirurgija.

F'Mejju 2018, il-PRAC temm reviżjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Esmya skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 li nbda minhabba r-rapportar ta' tliet każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied. Waqt ir-reviżjoni, ġie rrapportat każ addizzjonali fir-rigward ta' insuffiċjenza akuta fil-fwied assoċjata mal-użu ta' ulipristal acetate 5 mg. Bħala riżultat tar-reviżjoni, u b'kunsiderazzjoni tad-*data* kollha disponibbli, il-PRAC irrakkomanda sett ta' miżuri biex jitnaqqas ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied assoċjata ma' ulipristal acetate 5 mg fosthom ir-restrizzjonijiet tal-indikazzjonijiet. Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC ġew approvati mis-CHMP f'Mejju 2018. Ulipristal acetate hija attwalment approvata fl-UE/ŻEE għall-indikazzjonijiet li ġejjin:

- *kors wiehed ta' kura* ta' kura ta' qabel l-operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva.
- kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva li *mhumex eligibbli għal kirurgija*.

F'Diċembru 2019, l-EMA ġiet infurmata dwar każ ġdid ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied wara esponiment għal ulipristal acetate (il-ħames każ b' mod kumulattiv).

Il-gravità tal-każ irrapportat, ir-relazzjoni kawżali bejn ulipristal acetate 5 mg u insuffiċjenza akuta fil-fwied, u l-okkorrenza tiegħu minkejja l-konformità mal-attivitajiet implimentati tal-imminimizzar tar-riskju kienet ikkunsidrata ta' tħassib kbir li tiġġustifika investigazzjoni fil-fond tal-impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate u aktar kunsiderazzjoni tal-effikaċja tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju.

Fil-5 ta' Marzu 2020, il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u talbet lill-Aġenzija sabiex tivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg u sabiex tagħti l-opinjoni tagħha, dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal ulipristal acetate 5 mg għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiza jew revokata. Il-KE talbet ukoll lill-Aġenzija sabiex tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk kinux meħtieġa miżuri provviżorji.

Fit-12 ta' Marzu 2020, wara reviżjoni tad-*data* disponibbli u b'mod partikolari l-ħames każ kumulattiv ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied, il-PRAC irrakkomanda, bħala miżura temporanja, is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali b'ulipristal acetate 5 mg sakemm tkun tista' tintlaħaq deċiżjoni definittiva.

Fit-3 ta' Settembru 2020, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni sabiex jirrevoka l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti kkonċernati li kienet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

L-effikaċja ta' ulipristal acetate 5 mg fil-kura tas-sintomi tal-fibrojd tal-utru ntweriet fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq ta' Esmya. Il-benefiċċji kliniċi tal-kura ta' qabel l-operazzjoni jistgħu jitqiesu limitati peress li hija limitata għal kors wiehed ta' kura qabel il-kirurġija, u hemm alternattivi oħra ta' kura fuq perjodu qasir. Il-benefiċċji ta' ulipristal acetate huma kkunsidrati l-akbar fl-indikazzjoni ta' kura intermittenti, jiġifieri għal pazjenti li mhumieq eligibbli għal operazzjoni, peress li għal dawk il-pazjenti l-alternattivi għall-kura huma limitati. Dawk li mhumieq eligibbli għal intervent kirurġiku jistgħu jinkludu nisa li, għal diversi raġunijiet, jikkostitwixxu riskju kirurġiku, bħal dawk li huma obezi, li jbatu minn mard konkurrenti, li jkunu qed jiġu kkurati b'ċerti medikazzjonijiet jew li jixtiequ jippreservaw il-fertilità. Għalhekk, ulipristal acetate 5 mg tista' tipprovdi benefiċċji klinikament rilevanti lil nisa li mhumieq eligibbli għal kirurġija, li s-saħħa u l-kwalità tal-ħajja tagħhom huma affettwati minn sintomi ta' fibrojdi tal-utru, b'mod partikolari tnixxija qawwija ta' demm.

Ir-riskju ta' ħsara fil-fwied minħabba l-medicina (DILI) flimkien mal-użu ta' ulipristal acetate 5 mg ġie rivedut bir-reqqa fir-reviżjoni preċedenti tal-Artikolu 20 ta' Esmya. Bħala riżultat ta' din ir-reviżjoni, "insuffiċjenza epatika" ġiet aġġudikata bħala reazzjoni avversa għall-medicina u DILI bħala riskju importanti identifikat għal ulipristal acetate, iż-żewġ indikazzjonijiet approvati ġew ristretti, u ġew implimentati bosta miżuri attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju. Barra minn hekk, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAH) ta' Esmya intalab jagħmel bosta studji inkluż dwar il-mekkanizmu ta' ulipristal acetate assoċjat ma' ħsara fil-fwied biex jikkarakterizza aktar dan ir-riskju. Madankollu dawn l-istudji ma kkontribwixxewx sabiex jiġi ċċarat aktar il-mekkanizmu ta' ħsara fil-fwied b'raba ma' ulipristal acetate 5 mg u abbażi tal-evidenza disponibbli, l-epatotossicità assoċjata ma' ulipristal acetate hija kkunsidrata ta' natura idjosinkratika, u dan jagħmilha diffiċli biex jiġu identifikati pazjenti suxxettibbli li jkunu f'riskju akbar.

Mir-reviżjoni preċedenti, Gedeon Richter innota li l-esponiment tal-pazjent għall-Esmya kien irreġistra tnaqqis sinifikanti (aktar minn 50 %). Bejn l-1 ta' Marzu 2018 u d-29 ta' Frar 2020, waslu 476 każ ġdid fi hdan SMQ (avvenimenti serji u mhux serji) relatati ma' disturb tal-fwied; li minn dawn, 97 każ kien serju b'seba' każijiet li kien fihom informazzjoni suffiċjenti/parzjalment suffiċjenti għall-valutazzjoni tal-kawżalità, inkluż każ wiehed ta' ħsara serja fil-fwied li wasslet għal trapjant tal-fwied (il-ħames każ kumulattiv). Għal dan il-każ, ma ġewx identifikati fatturi ta' konfużjoni, u ġew esklużi etjoloġiji plawżibbli oħrajn; għalhekk, il-kawżalità bejn ulipristal acetate u l-epatite akuta li twassal għal insuffiċjenza epatika akuta u għal trapjant tal-fwied ġiet evalwata bħala probabbli/probabbli ħafna, jiġifieri bi grad ta' ċertezza ferm oġġla.

Ġie nnotat ukoll li ma setgħetx tiġi evitata progressjoni fl-iżvilupp ta' insuffiċjenza epatika li twassal għal trapjant tal-fwied. Dan il-każ għalhekk jikkonferma li r-rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ tal-fwied kif inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott wara r-riferiment preċedenti ma setgħux jipprevjenu ħsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied fil-pazjenti kollha.

Fil-kuntest ta' din ir-reviżjoni, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAHs) intalbu jiddiskutu l-ħtieġa u l-fattibbiltà għal kwalunkwe attività oħra tal-imminimizzar tar-riskju biex ikompli jitnaqqas ir-riskju ta' tossicità serja tal-fwied, inkluż tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll proposti għall-monitoraġġ tal-effikaċja tagħhom.

Biex ikompli jitnaqqas ir-riskju, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAH) tal-prodott originatur Esmya ppropona li jirtira l-indikazzjoni għall-kura ta' qabel l-operazzjoni, li jindika li, il-kura ta' qabel l-operazzjoni tista' tiġi sostitwita bl-użu ta' agonista GnRH għall-użu għal terminu qasir. Kif indikat minn xi esperti kkonsultati fil-kuntest ta' din ir-reviżjoni, it-tnaqqis tal-volum ta' fibrojdi minn ulipristal acetate 5 mg mhuwiex ikkunsidrat għoli ħafna u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott fil-kuntest ta' qabel l-operazzjoni ma għandux impatt profond fuq is-suċċess tal-kirurġija. Ġie nnotat ukoll minn ħafna mill-esperti li jeżistu alternattivi għal din l-indikazzjoni fl-istadju ta' qabel l-

operazzjoni. Minhabba dan ta' hawn fuq u fid-dawl tar-riskju ta' hsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied b'ulipristal acetate 5 mg, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg fil-kura ta' qabel l-operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru mhuwiex meqjus favorevoli għal din l-indikazzjoni u għalhekk din l-indikazzjoni għandha titneħħa.

Biex ikompli jitnaqqas ir-riskju, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq ta' Esmya ppropona wkoll restrizzjoni tal-popolazzjoni fil-mira għall-indikazzjoni intermittenti għal pazjenti li mhuwiex eliġibbli għal isterektomija. Madankollu, tqajjem thassib dwar id-definizzjoni ta' dan is-sottogrupp ta' pazjenti. Mid-diskussjonijiet fil-grupp ta' esperti mlaqqa' fil-kuntest ta' din ir-reviżjoni, deher evidenti li d-deskrizzjoni/definizzjoni proposta ta' dan is-sottogrupp ta' pazjenti tidher wiesgħa hafna (eż. nisa b'kontraindikazzjonijiet mediċi apparenti għall-kirurgija, nisa li ma kellhomx għazliet ta' kura oħra, nisa li jixtiequ jippreservaw il-fertilità, u n-nisa li ma jridux jagħmlu kirurgija). Skont l-interpretazzjoni fil-prattika klinika ta' "pazjenti li ma jridux ikunu sottoposti għal kirurgija" jew "pazjenti li mhuwiex adatti għal kirurgija/isterektomija", din l-indikazzjoni tista' tapplika għal hafna pazjenti u b'hekk ir-restrizzjoni tal-indikazzjoni għal pazjenti "mhux eliġibbli għal kirurgija/isterektomija" ssir dgħajfa bħala attività tal-imminimizzar tar-riskju. L-esperti rrikonoxxew ukoll li hemm nuqqas ta' data dwar il-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg wara s-serjan tas-sintomi, jiġifieri li tigi evitata kirurgija/isterektomija fit-tul.

L-esperti kkonsultati matul ir-reviżjoni rrakkomandaw li l-benefiċċji u r-riskji ta' ulipristal acetate għandhom jiġu kkomunikati biżżejjed lill-pazjenti – b'mod aktar importanti r-riskju ta' hsara fil-fwied – u saħqu fuq l-importanza tat-tqegħid ta' daww il-benefiċċji u r-riskji fil-kuntest tal-benefiċċji u r-riskji tal-għazliet l-oħra kollha disponibbli. Il-PRAC ikkunsidra r-riflessjonijiet mill-esperti li l-alternattivi tal-kura kirurgika għall-kura ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru mhuwiex mingħajr riskju. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li l-fatt li jkun tqabbi l-gust bejn il-kura kirurgika u daww farmakologiċi kien ta' sfida peress li kien ikollu jinkludi tipi differenti ta' riżultati fuq is-saħħa fuq terminu qasir u fit-tul kemm permezz ta' kura kif ukoll fit-tul, preferibbilment abbażi ta' studji komparattivi. Il-kura kirurgika tista' twassal għal kura immedjata iżda f'każijiet rari tista' twassal għal riskju ta' konsegwenzi negattivi għal perjodu ta' terminu qasir jew fit-tul, filwaqt li kuri farmakologiċi prinċipalment jirriżultaw f'serjan mis-sintomi iżda, f'każijiet rari, jistgħu jwasslu għal avvenimenti avversi serji. Gedeon Richter, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAH) ta' Esmya, irrikonoxxa wkoll li għandha tigi kkunsidrata l-fattibbiltà li jiġi żgurat li l-pazjenti kollha jkollhom opportunità uguali sabiex jagħmlu deċiżjoni infurmata adegwata, inkluż il-kondiviżjoni ta' informazzjoni xierga mit-tabib kuranti fir-rigward tar-riskji ta' għazliet ta' kura u l-konsegwenzi rilevanti tagħhom, u li abbażi tal-għodod disponibbli u l-kanali ta' komunikazzjoni, jistgħu jiġu identifikati limitazzjonijiet sinifikanti.

Il-PRAC kien tal-opinjoni li l-bidliet proposti fl-indikazzjonijiet (jiġifieri t-tneħħija tal-indikazzjoni ta' qabel l-operazzjoni u r-restrizzjoni tal-indikazzjoni intermittenti għal daww mhux eliġibbli għal kirurgija/isterektomija) jistgħu jkomplu jnaqqsu n-numru ta' pazjenti esposti għall-ulipristal acetate 5 mg. Madankollu, kif rrikonoxxut mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAH) ta' Esmya, il-grupp ta' pazjenti li għalih it-terapija hija adegwata ma jistax ikun definit sew, li jagħmel id-deċiżjoni tal-kura b'ulipristal acetate 5 mg pjuttost suġġettiva. Barra minn hekk, fid-dawl tan-natura idjosinkratika tar-riskju u d-diffikultà biex titbassar l-okkorrenza tagħha (eż. billi jiġu identifikati fatturi ta' riskju rilevanti), il-PRAC ikkunsidra li r-riskju ta' hsara severa fil-fwied ma jkunx imnaqqas biżżejjed f'daww li xorta jkun esposti. L-esperti kkonsultati lanqas ma setgħu jidentifikaw popolazzjoni fejn ir-riskju jista' jiġi previst u għalhekk evitat. Il-PRAC innota wkoll il-limitazzjonijiet ta' fattibbiltà biex tigi żgurata informazzjoni adegwata disponibbli għall-pazjenti kollha għal deċiżjoni infurmata u kien tal-fehma li ma setgħet tigi implimentata l-ebda attività oħra tal-imminimizzar tar-riskju li tipprevjeni r-riskju ta' hsara serja fil-fwied. Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg ma kienx favorevoli bħala kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi tal-fibrojdi tal-utru.

Fid-dawl tan-natura serja u idjosinkratika tar-riskju ta' hsara serja fil-fwied, l-okkorrenza ta' insuffiċjenza epatika minkejja l-attivitajiet implimentati tal-imminimizzar tar-riskju, li la aktar miżuri tar-riskju biex jipprevjenu u jnaqqsu r-riskju ma ġew identifikati u lanqas sottopopolazzjoni fejn il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal 5 mg ma seta' jkun pożittiv, il-PRAC ikkonkluda li dan ir-riskju huwa akbar mill-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg fl-indikazzjonijiet kollha tagħha.

Minhabba li l-ebda kundizzjoni, jekk issodisfata fil-futur, ma turi bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti, il-PRAC irrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali bl-ulipristal acetate 5 mg.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tal-evalwazzjoni tad-*data* minn attivitajiet ta' farmakovigilanza, għal prodotti mediċinali bl-ulipristal acetate 5 mg;
- Il-PRAC irreveda l-informazzjoni disponibbli għall-Kumitat dwar ulipristal acetate 5 mg u r-riskju ta' ħsara serja fil-fwied, inkluża d-*data* pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq ta' ulipristal acetate 5 mg bil-miktub u fi spjegazzjonijiet orali u l-eżitu tal-konsultazzjoni mal-grupp ta' esperti ad-hoc imlaqqa' fil-kuntest ta' din il-proċedura;
- Il-PRAC irreveda l-każijiet kollha ta' ħsara serja fil-fwied irrapportati fost in-nisa kkurati b'ulipristal acetate 5 mg għall-kura tas-sintomi tal-fibrojdji tal-utru, inkluż każ ġdid ta' ħsara serja fil-fwied li wassal għal trapjant tal-fwied (il-ħames każ b' mod kumulattiv) irrapportat għalkemm l-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju miftiehma bħala riżultat tar-riferiment preċedenti skont l-Artikolu 20 kienu segwiti. Il-PRAC ikkonkluda li l-assocjazzjoni kawżali ta' ulipristal acetate 5 mg ma' ħsara serja fil-fwied kienet probabbli/probabbli hafna u nnota li progressjoni fl-iżvilupp ta' insuffiċjenza epatika li twassal għal trapjant tal-fwied ma setgħetx tiġi evitata;
- Il-PRAC iddiskuta proposti ulterjuri ta' mminimizzar tar-riskju u ma seta' jidentifika l-ebda attività addizzjonali li tiżgura l-imminimizzar effettiv tar-riskju għal livell aċċettabbli. Fid-dawl tan-natura serja u idjosinkratika tar-riskju, il-PRAC ikkonkluda li dan ir-riskju huwa akbar mill-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg fil-kura tas-sintomi tal-fibrojdji tal-utru. Ma gie identifikat l-ebda sottogrupp ta' pazjenti li fuqhom il-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg jegħlbu r-riskji;
- Barra minn hekk, il-PRAC ma seta' jidentifika l-ebda kundizzjoni, li t-twettiq tagħha juri bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali b'ulipristal acetate 5 mg għall-kura tas-sintomi tal-fibrojdji tal-utru mhuwiex favorevoli u jirrakkomanda, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, ir-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali kollha bl-ulipristal acetate 5 mg.

Spjegazzjoni dettaljata tas-CHMP tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-informazzjoni addizzjonali pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAHs) kif ukoll ir-riżultat tal-konsultazzjoni mal-grupp ta' esperti ad-hoc imlaqqa' fil-kuntest ta' din il-proċedura. Abbażi ta' din id-*data*, is-CHMP ma qabilx mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet ġenerali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Punti ta' divergenza mar-rakkomandazzjoni tal-PRAC u raġuni xjentifika tal-pożizzjoni tas-CHMP

Aspetti dwar is-sigurtà

Ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied b'ulipristal acetate 5 mg ġie evalwat fil-kuntest tar-reviżjoni tal-Artikolu 20 ta' Esmja fl-2018 u ġie konkluż mill-PRAC u s-CHMP li l-prodott jista' jgħorr riskju għal ħsara serja fil-fwied. Filwaqt li għad baqa' incertezzi dwar il-kawżalità, il-PRAC u s-CHMP irrikonnoxxew ir-riżultat serju ħafna tal-każijiet irrapportati ta' ħsara fil-fwied u ġie implimentat sett ta' attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju għal Esmja, inkluż restrizzjoni tal-indikazzjoni, l-introduzzjoni ta' kontraindikazzjoni f'pazjenti b'disturb fil-fwied sottostanti, rakkomandazzjoni biex isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel u matul il-kura, u l-implimentazzjoni ta' materjal edukattiv, inkluż karta tal-pazjenti f'kull pakkett ta' ulipristal acetate 5 mg sabiex pazjenti b'disturb epatiku jiġu informati b'mod adegwat dwar ir-riskji possibbli ta' ħsara fil-fwied. Bir-riskju jiġi kkomunikat b'mod ċar lill-pazjenti u lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa, kien mistenni li jekk kien hemm aktar każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li twassal għal ħsara fil-fwied, dawn jiġu rrapportati f'dak iż-żmien.

Evalwazzjoni tal-effikaċja tal-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju meħuda fl-2018 indikat li l-limitazzjoni tal-popolazzjoni billi ġew ristretti ż-żewġ indikazzjonijiet kienet wasslet għal tnaqqis kbir fl-għadd ta' pazjenti kkurati għal madwar 25-30 % tal-proporzjon tal-pazjenti qabel ir-riferiment skont l-Artikolu 20 fl-2018. Is-CHMP innota li r-rata ta' rappurtar ta' ħsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied ta' 0.52/100,000 abbażi ta' 4/765,000 pazjent espost għal ulipristal acetate 5 mg qabel il-proċedura preċedenti skont l-Artikolu 20 u 0.51/100,000 abbażi ta' 1/194.614 pazjent espost għal ulipristal acetate 5 mg sa mill-proċedura preċedenti skont l-Artikolu 20, baqgħet l-istess. Ġie nnotat ukoll li dawn l-incidenzi huma skont incidenza konservattiva ta' sfond ta' mewt/trapjant tal-fwied ta' 0.55 każijiet għal kull 100,000 abitant kif deskritt minn Ibáñez fl-2002¹.

Is-CHMP innota wkoll li r-riżultati f'numru limitat ta' pazjenti b'żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied matul l-użu ta' ulipristal acetate 5 mg urew titjib jew normalizzazzjoni tal-valuri miżjuda tat-test tal-funzjoni tal-fwied (LFT) wara t-twaqqif ta' ulipristal. Għalkemm din id-*data* hija limitata, din tissuggerixxi li l-prestazzjoni tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied hija utli fil-prevenzjoni tal-progressjoni tal-ħsara fil-fwied. Is-CHMP madankollu għaraf li l-ħames każ ta' ħsara serja fil-fwied irrapportat f'Diċembru 2019 kellu relazzjoni kawżali probabbli/probabbli ħafna ma' ulipristal acetate 5 mg u li dan il-każ kien seħħ minkejja l-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju fis-seħħ u li progressjoni fl-iżvilupp ta' insuffiċjenza epatika li twassal għal trapjant tal-fwied ma setgħetx tiġi evitata.

Aspetti dwar l-effikaċja

- Kura qabel l-operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru

Fit-tmiem ta' kors wieħed ta' kura (tliet xhur), 73.4 % u 75.3 %, rispettivament, tal-pazjenti f'żewġ studji differenti ta' fażi III rapportaw amenorrea u l-volum medjan tal-fibrojdi tnaqqas meta mqabbel mal-linja bażi b'21.2 % u 35.6 %, rispettivament.

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.

It-tnaqqis fid-daqs tal-mijoma, li jista' jiffacilita l-kirurgija, kif ukoll it-tnaqqis fit-telf ta' demm u l-anemija, li se jtejbu s-saħħa ġenerali tal-pazjent, huma meqjusin klinikament rilevanti. Madankollu, il-benefiċċji kliniċi tal-kura qabel l-operazzjoni huma kkunsidrati limitati, u hemm alternattiva oħra għal kura ta' terminu qasir għal qabel l-operazzjoni, jiġifieri agonist GnRH.

- Kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi tal-fibrojd tal-utru

Fit-tmiem tar-raba' kors ta' kura, li jikkorrispondi għal madwar sentejn ta' kura (erba' korsijiet ta' tliet xhur b'korsijiet ta' kura mill-ġdid li jibdew fl-ewwel ġimgħa tat-tieni mestrwazzjoni wara t-tlestija tal-kors tal-kura preċedenti), 69.6 % tal-pazjenti rrapportaw amenorrea u t-tnaqqis medjan tal-volum ta' mijoma mil-linja bażi kien ta' 71.8 % fi studju wieħed ta' fażi III.

Il-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg huma kkunsidrati l-akbar fl-indikazzjoni ta' kura intermittenti, jiġifieri għall-pazjenti li s-saħħa u l-kwalità tal-ħajja tagħhom huma affettwati minn sintomi ta' fibrojdi tal-utru, b'mod partikolari tnixxija qawwija ta' demm, iżda li mhumiex adatti għal kirurgija, minħabba li għal dawk il-pazjenti li għandhom bżonn kura itwal, ma hemm l-ebda alternattiva ovvja ta' kura farmakoloġika oħra. Dawk li mhumiex xierqa għal kirurgija jistgħu jinkludu nisa li, għal diversi raġunijiet, jipprezentaw riskju kirurġiku, bħal pereżempju nisa li huma obezi, nisa f'riskju oġġett ta' trombożi venażi, b'marda konkomittanti, jew li jirċievu medikazzjonijiet konkomittanti. Il-kirurgija tista' ma tkunx adatta għan-nisa li jixtiequ jzommu l-possibbiltà li jgħorġu tqal.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Is-CHMP innota li l-hames każ ta' ħsara serja fil-fwied irrapportat b'ulipristal acetate 5 mg għandu relazzjoni kawżali probabbli/probabbli ħafna ma' ulipristal acetate 5 mg u rrikonoxxa li dan il-każ kien seħħ minkejja l-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju fis-seħħ u li progressjoni fl-iżvilupp ta' insuffiċjenza epatika li twassal għal trapjant tal-fwied ma setgħetx tiġi evitata. Madankollu, is-CHMP innota li l-inċidenza ta' ħsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied b'ulipristal acetate 5 mg hija konformi ma' inċidenza fl-isfond konservattiva ta' mewt/trapjant tal-fwied.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll il-proposta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fuq is-sug (MAH) ta' Esmya biex jirtira l-indikazzjoni tal-kura qabel l-operazzjoni biex tiġi limitata l-espożizzjoni għall-ulipristal acetate u għalhekk ikompli jitnaqqas ir-riskju. L-indikazzjoni ta' kors ta' kura waħda ta' qabel operazzjoni tirrifletti sitwazzjoni fejn hija ppjanata l-kirurgija, madankollu t-tnaqqis fid-daqs tal-myoma kif ukoll it-tnaqqis fit-telf tad-demm u l-anemija huma kkunsidrati ta' sinifikat kliniku. Madankollu is-CHMP innota li xi esperti kkonsultati fil-kuntest ta' din ir-reviżjoni kienu indikaw li t-tnaqqis fil-volum tal-fibrojd minn ulipristal acetate 5 mg ma kienx ikkunsidrat għoli ħafna u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott fil-kuntest ta' qabel l-operazzjoni ma kellux impatt profond fuq is-suċċess tal-kirurgija. Is-CHMP innota wkoll li l-esperti kienu enfasizzaw li jeżistu alternattivi għal din l-indikazzjoni fl-istadju ta' qabel l-operazzjoni. Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq u wara li gie kkunsidrat ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied li twassal għal trapjant tal-fwied b'ulipristal acetate 5 mg, is-CHMP qabel mal-PRAC li ulipristal acetate 5 mg ma għandux jibqa' jintuża bħala kura ta' qabel l-operazzjoni għal sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru u għalhekk din l-indikazzjoni għandha titneħħa.

Is-CHMP innota li l-PRAC kien ukoll tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg kien negattiv bħala kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru. Is-CHMP kien madankollu tal-opinjoni li l-benefiċċji ta' ulipristal acetate 5 mg fl-indikazzjoni ta' kura intermittenti jibqgħu rilevanti għal sottogrupp ta' nisa b'sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru meta l-embolizzazzjoni tal-fibrodji tal-utru u/jew alternattivi ta' kura kirurġika mhumiex xierqa jew ma kellhomx suċċess, minħabba li għal dawk il-pazjenti hemm biss alternattivi ta' kura limitati ħafna.

L-esperti kkonsultati waqt laqgħa tal-grupp ta' esperti ad hoc (AHEG) qablu li meta ulipristal acetate 5 mg tiġi kkunsidrata bħala kura intermittenti huwa ferm importanti li jiġu kkunsidrati r-riskji relatati mal-ġhażliet alternattivi (isterektomija u l-kuri kirurġiċi alternattivi anqas invażivi, bħal majomektomija addominali jew konverżjoni intraoperattiva għal isterektomija). Aspett importanti li għandu jitqies huwa li kull għażla kirurġika għandha r-riskju ta' għajja stess, eż. ir-rata ta' mortalità wara isterektomija tvarja minn 1 f'500 sa 1 f'3000; filwaqt li kumplikazzjonijiet kbar bħal tnixxija ta' demm, perforazzjoni intestinali huma f'rikorrenza ta' 1 f'100. Ir-rikorrenza ta' fibrojdi wara majomektomija hija komuni u jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' kura addizzjonali (American college of Obstetricians and gynaecologists 2008) (Kulleġġ Amerikan tal-Ostetriċi u l-ġinekologi 2008). Majomektomija addominali tikkonferixxi wkoll riskji sostanzjali fir-rigward tal-fertilità, inkluż riskju ta' bejn 3 u 4 % ta' konverżjoni intraoperattiva għal isterektomija u żvilupp frekwenti ta' adeżjonijiet fl-utru wara l-operazzjoni. Ir-rati ta' kumplikazzjonijiet kbar wara l-embolizzazzjoni huma simili għal dawk ta' wara l-kirurġija, iżda l-embolizzazzjoni hija assoċjata ma' riskju oġġettiv ta' kumplikazzjonijiet żgħir u tal-ħtieġa ta' interventi kirurġiċi oħra (normalment isterektomija)².

Il-grupp esperti indika li huwa importanti wkoll li wieħed jikkunsidra l-popolazzjoni ta' pazjenti li ma ridux jagħmlu kirurġija, bħal pazjenti iżgħar li għalihom, il-fatt li jirrifjutaw isterektomija se tippreserva l-possibbiltà li jinqabdu tqal. F'dan il-kuntest, il-biċċa l-kbira tal-esperti kkonsultati fil-kuntest tal-laqgħa tal-grupp ta' esperti ad-hoc saħqu fuq il-ħtieġa li jkun hemm l-għażla ta' ulipristal acetate 5 mg għall-kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi tal-fibrojdi tal-utru.

Ġie nnotat ukoll li l-esperti kienu saħqu fuq l-importanza ta' analiżi dettaljata tar-riskji u reviżjoni bir-reqqa tal-każ individwali qabel ma tittiehed kwalunkwe deċiżjoni dwar il-kura u li l-ġhoji ta' pariri lill-pazjenti għandu jkun iċ-ċentru tat-tehid ta' deċiżjonijiet. Ir-rappreżentant tal-pazjenti preżenti fil-laqgħa qasam din l-opinjoni, billi saħaq fuq l-importanza tal-għażla u d-deċiżjoni infurmata tal-individwi filwaqt li tqiesu l-għażliet disponibbli kollha.

Is-CHMP qabel li d-deċiżjoni dwar jekk il-kirurġija hijiex l-aqwa għażla, inkluż l-isterektomija, jenħtieġ li tkun fil-livell tat-tabib kuranti u tal-pazjent f'kuntest ta' tehid ta' deċiżjonijiet informati. Is-CHMP kien ukoll tal-fehma li, diment li l-benefiċċji u r-riskji ta' ulipristal acetate 5 mg u għażliet oħra ta' kura li jistgħu jintużaw jiġu kkomunikati b'mod tajjeb biżżejjed kemm lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kif ukoll lill-pazjenti, ulipristal acetate 5 mg għandha tibqa' disponibbli għall-kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi tal-fibrojdi tal-utru għal nisa adulti li ma jkunux laħqu l-menopawza meta l-embolizzazzjoni tal-fibrojdi tal-utru u/jew alternattivi ta' kura kirurġika ma jkunux sostenibbli jew ma jkunux irrimediabbli.

Sabiex ir-riskji jiġu minimizzati aktar u sabiex titjieb il-komunikazzjoni dwar ir-riskji assoċjati ma' ulipristal acetate 5 mg, is-CHMP irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex tirrifletti li f'xi każijiet ta' ħsara fil-fwied, kien meħtieġ trapjant tal-fwied. Is-CHMP irrakkomanda wkoll aġġornament tal-materjal edukattiv kemm għal min jikteb ir-riċetti kif ukoll għall-pazjenti biex jiżdied l-għarfien dwar ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied u jenfasizza l-ħtieġa li l-pazjenti jiġu avżati dwar ir-riskju u l-benefiċċji ta' għażliet ta' kura disponibbli biex ikunu jistgħu jieħdu deċiżjoni infurmata.

Sommarju tal-miżuri l-ġodda rakkomandati

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott

Is-CHMP ikkunsidra li kien hemm bżonn ta' emendi fis-sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8 tal-SmPC biex jitnaqqas ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied assoċjata mal-użu ta' ulipristal acetate 5 mg.

L-indikazzjoni kienet ristretta għal kura intermittenti ta' sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru f'nisa adulti li ma jkunux laħqu l-menopawza, meta għażliet ta' embolizzazzjoni tal-fibrojdi tal-utru

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

u/jew kura kirurġika ma jkunux adegwati jew ma jkunux irnexxew. L-indikazzjoni ta' kors wiehed ta' kura qabel l-operazzjoni thassret peress li ulipristal acetate 5 mg ma għandhiex tibqa' tintuża f' din l-indikazzjoni.

Barra minn hekk, it-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-użu tas-sezzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4) kif ukoll id-deskrizzjoni ta' reazzjoni avversa ta' insuffiċjenza epatika fis-sezzjoni 4.8 ġew emendati sabiex jirriflettu l-fatt li xi każijiet ta' ħsara fil-fwied u ta' insuffiċjenza epatika rrapportati b'ulipristal acetate 5 mg kellhom bżonn ta' trapjant tal-fwied.

Il-Fuljett ta' Tagħrif ġie emendat kif xieraq.

Attivitajiet addizzjonali tal-imminimizzar tar-riskju

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fuq is-suq (MAHs) għandhom iħaddnu sistema ta' ġestjoni tar-riskju deskritta fi pjan rivedut tal-ġestjoni tar-riskju bl-emendi li ġejjin.

Is-CHMP ikkunsidra li l-gwida eżistenti ta' Tabib għall-preskrizzjoni għandha tiġi emendata sabiex tirrifletti l-indikazzjoni riveduta, il-fatt li xi każijiet ta' ħsara fil-fwied u ta' insuffiċjenza epatika rrapportati b'ulipristal acetate 5 mg kienu jeħtieġu trapjant tal-fwied u jenfasizza li r-rikorrenza ta' insuffiċjenza epatika u fatturi ta' riskju għall-pazjenti mhumix magħrufa. Min jippreskrivi għandu jagħti l-parir lill-pazjenti wkoll dwar ir-riskju u l-benefiċċji tal-għażliet ta' kura disponibbli biex jippermettilhom jieħdu deċiżjoni infurmata.

Kien ikkunsidrat ukoll li l-karta eżistenti ta' twissija għall-pazjent għandha tiġi emendata biex tiċċara li f'numru żgħir ta' każijiet kien meħtieġ trapjant tal-fwied.

Pjan Dirett ta' Komunikazzjoni u Komunikazzjoni għall-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa

Il-Kumitat adotta l-formolazzjoni tal-kliem ta' komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC), sabiex il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) jkunu infurmati bir-riżultat ta' din ir-reviżjoni, inkluż l-indikazzjoni ristretta għal ulipristal acetate, jipprovdu informazzjoni ta' sfond dwar ir-riskju ta' ħsara serja fil-fwied, u jagħtu parir lill-HCPs sabiex jinformaw lill-pazjenti dwar sinjali u sintomi possibbli ta' ħsara fil-fwied kif ukoll dwar ir-riskju u l-benefiċċji tal-alternattivi kollha disponibbli sabiex ikunu jistgħu jieħdu deċiżjoni infurmata. Il-Kumitat qabel ukoll dwar pjan ta' komunikazzjoni.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP u għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC dwar ulipristal acetate 5 mg u d-data kollha pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fuq is-suq ta' ulipristal acetate 5 mg;
- Is-CHMP innota li l-assoċjazzjoni kawżali ta' ulipristal acetate 5 mg mal-ħames każ ta' ħsara serja fil-fwied li wassal għal trapjant tal-fwied ġiet evalwata bħala probabbli/probabbli ħafna, u rrikonoxxa li progressjoni fl-iżvilupp ta' insuffiċjenza epatika li twassal għal trapjant tal-fwied ma setgħetx tiġi evitata għalkemm l-attivitajiet miftiehma tal-imminimizzar tar-riskju bħala riżultat tar-riferiment preċedenti tal-Artikolu 20 ġew segwiti;
- Is-CHMP qabel li r-riskju ta' ħsara serja fil-fwied jegħleb il-benefiċċji ta' ulipristal acetate bħala kors wiehed ta' kura ta' qabel l-operazzjoni ta' sintomi moderati sa severi tal-fibrojdji tal-utru f'nisa adulti ta' età riproduttiva u din l-indikazzjoni għandha għalhekk titneħħa bi qbil mad-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fuq is-suq (MAHs);
- Is-CHMP kien madankollu tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate fl-indikazzjoni ta' kura intermittenti huwa kkunsidrat biss li jibqa' favorevoli f'sottogrupp ta' nisa b'sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi tal-utru li ma laħqux il-menopawża u li għalihom, l-embolizzazzjoni tal-fibrojdji tal-utru u/jew l-għażliet ta' kura kirurġika mhumix xierqa jew ma

rnexxewx, soġġett għar-riskju li jiġu kkomunikati biżżejjed lill-pazjenti u lill-preskriventi permezz tal-kliem fl-informazzjoni dwar il-prodott u materjal edukattiv biex jiġu żgurati deċiżjonijiet ta' kura infurmati sew flimkien mal-attivitajiet tal-imminimizzar tar-riskju diġà implimentati bħala eżitu tar-reviżjoni preċedenti.

Is-CHMP, bħala konsegwenza, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ulipristal acetate 5 mg jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u attivitajiet addizzjonali tal-imminimizzar tar-riskju deskritti hawn fuq.

Għaldaqstant, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal prodotti mediċinali bl-ulipristal acetate 5 mg.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat