

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fl-10 ta' Marzu 2016, il-Kummissjoni Ewropea ġiet infurmata li fi tliet provi kliniċi, il-grupp Indipendenti ta' Monitoraġġ tas-Sikurezza tad-Data kien osserva riskju akbar ta' mewt u inċidenza ogħla ta' avvenimenti avversi serji (SAE) fost individwi li kienu qed jirċievu idelalisib meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll. Il-provi vvalutaw kombinazzjonijiet tal-kura bil-kimoterapija u bl-immunoterapija li attwalment mhumiex awtorizzati għal Zydelig (idelalisib) fil-popolazzjonijiet b'karatteristiċi ta' stadji aktar bikrin tal-marda mill-indikazzjoni attwalment approvata. Madankollu, fid-dawl tad-data emerġenti dwar is-sigurtà, il-Kummissjoni Ewropea (KE) qieset li s-sejbiet mill-provi kliniċi u d-data kollha disponibbli dwar is-sigurtà relatata ma' idelalisib għandha tiġi riveduta sabiex jiġi vvalutat l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Zydelig fl-indikazzjonijiet approvati u fil-varjazzjonijiet rilevanti li għaddejjin.

Fil-11 ta' Marzu 2016, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zydelig (idelalisib) għandhiex tinzamm, tinbidel, tiġi sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Zydelig (idelalisib) huwa prodott awtorizzat skont proċedura ċentralizzata u attwalment huwa indikat flimkien ma' rituximab għall-kura ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL) li tal-anqas ikunu rċeview terapija waħda preċedenti, jew bħala kura tal-ewwel għażla fil-preżenza ta' tħassir ta' 17p jew ta' mutazzjoni ta' *TP53* f'pazjenti li l-kimoimmunoterapija mhijiex adatta għalihom. Idelalisib huwa indikat ukoll bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL) rifrattarja wara żewġ reġimi ta' kura preċedenti. Is-CHMP dan l-aħħar adotta opinjoni pożittiva sabiex jawtorizza wkoll l-użu ta' idelalisib f'CLL flimkien ma' antikorp monoklonali ieħor li jaħdem kontra s-CD20, ofatumumab.

Din ir-reviżjoni nbdiat minħabba rapporti ta' riskju akbar ta' mewt u inċidenza ogħla ta' avvenimenti avversi serji (SAE) fost individwi li kienu qed jirċievu idelalisib meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll osservati fi tliet provi kliniċi (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). Il-PRAC ikkunsidra d-data interim ġdida dwar is-sigurtà u data limitata ħafna dwar l-effikaċja minn tliet studji (-0123, -0124, -0125), li ġew itterminati, filwaqt li evalwa ż-żieda ta' idelalisib mat-terapiji standard għas-CLL tal-ewwel għażla u rikaduti ta' limfoma mhux ta' Hodgkin indolenti (iNHL) /limfoma limfoċitika zġhira (SLL) kif ukoll ir-riżultati tal-provi rilevanti l-oħrajn kollha inklużi dawk li kienu jappoġġjaw l-indikazzjonijiet imsemmiya hawn fuq. Il-PRAC innota li fl-istudju -0123, idelalisib ingħata flimkien ma' rituximab u bendamustine (kombinazzjoni mhux awtorizzata) f'pazjenti li kellhom CLL u li ma kinux ikkurati qabel bi jew mingħajr tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53*, li mhijiex l-istess popolazzjoni bħal dik fl-indikazzjoni attwali tas-CLL tal-ewwel għażla. Bl-istess mod, fl-istudji -0124 u -0125 idelalisib ma ntużax bħala monoterapija kif inhu awtorizzat bħalissa iżda flimkien ma' rituximab jew rituximab u bendamustine, rispettivament. Barra minn hekk, dawn iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti b'karatteristiċi tal-marda aktar bikrin mill-popolazzjoni li għaliha idelalisib huwa awtorizzat.

Idelalisib huwa magħruf li jikkawża infezzjonijiet komuni ħafna u newtrogenija u dawn ir-riskji huma riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għalkemm dawn ir-riskji kienu meqjusa aċċettabbli minħabba l-effett benefiku li ġie osservat fl-istudji li appoġġjaw l-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-

¹ GS-US-312-0123, studju tal-fażi tlieta, randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' idelalisib flimkien ma' bendamustine u rituximab għal CLL li qabel ma kienu ikkurati
GS-US-313-0124 studju tal-fażi tlieta, randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' idelalisib flimkien ma' rituximab għal iNHL ikkurata qabel
GS-US-313-0125 studju tal-fażi tlieta, randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' idelalisib flimkien ma' bendamustine u rituximab għal iNHL ikkurata qabel

estensjoni sussegwenti tal-indikazzjoni, dawn it-tliet studji ġodda jindikaw li f'pazjenti b'marda bikrija (CLL jew iNHL) ir-riskji (partikolarment dawk ta' infezzjoni serja) mhumiex megħlubin mill-benefiċċju. Madankollu ma kien hemm ebda indikazzjoni li pazjenti b'CLL li qatt ma ħadu l-kura qabel jikkostitwixxu popolazzjoni f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi relatati ma' idelalisib meta mqabbla ma' pazjenti rikaduti/rifrattorji. Madankollu dawn ir-riżultati jenfasizzaw l-importanza li jkun żgurat li r-riskju ta' infezzjoni serja jkun minimizzat b'mod adegwat fl-indikazzjonijiet awtorizzati, skont il-miżuri użati fl-istudji li wrew il-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib. B'mod partikolari, fil-gruppi ta' kura b'idelalisib ġiet osservata inċidenza ogħla ta' PJP, li ġgorr magħha riskju għoli ta' morbidità u mortalità, meta mqabbla mal-kontrolli fl-istudji kollha, u dehret li kienet konsiderevolment aktar baxxa fil-pazjenti li ngħataw profilassi għall-PJP. Ma ġiet identifikata ebda popolazzjoni b'riskju baxx jew perjodu mingħajr riskju u r-riskju jista' jkompli wara li tintemm it-terapija, u għalhekk, wara li kkunsidra l-linji gwida attwali dwar il-profilassi għall-PJP u f'konformità mal-parir tal-esperti kkonsultati waqt ir-reviżjoni (il-grupp xjentifiku konsultattiv [SAG]), il-PRAC irrakkomanda li l-profilassi għall-PJP għandha tingħata lill-pazjenti kollha tul il-kura kollu b'idelalisib u estiża sa sitt xhur wara skont il-ġudizzju kliniku. Infezzjonijiet CMV ukoll kienu notevolment irrapporati fil-gruppi tal-kura b'idelalisib, madankollu, fi studji kkontrollati fejn idelalisib ingħata flimkien ma' rituximab jew ofatumumab u mhux bendamustine, ir-rata rrapportata kienet baxxa. Madankollu, meta wieħed jikkunsidra s-serjetà ta' dawn l-avvenimenti, u wara l-parir tal-SAG, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni CMV preċedenti għandhom ikunu mmonitorjati klinikament u fil-laboratorju b'mod regolari u l-pazjenti b'viremja CMV għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni. Jekk jitfaċċaw sinjali kliniċi ta' infezzjoni CMV, wieħed għandu jikkunsidra li jwaqqaf idelalisib sakemm tkun għaddiet l-infezzjoni. Jekk jitqies li l-benefiċċji li jerġa' jissokta l-kura b'idelalisib huma akbar mir-riskji ta' CMV, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li tingħata terapija preventiva kontra s-CMV. Filwaqt li s-CMV u l-PJP huma riskji importanti, fl-istudji kienu jirrapprezentaw proporzjon relattivament żgħir tal-infezzjonijiet serji osservati, u għaldaqstant il-PRAC ikkunsidra li miżuri aktar ġenerali biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet serji kif implimentati bħala parti mill-miżuri provviżorji kienu ġġustifikati. B'mod partikolari, il-PRAC irrakkomanda li l-kura ma għandhiex tinbeda f'pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni sistemika kontinwa, li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi respiratorji u għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw sintomi respiratorji ġodda minnufih. L-għadd tad-demem tal-pazjenti wkoll għandu jiġi mmonitorjat matul l-ewwel sitt xhur tal-kura, bl-adattament tal-frekwenza skont l-għadd tan-newtrofili assolut (ANC). F'każ ta' ANC baxx ħafna ($<500/\text{mm}^3$), il-kura għandu jkun interrott u jista' jinbeda mill-ġdid, f'doża aktar baxxa, ladarba dan ikun ġie għan-normal. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet għandhom ikunu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott flimkien ma' deskrizzjoni tal-avvenimenti ta' infezzjoni u l-MAH għandu jagħmel studju sabiex jivvaluta l-għarfien tal-prattikanti tal-kura tas-saħħa dwar dawn il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji.

Ir-riżultati tal-istudju -0123 huma meqjusin ftit li xejn rilevanti għall-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib fl-indikazzjoni CLL awtorizzata, minħabba ż-zieda fit-tossicità ta' bendamustine. Barra minn hekk, id-data tissuggerixxi li dawn ir-riżultati jirriflettu l-fatt li t-tossicità magħrufa tal-kura ma kinitx megħluba mill-benefiċċji tiegħu minħabba l-pronjozi tajba u għaldaqstant il-mortalità baxxa relatata mal-marda ta' pazjenti b'CLL li ma ħadux kura qabel. Madankollu peress li l-pazjenti bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* għandhom pronjozi dgħajfa, l-estrapolazzjoni tar-riżultati pożittivi osservati f'individwi rikaduti/rifrattorji bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* li appoġġjaw l-għoti inizjali tal-indikazzjoni f'pazjenti li mhumiex adatti għall-kimoimmunoterapija mhijiex iddubitata. Madankollu, fid-dawl tad-data limitata disponibbli f'dan is-subsett u meta wieħed iqis id-disponibbiltà ta' għażliet oħrajn għall-kura tal-ewwel għażla għall-pazjenti b'CLL, il-PRAC kien tal-fehma li bħala prekawzjoni, idelalisib għandu jintuża biss f'pazjenti bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* jekk ma jkunux eliġibbli għal kwalunkwe terapija oħra. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib flimkien ma' rituximab f'pazjenti b'CLL mingħajr kura kif ukoll rikaduti/rifrattorji għaldaqstant huwa kkunsidrat

li għadu pożittiv diment li jiġu applikati l-miżuri rakkomandati ta' tnaqqis tar-riskju. Il-formolazzjoni tal-kliem tal-indikazzjoni ta' CLL tal-ewwel għażla għandha tiġi emendata sabiex tirrifletti r-rakkomandazzjoni ta' hawn fuq u għandu jkun speċifikat li din hija relatata ma' data limitata disponibbli f'dan il-kuntest.

Għall-istess raġunijiet, ir-rilevanza tar-riżultati tal-istudju -0123 hija meqjusa limitata għall-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib flimkien ma' ofatumumab fl-istess tipi ta' pazjenti b'CLL. Il-PRAC ikkonkluda li għandhom jiġu applikati l-istess miżuri ta' tnaqqis tar-riskju. Skont l-istess principju ta' prekawzjoni, fid-dawl tad-data limitata disponibbli f'pazjenti li ma ngħatawx kura bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' TP53, kien ikkunsidrat ukoll li idelalisib flimkien ma' ofatumumab għandu jintuża biss f'pazjenti b'CLL tal-ewwel għażla bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' TP53 li mhumiex eliġibbli għal kwalunkwe terapija oħra.

Ir-riżultati sfavorevoli tal-istudji -0124 u -0125 jirriflettu l-użu tat-tossiċità addizzjonali relatata mal-kura, li mhuwiex l-istess bħal dawk tal-użu awtorizzat fil-monoterapija. Il-karatteristiċi tal-pazjenti f'dawk l-istudji huma kompatibbli ma' pronjozi tajba, inkluż il-progress tal-marda bil-mod, u b'hekk iwasslu bħal fi studju -0123 għall-kxif tat-tossiċità ta' idelalisib. Għaldaqstant filwaqt li r-rilevanza ta' dawn ir-riżultati hija wkoll limitata għall-użu awtorizzat f'pazjenti rifrattorji għal zewġ għażliet preċedenti ta' kura ta' limfoma follikulari, fejn idelalisib intwera li huwa effettiv u ma teżisti ebda għażla oħra effettiva ta' kura, huma jenfasizzaw l-importanza li jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni serja. Il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni jibqa' pożittiv diment li jiġu implimentati l-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju. Barra minn hekk, peress li ma sar ebda studju kkontrollat f'din l-indikazzjoni, fid-dawl tal-importanza tar-riskju ta' infezzjonijiet serji, il-MAH għandu jagħmel studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex jiġbor data addizzjonali dwar is-sigurtà f'dawk il-pazjenti.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fl-indikazzjonijiet awtorizzati baqa' pożittiv, diment li l-kura tal-ewwel għażla b'idelalisib tintuża biss f'pazjenti bi tħassir ta' 17p jew b'mutazzjoni ta' TP53 li mhumiex eliġibbli għal kwalunkwe terapija oħra u li jiġu implimentati l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet serji. Il-PRAC ikkunsidra li dawn il-miżuri għandhom jiġu applikati għall-użu ta' idelalisib flimkien ma' ofatumumab f'pazjenti b'CLL.

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' farmakoviġilanza għal Zydelig (idelalisib).
- Il-PRAC irrieżamina d-data preliminari pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar ir-riżultati interim tal-istudji GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 li ssuġġeriet zieda akbar fir-riskju ta' mewt u infezzjoni serja b'idelalisib. Il-PRAC eżamina d-data rilevanti kollha l-oħra ppreżentata mill-MAH u l-opinjonijiet espressi mill-grupp xjentifiku konsultattiv dwar l-onkoloġija.
- Il-PRAC innota li l-istudji -0123, -0124 u -0125 kienu jinvolvu gruppi ta' pazjenti u kombinazzjonijiet ta' kura differenti minn dawk tal-indikazzjonijiet awtorizzati ta' Zydelig. Il-PRAC ikkunsidra r-riżultati ta' dawn l-istudji ftit rilevanti għall-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib fl-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu u fl-estensjoni kontinwa tal-indikazzjoni ma' ofatumumab għall-kura ta' CLL. Madankollu, bħala prekawzjoni u fid-dawl tal-fatt li data limitata hija disponibbli f'pazjenti b'CLL li ma ħadux kura bi tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' TP53, il-PRAC irrakkomanda li idelalisib għandu jintuża biss f'dan il-grupp ta' pazjenti jekk mhumiex eliġibbli għal kwalunkwe terapija oħra.

- Il-PRAC innota li ħafna mill-avvenimenti avversi serji rrapportati fl-istudji -0123, -0124 u -0125 kienu relatati ma' infezzjonijiet. Il-PRAC ikkunsidra li kienu meħtieġa miżuri oħrajn ta' tnaqqis tar-riskju magħruf ta' infezzjoni relatat mal-użu ta' idelalisib. Għal dan il-għan, il-PRAC irrakkomanda li l-kura b'idelalisib ma għandhiex tinbeda f'pazjenti b'evidenza ta' infezzjonijiet sistemici, li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi respiratorji u li għandhom jingħataw profilassi għall-pulmonite *Pneumocystis jirovecii* matul u wara l-kura b'idelalisib. Monitoraġġ kliniku u fil-laboratorju regolari għall-infezzjoni b'cytomegalovirus huwa rrakkomandat ukoll fil-pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni preċedenti. Barra minn hekk, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ tal-għadd tan-newtrofili. F'każ ta' newtopenija severa, il-kura għandha tkun interrotta u tista' tinbeda mill-ġdid f'doża aktar baxxa meta tintemm.

Fid-dawl ta' dan li ntqal, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zydelig huwa favorevoli diment li jsiru l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif deskritt hawn fuq.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Zydelig.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li ġiet rieżaminata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

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

Is-CHMP iddiskuta d-dikjarazzjoni proposta li għandha tiddaħħal fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC li d-data limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà tispjega għaliex idelalisib għandu jintuża bħala kura tal-ewwel għażla biss f'dawk il-pazjenti bit-tħassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* li mhumiex eliġibbli għal kwalunkwe terapija oħra. Dan it-test tqies li mhuwiex wieħed kontributorju peress li informazzjoni adegwata dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' idelalisib f'dawn il-pazjenti diġà hija inkluża f'sezzjonijiet oħrajn tal-informazzjoni dwar il-prodott. Għaldaqstant is-CHMP ikkonkluda li m'hemmx bżonn li din id-dikjarazzjoni tiddaħħal fl-SmPC.

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zydelig (idelalisib) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni tal-prodott.

Għaldaqstant is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' Zydelig (idelalisib).