

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-Deata kien osserva riskju akbar ta' mewt u incidenza ogħla ta' avvenimenti avversi serji (SAE) fost individwi li kienu qed jirċievu idelalisib meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll. Il-provi vvalutaw kombinazzjonijiet b'kimoterapija u b'immunoterapija li attwalment mhumieq awtorizzati għal Zydelig (idelalisib), jew kombinazzjoni awtorizzata ta' Zydelig u immunoterapija iżda f'popolazzjoni b'karatteristiċi ta' stadji aktar bikrin tal-marda mill-indikazzjoni attwalment approvata. Madankollu, fid-dawl tad-data emergenti 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.

Għalhekk fil-11 ta' Marzu 2016, il-KE 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 jevalwa l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Zydelig (idelalisib) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet rilevanti għat-tqeghid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati. Barra minn hekk, il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-Aġenzija biex tagħti l-opinjoni tagħha, dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri provviżorji sabiex tiġi protetta s-saħħa pubblika.

Ir-rakkomandazzjoni attwali tikkonċerna biss il-miżuri provviżorji rakkomandati mill-PRAC għal idelalisib. Għandu jiġi nnotat li d-data attwalment disponibbli għall-PRAC hija limitata ħafna u ma tippermettix li l-PRAC jagħti konkluzjonijiet definittivi. Għalhekk, qed jiġu rakkomandati miżuri provviżorji iżda dawn huma mingħajr preġudizzju għall-eżitu tar-rieżami li għaddejj skont il-proċedura tal-Artikolu 20.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Zydelig (Idelalisib) huwa prodott awtorizzat skont proċedura ċentralizzata u attwalment huwa indikat flimkien ma' rituximab għal-kura ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL) li talanqas ikunu rċewew 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.

Il-PRAC qies id-data ġdida limitata ħafna dwar is-sigurtà minn tliet studji (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), li issa spiċċaw, li vvalutaw iż-żieda ta' idelalisib ma' terapiji standard f'CLL tal-ewwel linja u f'rikaduta ta' limfoma mhux ta' Hodgkin indolenti (iNHL)/limfoma limfoċitika żgħira (SLL). Riżultati interim ta' dawn l-istudji wrew żieda fir-riskju ta' mewt u ta' avvenimenti avversi serji fil-fergħat ta' kura ta' idelalisib meta mqabbla ma' placebo. Il-PRAC innota li fl-istudju -0123, idelalisib kien ingħata f'kombinazzjoni ma' bendamustine u ma' rituximab (li mhijiex kombinazzjoni awtorizzata) u l-pazjenti b'CLL ma kinux ingħataw kura preċedenti, li mhuwieg konsistenti mal-indikazzjoni attwali ta' CLL. Bl-istess mod, l-istudji -0124 u -0125 mhumieq konsistenti mal-indikazzjoni ta' FL minħabba li idelalisib kien ġie kkombinat ma' rituximab jew rituximab u bendamustine, rispettivament, li mhumieq kombinazzjonijiet awtorizzati.

Fil-preżent, fid-dawl tad-data limitata disponibbli, l-impatt tas-sejbiet ġodda dwar is-sigurtà fl-indikazzjonijiet attwalment awtorizzati u l-estensjoni tal-indikazzjoni għall-użu f'CLL flimkien ma' ofatumumab ma jistax jiġi vvalutat b'ċertezza. Barra minn hekk, hemm bżonn ta' valutazzjoni fil-fond biex jiġu stabbiliti b'ċertezza l-fatturi li setgħu affettwaw ir-rati tal-imwiet u għadu kmieni wisq biex biex jiġi konkluz li r-riskju huwa l-aktar evidenti fl-ewwel 6 xhur. Minkejja dan il-fatt, il-PRAC qies li d-data limitata disponibbli tiġġustifika r-rakkomandazzjoni ta' miżuri temporanji biex jiġi żgurat li l-

professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jkunu konxji mir-riskji u mill-miżuri biex dawk jiġu mitigati. Għalhekk il-PRAC ippropona miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju, fosthom emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u komunikazzjoni lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Peress li d-data disponibbli hija limitata ħafna, dawn il-miżuri huma biss temporanji u mingħajr preġudizzju għar-rieżami li għaddej skont l-Artikolu 20.

Il-PRAC qies id-data ppreżentata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAH). Il-MAH issuġġerixxa li fl-istudji -0123, -0124 u -0125, ir-regimen ta' terapija (jiġifieri riskju ogħla fl-istudji aktar bikrin tal-marda) u l-medikazzjoni konkomitanti (bħal bendamustine) setgħu żiedu r-riskju ta' infezzjoni. Ir-raġuni għaliex il-pazjenti fi stadji aktar bikrin tal-mard jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' mewt u infezzjoni serja b'idelalisib mhijiex ċara, għalkemm huwa possibbli li hemm interazzjoni bejn il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju f'popolazzjonijiet differenti u l-livell tal-mortalità tagħhom relatata mal-marda. Bħala miżura temporanja, il-PRAC irrakkomanda li idelalisib ma għandux jinbeda bħala kura tal-ewwel għażla f'pazjenti b'CLL bi tħassir ta' 17p jew *b'mutazzjoni ta' TP53*. Għal pazjenti b'CLL bi tħassir ta' 17p jew *b'mutazzjoni ta' TP53* li diġà qegħdin fuq terapija b'idelalisib bħala l-ewwel għażla, il-kliniċisti għandhom iqisu bir-reqqa l-bilanċ individwali tal-benefiċċju-riskju u jiddeċiedu jekk il-kura għandhiex titkompla. Barra minn hekk, jekk titkompla t-terapija, għandhom jiġu implimentati miżuri godda tal-minimizzazzjoni tar-riskju (ara hawn taħt). Dawn il-miżuri temporanji jistgħu jiġu riveduti fid-dawl tad-data li ssir disponibbli u ser jiġu vvalutati fil-proċedura li għaddejja skont l-Artikolu 20, peress li mhumieq magħrufa l-fatturi preċiżi għad-differenzi fl-eżiti tas-sigurtà bejn it-tliet studji godda (0123, -0124 u -0125) u dawk osservati fl-istudji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq u l-estensjoni proposta tal-indikazzjoni għall-użu f'CLL flimkien ma' ofatumumab.

Abbażi tal-effetti inibitorji ta' idelalisib fuq il-passaġġ PI3K, huwa possibbli li r-riskju akbar ta' infezzjoni serja osservat fl-istudji 0123, -0124 u -0125 jista' jkun rilevanti għall-indikazzjonijiet awtorizzati. Barra minn hekk, ir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' avvenimenti avversi fl-EudraVigilance jindikaw li infezzjonijiet (li jinkludu sepsis u pneumocystis) jirrapprezentaw proporzjon kbir tal-każijiet irrapportati, inklużi każijiet fatali. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda li idelalisib ma għandux jinbeda f'pazjenti b'xi evidenza ta' infezzjoni batterika, fungali jew virali sistemika kontinwa. Miżuri ulterjuri biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' infezzjoni għandhom isiru wkoll fil-prattika klinika, inklużi dawk użati fl-istudji li jappoġġjaw l-applikazzjoni inizjali għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq b'riżultati favorevoli. Dawn jinkludu:

- profilassi għal *pulmonite* Pneumocystis jirovecii (PJP) għall-pazjenti kollha matul il-kura;
- monitoraġġ għal sinjali u sintomi respiratorji matul il-kura u r-rappurtar ta' sintomi respiratorji godda;
- skrining regolari kliniku u fil-laboratorju għal infezzjoni b'cytomegalovajrus (CMV). Il-kura b'idelalisib għandha titwaqqaf f'pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni jew viremija;
- monitoraġġ tal-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) fil-pazjenti kollha tal-anqas kull ħmistax għall-ewwel sitt xhur ta' kura b'idelalisib, u tal-anqas darba fil-ġimgħa f'pazjenti waqt li l-ANC ikun ta' inqas minn 1,000 għal kull mm³. Għet proposta tabella għas-sezzjoni tal-pożoloġija biex isservi ta' gwida għat-tobba.

Dawn ir-rakkomandazzjonijiet għandhom jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott u għandhom jiġu kkomunikati lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa permezz ta' ittra dedikata. Dawn il-miżuri se jkomplu jiġu riveduti bħala parti mill-proċedura għaddejja skont l-Artikolu 20.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC qies il-miżura provviżorja skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 fil-qafas tal-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data dwar il-farmakoviġilanza għal Zydelig (idelalisib).
- Il-PRAC irrieżamina d-data limitata ħafna u preliminari pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar ir-riżultati interim tal-istudju GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 li ssuġġerew żieda akbar fir-riskju ta' mewt u infezzjoni serja b'idelalisib. Il-PRAC qies ukoll id-data dwar is-sigurtà disponibbli minn provi kliniċi li ġew ippreżentati f'appoġġ għall-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq u l-estensjonijiet tal-indikazzjoni u d-data fil-Eudravigilance fir-rigward tar-riskju ġenerali ta' kura b'idelalisib.
- Il-PRAC innota li l-użu ta' idelalisib fl-istudji -0123, -0124 u -0125 kien sar f'kundizzjonijiet differenti minn dawk attwalment awtorizzati, u fi stadji aktar bikrin tal-mard. Għalkemm l-impatt potenzjali ta' dawn is-sejbiet godda dwar is-sigurtà fl-indikazzjonijiet attwalment awtorizzati bħalissa mhuwiex magħruf, il-PRAC irrakkomanda emendi provviżorji tal-indikazzjoni ta' idelalisib u qies li bħala miżura ta' prekawzjoni, idelalisib ma għandux jinbeda bħala kura tal-ewwel għażla f'pazjenti b'CLL bi tħassir ta' 17p jew *b'mutazzjoni ta' TP53*. Madankollu, il-kumitat irrakkomanda li idelalisib jista' jintuża għal kura kontinwa f'dawk il-pazjenti li kienu diġà bdew il-medicina bħala kura tal-ewwel għażla abbażi ta' valutazzjoni individwali tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju u biż-żieda ta' miżuri godda ta' minimizzazzjoni tar-riskju.
- Il-PRAC innota li ħafna mill-avvenimenti avversi serji rrapportati fl-istudji 0123, -0124 u -0125 kienu relatati ma' infezzjonijiet. Filwaqt li l-kwistjoni qiegħda tkompli tiġi riveduta, bħala miżura provviżorja, il-PRAC irrakkomanda aġġornament tal-pożoloġija u tat-twissijiet sabiex jitqies bil-mod dovut li l-kura ma għandhiex tinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi respiratorji u jingħataw profilassi għal *pulmonite Pneumocystis jirovecii*. Għandu jsir ukoll skrinjar regolari kliniku u fil-laboratorju għaċ-ċitomegalovajrus. Barra minn hekk, minħabba r-riskju oġġla ta' infezzjoni, ġie propost ukoll parir dwar tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tal-kura fil-każ ta' newtropsenja severa.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat iqis li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Zydelig jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi provviżorji maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Din ir-rakkomandazzjoni hija mingħajr preġudizzju għall-konkluzjonijiet finali tal-proċedura għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) 726/2004.

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