

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 10 Μαρτίου 2016, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή πληροφορήθηκε ότι σε τρεις κλινικές δοκιμές από την Ανεξάρτητη Ομάδα Παρακολούθησης Δεδομένων Ασφαλείας, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και μεγαλύτερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ) μεταξύ ατόμων που ελάμβαναν idelalisib συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Οι δοκιμές αξιολόγησαν συνδυασμούς με χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, οι οποίοι δεν είναι εγκεκριμένοι επί του παρόντος για το Zydelig (idelalisib) ή τον εγκεκριμένο συνδυασμό του Zydelig με ανοσοθεραπεία, αλλά σε πληθυσμό με πιο πρώιμα χαρακτηριστικά νόσου από την επί του παρόντος εγκεκριμένη ένδειξη. Ωστόσο, βάσει των προκύπτων δεδομένων ασφαλείας, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έκρινε ότι τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών και όλα τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με την idelalisib θα πρέπει να επανεξεταστούν ώστε να αξιολογηθεί η πιθανή επίπτωσή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig στις εγκεκριμένες ενδείξεις και τις σχετικές τρέχουσες τροποποιήσεις.

Ως εκ τούτου, στις 11 Μαρτίου 2016, η Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig (idelalisib) και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με το εάν τα προσωρινά μέτρα ήταν απαραίτητα για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Η επί του παρόντος σύσταση σχετίζεται μόνο με προσωρινά μέτρα που συνιστώνται από την PRAC για την idelalisib. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος στην PRAC είναι πολύ περιορισμένα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων από την PRAC. Συνεπώς, συνιστώνται προσωρινά μέτρα αλλά αυτά είναι με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας διαδικασίας επανεξέτασης του άρθρου 20.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Το Zydelig (Idelalisib) είναι ένα προϊόν εγκεκριμένο μέσω κεντρικής διαδικασίας και ενδείκνυται επί του παρόντος, σε συνδυασμό με rituximab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL), στους οποίους έχει χορηγηθεί τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής παρουσία έλλειψης του 17p ή μετάλλαξης του TP53 σε ασθενείς ακατάλληλους για χημειο-ανοσοθεραπεία. Η idelalisib ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με οζώδες λέμφωμα (FL), το οποίο είναι ανθεκτικό σε δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Η PRAC εξέτασε τα πολύ περιορισμένα νέα δεδομένα ασφαλείας από τρεις μελέτες (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), οι οποίες έχουν ολοκληρωθεί, αξιολογώντας την προσθήκη της idelalisib στις τυπικές θεραπείες στη θεραπεία πρώτης γραμμής της CLL και στο υποτροπιάζον μη Hodgkin λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (iNHL)/μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL). Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στις ομάδες θεραπείας με idelalisib συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η PRAC επεσήμανε ότι στη μελέτη -0123, η idelalisib χορηγήθηκε σε συνδυασμό με bendamustine και rituximab, (ο οποίος δεν είναι εγκεκριμένος συνδυασμός) και οι ασθενείς με CLL δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, γεγονός το οποίο δεν συνάδει με την τρέχουσα ένδειξη της CLL. Παρομοίως, οι μελέτες -0124 και -0125 δεν συνάδουν με την ένδειξη του FL επειδή η idelalisib συνδυάστηκε με rituximab ή rituximab και bendamustine αντίστοιχα, συνδυασμοί οι οποίοι δεν είναι εγκεκριμένοι.

Η επίπτωση των νέων ευρημάτων ασφαλείας στις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις και επεκτάσεις ένδειξης για χρήση στη CLL σε συνδυασμό με οφατουμουμάμπη δεν μπορεί να αξιολογηθεί προς το παρόν με βεβαιότητα, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα. Επιπλέον, απαιτείται διεξοδική αξιολόγηση για την ακλόνητη κατάδειξη των παραγόντων που ενδέχεται να ωθούν

τα ποσοστά θανάτου και είναι πολύ πρώιμο να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος είναι εμφανέστερος κατά τους πρώτους 6 μήνες. Παρά το γεγονός αυτό, η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα αιτιολογούσαν τη σύσταση για προσωρινά μέτρα ώστε να εξασφαλιστεί ότι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς γνωρίζουν τους κινδύνους και τα μέτρα για τον περιορισμό τους. Ως εκ τούτου, η PRAC πρότεινε δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου, στις οποίες περιλαμβάνονται τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος και επικοινωνία με επαγγελματίες υγείας. Καθώς υπάρχουν διαθέσιμα μόνο πολύ περιορισμένα δεδομένα, τα μέτρα αυτά είναι μόνο προσωρινά και με την επιφύλαξη της τρέχουσας επανεξέτασης του άρθρου 20.

Η PRAC έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρότεινε ότι στις μελέτες -0123, -0124 και -0125, οι γραμμές θεραπείας (δηλ. ο αυξημένος κίνδυνος σε πρώιμα στάδια της νόσου) και η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (όπως bendamustine) ενδέχεται να αύξησαν τον κίνδυνο λοίμωξης. Ο λόγος για τον οποίο οι ασθενείς σε πρώιμα στάδια της νόσου ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και σοβαρής λοίμωξης με την idelalisib δεν είναι σαφής, αν και είναι πιθανό να υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στη σχέση οφέλους-κινδύνου σε διαφορετικούς πληθυσμούς και στο επίπεδο της σχετικής με τη νόσο θνησιμότητάς τους. Ως προσωρινό μέτρο, η PRAC εισηγήθηκε ότι δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με idelalisib ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με CLL, με έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του TP53. Για τους ασθενείς με CLL, με έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του TP53, στους οποίους ήδη χορηγείται idelalisib ως θεραπεία πρώτης γραμμής, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή την εξατομικευμένη σχέση οφέλους-κινδύνου και να αποφασίσουν αν πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία. Επιπλέον, εάν η θεραπεία συνεχιστεί, θα πρέπει να εφαρμοστεί νέα ελαχιστοποίηση κινδύνου (βλέπε παρακάτω). Αυτά τα προσωρινά μέτρα μπορούν να αναθεωρηθούν βάσει των δεδομένων που θα καταστούν διαθέσιμα και θα αξιολογηθούν στην τρέχουσα διαδικασία του άρθρου 20, ως οι ακριβείς παράγοντες για τις διαφορές στα αποτελέσματα ασφαλείας μεταξύ των τριών νέων μελετών (0123, -0124 και -0125) και αυτών που παρατηρούνται σε μελέτες που υποστηρίζουν την αρχική άδεια κυκλοφορίας και την προτεινόμενη επέκταση ένδειξης για χρήση στη CLL σε συνδυασμό με οφαστουμουμάμη.

Βάσει των ανασταλτικών δράσεων της idelalisib στην οδό PI3K, είναι πιθανό ο αυξημένος κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης που παρατηρήθηκε στις μελέτες 0123, -0124 και -0125 να σχετίζεται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Επίσης, οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία στην αγορά στο σύστημα EudraVigilance υποδεικνύουν ότι οι λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονοκύστης) ευθύνονται για ένα μεγάλο ποσοστό των αναφερόμενων περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένων και των θανατηφόρων περιπτώσεων. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε ότι δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με idelalisib σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη τρέχουσας συστηματικής βακτηριακής, μυκητιασικής ή ιογενούς λοίμωξης. Τα επιπλέον μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου λοίμωξης θα πρέπει επίσης να προωθούνται στην κλινική πρακτική, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που χρησιμοποιούνται σε μελέτες που υποστηρίζουν την αίτηση χορήγησης αρχικής άδειας κυκλοφορίας με θετικά αποτελέσματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- προφύλαξη για την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) σε όλους τους ασθενείς, σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας,
- παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας και αναφορά νέων συμπτωμάτων του αναπνευστικού συστήματος,
- τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Η θεραπεία με Idelalisib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ενδείξεις λοίμωξης από ιαίμια,
- παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) σε όλους τους ασθενείς, κάθε δύο μήνες τουλάχιστον, για τους πρώτους έξι μήνες θεραπείας με idelalisib και τουλάχιστον

εβδομαδιαία σε ασθενείς στους οποίους ο ANC είναι μικρότερους από 1.000 ανά mm³. Για την παράγραφο της δοσολογίας, προτάθηκε ένας πίνακας για την καθοδήγηση των ιατρών.

Οι εν λόγω συστάσεις θα πρέπει να αντανakλώνται στις πληροφορίες προϊόντος και να διαβιβάζονται στους επαγγελματίες υγείας μέσω ειδικής επιστολής. Τα μέτρα αυτά θα επανεξεταστούν περαιτέρω στο πλαίσιο της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC εξέτασε το προσωρινό μέτρο του άρθρου 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 που προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για το Zydelig (idelalisib).
- Η PRAC επανεξέτασε τα πολύ περιορισμένα και προκαταρκτικά δεδομένα που παρείχε ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, τα οποία υποδείκνυαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και σοβαρής λοίμωξης με την idelalisib. Η PRAC εξέτασε επίσης διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας από κλινικές δοκιμές που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αρχικής άδειας κυκλοφορίας και των επεκτάσεων ένδειξης και δεδομένα του συστήματος Eudravigilance σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο της θεραπείας με idelalisib.
- Η PRAC επεσήμανε ότι η χρήση της idelalisib στις μελέτες -0123, -0124 και -0125 πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικές συνθήκες από τις επί του παρόντος εγκεκριμένες και σε πιο πρώιμα στάδια των νόσων. Αν και η πιθανή επίπτωση των εν λόγω νέων ευρημάτων ασφαλείας στις τρέχουσες εγκεκριμένες ενδείξεις είναι επί του παρόντος άγνωστη, η PRAC συνέστησε προσωρινές τροποποιήσεις της ένδειξης της idelalisib και έκρινε ότι, ως μέτρο προφύλαξης, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με idelalisib ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με CLL, με έλλειψη του 17p ή μετάλλαξη του *TP53*. Ωστόσο, η επιτροπή συνέστησε ότι η idelalisib θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για συνεχόμενη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς στους οποίους είχε ήδη γίνει έναρξη αγωγής με idelalisib ως θεραπεία πρώτης γραμμής, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και με την προσθήκη νέων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Η PRAC επεσήμανε ότι τα περισσότερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στις μελέτες 0123, -0124 και -0125, σχετιζόταν με λοιμώξεις. Ενώ το ζήτημα επανεξετάζεται περαιτέρω, η PRAC συνέστησε ως προσωρινό μέτρο επικαιροποίηση της δοσολογίας και των προειδοποιήσεων, ώστε να λαμβάνεται δεόντως υπόψη ότι δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συστηματικές λοιμώξεις, και ότι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικά συμπτώματα και να τους χορηγείται προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει επίσης να διενεργείται τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Επιπλέον, δεδομένου του υψηλότερου κινδύνου λοίμωξης, προτάθηκε επίσης μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των άλλων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η σύσταση είναι με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας της idelalisib.