

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Euroopan komissiolle ilmoitettiin 10. maaliskuuta 2016, että riippumaton seurantaryhmä (IDMC) oli havainnut, että idelalisibia saaneilla potilailla oli kolmessa kliinisessä tutkimuksessa suurempi kuoleman riski kuin verrokkiryhmien potilailla ja että vakavat haittatapahtumat olivat heillä yleisempiä kuin verrokkiryhmissä. Näissä tutkimuksissa arvioitiin hoitoa yhdistettynä kemoterapiaan ja immunoterapiaan, jotka eivät ole tällä hetkellä Zydelerin (idelalisibi) hyväksytyjä käyttöaiheita potilailla, joiden sairaudelle ominaiset piirteet poikkeavat nykyisestä hyväksytystä käyttöaiheesta. Euroopan komissio katsoi uusien turvallisuutta koskevien tietojen valossa, että kliinisten tutkimusten löydöksiä ja kaikkia saatavissa olevia idelalisibiin liittyviä turvallisuustietoja on arvioitava, jotta voidaan määrittää niiden mahdollinen vaikutus Zydelerin hyöty-riskisuhteeseen hyväksytyissä käyttöaiheissa ja käytössä olevissa variaatioissa.

Euroopan komissio pyysi 11. maaliskuuta 2016 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Zydelerin (idelalisibi) myyntilupa säilyttää vai pitäisikö sitä muuttaa vai pitäisikö se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Zydelig (idelalisibi) on keskitetysti hyväksytty valmiste, ja sen nykyiset käyttöaiheet ovat käyttö yhdistelmänä rituksimabin kanssa sellaisilla kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, tai käyttö ensisijaisena hoitona 17p-deleetion tai *TP53*-mutaation yhteydessä potilailla, joille ei sovi kemo-immunoterapia. Idelalisibi on tarkoitettu myös yksiläkehoitoksi sellaista follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joiden sairauteen kaksi aiempaa hoitolinjaa ei ole tehonnut. Lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi hiljattain myönteisen lausunnon, jonka perusteella idelalisibin käyttö yhdistettynä ofatumumabiin, toiseen monoklonaaliseen CD20-vasta-aineeseen, hyväksyttiin KLL:n hoitoon.

Tämä arviointi aloitettiin sen vuoksi, että kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹) havaittiin kuoleman ja vakavien haittavaikutusten ilmaantumisen riskin suurentuneen idelalisibia saavilla potilailla verrokkiryhmiin verrattuna. PRAC otti huomioon uudet väliraportteihin perustuvat turvallisuustiedot ja niukat tehoa koskevat tiedot kolmesta päättyneestä tutkimuksesta (-0123, -0124, -0125) ja arvioi idelalisibin lisäämistä KLL:n sekä uusiutuneen hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman (iNHL:n) / pienen lymfaattisen lymfooman ensisijaisiin vakiohoitoin ja tuloksia kaikista olennaisista tutkimuksista, myös niistä, jotka tukivat edellä lueteltuja käyttöaiheita. PRAC totesi, että tutkimuksessa -0123 idelalisibia annettiin yhdessä rituksimabin ja bendamustiinin (hyväksymätön yhdistelmä) kanssa KLL-potilaille, joita ei ollut hoidettu aiemmin ja joilla oli 17p-deleetio / *TP53*-mutaatio tai joilla ei ollut niitä. Tämä potilasryhmä ei kuitenkaan ole sama kuin nykyisessä KLL-käyttöaiheessa, jossa tämä lääke on ensisijainen hoitovaihtoehto. Myöskään tutkimuksissa -0124 ja -0125 idelalisibia ei käytetty yksiläkehoitona nykyisen hyväksynnän mukaisesti, vaan yhdistelmänä rituksimabin tai sen ja bendamustiinin kanssa. Lisäksi näissä kahdessa tutkimuksessa oli potilaita, joiden sairaus on varhaisemmassa vaiheessa kuin siinä potilasryhmässä, jonka hoitoon idelalisibi on hyväksytty.

¹ GS-US-312-0123 on vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkevertailtu tutkimus, jossa arvioidaan idelalisibin tehoa ja turvallisuutta bendamustiiniin ja rituksimabiin yhdistettynä sellaisten KLL-potilaiden hoidossa, joiden sairautta ei ollut hoidettu aiemmin.

GS-US-312-0124 on vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkevertailtu tutkimus, jossa arvioidaan idelalisibin tehoa ja turvallisuutta rituksimabiin yhdistettynä sellaisten iNHL-potilaiden hoidossa, joiden sairautta oli hoidettu aiemmin.

GS-US-312-0125 on vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkevertailtu tutkimus, jossa arvioidaan idelalisibin tehoa ja turvallisuutta bendamustiiniin ja rituksimabiin yhdistettynä sellaisten iNHL-potilaiden hoidossa, joiden sairautta oli hoidettu aiemmin.

Idelalisibin tiedetään aiheuttavan hyvin yleisesti infektoita ja neutropeniaa, ja nämä riskit sisältyvät valmistetietoihin. Vaikka näitä riskejä pidettiin hyväksyttävänä, koska suotuista vaikutus oli osoitettu tutkimuksissa, jotka tukivat alkuperäistä myyntilupahakemusta ja käyttöaiheiden laajentamista myöhemmin, nämä kolme tutkimusta viittaavat kuitenkin siihen, että potilailla, joilla on varhaisvaiheen tauti (KLL tai iNHL), riskit (etenkin vakavan infektion riski) ovat hyötyjä suuremmat. Ei kuitenkaan ollut viitteitä siitä, että aiemmin hoitoa saamattomat KLL-potilaat olisivat sellainen potilasryhmä, jolla on suurempi riski idelalisibiin liittyvien haittavaikutusten kehittymisestä verrattuna potilaisiin, joiden sairaus on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton. Näiden tulosten perusteella on kuitenkin tärkeää varmistaa, että vakavan infektion riski minimoidaan asianmukaisesti hyväksytyissä käyttöaiheissa niiden toimien mukaisesti, joita käytettiin idelalisibin suotuisan hyöty-riskisuhteen osoittaneissa tutkimuksissa. Kaikissa tutkimuksissa havaittiin, että etenkin Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumetta (PJP:tä), johon liittyy suuri sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski, ilmeni idelalisibi-hoitoryhmissä enemmän kuin verokkiryhmissä ja että se vaikutti olevan huomattavasti pienempi potilailla, joille annettiin sitä estävää hoitoa. Pieniriskistä potilasryhmää tai riskitöntä jaksoa ei voitu määrittää, ja riski voi säilyä vielä hoidon päättymisen jälkeenkin. Ottaen huomioon nykyiset PJP:n estohoitoa koskevat ohjeet ja arviointimenettelyn aikana kuultujen asiantuntijoiden (tieteellisen neuvonnan työryhmä) antamat neuvot PRAC suosittelee, että PJP:n estohoitoa on annettava kaikille potilaille koko idelalisibihoidon ajan, ja sitä on tarvittaessa jatkettava kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä kliinisen arvion perusteella. Idelalisibihoitoryhmistä ilmoitettiin myös huomattavan paljon sytomegalovirusinfektioita, kun taas kontrolloiduista tutkimuksista, joissa idelalisibia annettiin rituksimabin tai ofatumumabin mutta ei bendamustiinin kanssa, sitä ilmoitettiin vähän. Kun otetaan kuitenkin huomioon näiden tapahtumien vakavuus ja tieteellisen neuvonnan työryhmän antamat neuvot, PRAC suosittelee, että niiden potilaiden, joilla on todistetusti ollut sytomegalovirusinfektio aikaisemmin, on käytävä säännöllisesti kliinisessä seurannassa ja laboratoriokokeissa, ja potilaita, joiden veressä esiintyy sytomegalovirusta, on seurattava tiiviisti. Jos potilaalle kehittyy sytomegalovirusinfektion kliinisiä merkkejä, on harkittava idelalisibihoidon keskeyttämistä, kunnes infektio on parantunut. Jos idelalisibihoidon jatkamisen hyötyjen katsotaan olevan suuremmat kuin sytomegalovirusinfektion riskien, on harkittava sytomegalovirusinfektion ehkäisyhoidon antamista potilaalle. Vaikka sytomegalovirusinfektio ja PJP ovat vakavia riskejä, tutkimuksissa niiden osuus havaituista vakavista infektoista oli kuitenkin pieni. Siksi PRAC katsoi, että yleisluontoisemmat toimet, joilla minimoidaan vakavia riskejä ja joita on toteutettu väliaikaisten toimien osana, olivat perusteltuja. Erityisesti PRAC suosittelee, ettei hoitoa tulisi aloittaa potilailla, joilla on todettu meneillään oleva systeeminen infektio, ja että potilaita on seurattava hengitysteihin liittyvien merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan ja että potilaita on kehoitettava ilmoittamaan uusista hengitystieoireista välittömästi. Myös potilaiden veriarvoja on seurattava hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden ajan, ja seurannan tiheys määräytyy absoluuttisen neutrofiiliarvon (ANC:n) mukaan. Jos ANC-arvo on hyvin matala ($<500/\text{mm}^3$), hoito on keskeytettävä. Se voidaan aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella, kun ANC-arvo on palautunut normaaliksi. Valmistetietoihin on lisättävä nämä suositukset sekä kuvaus infektiotapahtumista, ja myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus, jossa arvioidaan, miten hyvin terveydenhuollon ammattilaiset tietävät näistä riskinminimointitoimista.

Tutkimuksen -0123 tuloksia ei pidetä kovin oleellisina idelalisibin hyöty-riskisuhteen kannalta hyväksytyssä KLL-käyttöaiheessa bendamustiinin aiheuttaman lisämyrkyllisyyden vuoksi. Lisäksi tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että nämä tulokset viittaavat siihen, että hoidon hyödyt eivät ylittäneet sen tiedettyä myrkyllisyyttä, koska sairauden ennuste on hyvä ja aiemmin hoitoa saamattomien KLL-potilaiden sairauteen liittyvä kuolleisuus on näin ollen vähäistä. Koska ennuste on kuitenkin huono niillä potilailla, joilla on 17p-deleetio tai *TP53*-mutaatio, niiltä potilailta, joiden sairaus oli uusiutunut tai ei vastannut hoitoon ja joilla on 17p-deleetio tai *TP53*-mutaatio, saatujen myönteisten tulosten, jotka tukivat käyttöaiheen alustavaa hyväksyntää niille potilaille, joille kemoimmunoterapia ei sovi, ekstrapolointia ei kuitenkaan kyseenalaisteta. Koska tästä potilasalaryhmästä

on saatavilla niukasti tietoa ja koska KLL-potilaille on saatavilla muita ensisijaisia hoitovaihtoehtoja, PRAC katsoi, että varotoimenpiteenä idelalisibia tulee antaa potilaille, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, vain silloin, jos muut hoidot eivät sovi heille. Rituksimabiin yhdistetyn idelalisibin hyöty-riskisuhdetta KLL-potilailla, joita ei ole hoidettu aikaisemmin ja joiden sairaus on uusiutunut tai hoitoon vastaamaton, pidetään edelleen suotuisana, kunhan suositellut riskinminimointitoimet toteutetaan. KLL:n ensisijaista hoitovaihtoehtoa koskevaa sanamuotoa on muutettava lisäämällä siihen edellä mainittu suositus. Lisäksi siinä on täsmennettävä, että suositus perustuu tästä potilasalaryhmästä saatavilla oleviin niukkoihin tietoihin.

Samoista syistä tutkimuksen -0123 tulosten merkitystä ei pidetä kovin oleellisena idelalisibin ja ofatumumabin yhdistelmän hyöty-riskisuhteen kannalta samantyyppisillä KLL-potilailla. PRAC päätti, että samat riskinminimointitoimet on toteutettava. Saman varotoimenpideperiaatteen mukaisesti ja niiden vähäisten tietojen perusteella, joita on saatavilla potilaista, joita ei ole hoidettu aiemmin ja joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, katsottiin, että idelalisibin ja ofatumumabin yhdistelmää tulisi käyttää näiden KLL-potilaiden ensisijaisena hoitona vain, jos muut hoidot eivät sovi heille.

Tutkimusten -0124 ja -0125 epäsuotuisat tulokset kuvastavat lisähoidon käyttöön liittyvää myrkyllisyyttä, joka ei ole sama asia kuin hyväksytyyn käyttöön yksiläkehoitona liittyvä myrkyllisyys. Näissä tutkimuksissa potilaiden sairauden piirteet vastasivat hyvää ennustetta, ja sairaus myös eteni hitaasti, joten samoin kuin tutkimuksessa -0123, idelalisibin myrkyllisyys ei peittänyt. Vaikka myös näillä tuloksilla on vain vähän merkitystä hyväksytyyn käytön osalta potilaille, joiden sairauteen kaksi aiempaa follikulaarisen lymfooman hoitolinjaa eivät ole tehonneet, idelalisibin on osoitettu olevan tehokas, kun muita tehokkaita hoitovaihtoehtoja ei ole. Tulokset kuitenkin korostavat, että vakavan infektion riskin minimointi on tärkeää. PRAC katsoi, että hyöty-riskisuhde on tässä käyttöaiheessa edelleen suotuisa, kunhan riskinminimointitoimet toteutetaan. Koska tästä käyttöaiheesta ei tehty kontrolloitua tutkimusta, myyntiluvan haltijan on tehtävä vakavien infektioiden riskin merkittävyyden vuoksi markkinoille tulon jälkeinen tutkimus, jotta lääkkeen turvallisuudesta näillä potilailla saadaan lisää tietoa.

PRAC päätti, että hyöty-riskisuhde oli hyväksytyissä käyttöaiheissa edelleen suotuisa edellyttäen, että idelalisibia käytetään ensisijaisena hoitolinjana vain potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille muut hoidot eivät sovi, ja että valmistetietoihin tehdään muutoksia vakavien infektioiden riskin minimoimiseksi. PRAC katsoi, että näitä toimia on sovellettava, kun idelalisibia käytetään ofatumumabiin yhdistettynä KLL-potilaiden hoidossa.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Zydelligiä (idelalisibi).
- PRAC tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittamia alustavia tietoja, jotka perustuvat tutkimusten GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 ja GS-US-313-0125 väliaikaisiin tuloksiin. Ne viittaavat siihen, että kuoleman ja vakavien infektioiden riski suurenee idelalisibin käytön yhteydessä. Lisäksi PRAC arvioi kaikki muut myyntiluvan haltijan esittämät oleelliset tiedot ja onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmän näkemykset.
- PRAC totesi, että tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 oli erilaisia potilasryhmiä ja lääkeyhdistelmiä kuin Zydelligen hyväksytyissä käyttöaiheissa. PRAC katsoi, että näiden tutkimusten tuloksilla ei ole kovin suurta merkitystä idelalisibin hyöty-riskisuhteelle sen hyväksytyissä käyttöaiheissa eikä parhaillaan vireillä olevalle käyttöaiheen laajentamiselle,

jossa haetaan lupaa idelalisibin ja ofatumumabin yhdistelmän käytölle KLL:n hoidossa. Varotoimenpiteenä ja sen perusteella, että saatavilla on vain vähän tietoa potilaista, joita ei ole hoidettu aiemmin ja joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, PRAC suositteli, että idelalisibia tulisi käyttää tässä potilasryhmässä vain silloin, kun muut hoitovaihtoehdot eivät sovi potilaille.

- PRAC totesi, että suurin osa tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 ilmoitetuista vakavista haittatapahtumista liittyi infektioihin. PRAC katsoi, että idelalisibin käyttöön liittyvään, hyvin tunnettuun infektiorisktiin kohdistuvat riskinminimoinnin lisätoimenpiteet ovat tarpeen. Tätä varten PRAC suositteli, että idelalisibihoitoa ei tulisi aloittaa potilailla, joilla on todettu systeemisiä infektioita, ja että potilaita on seurattava hengitystieoireiden varalta ja että heille on annettava *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen estolääkitystä idelalisibihoiton aikana ja sen jälkeen. Potilaille, joilla on todettu infektioita, suositellaan myös säännöllistä kliinistä seurantaa ja laboratoriotestejä sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion varalta. Myös neutrofiilien määrän seurantaa suositellaan. Vakavan neutropenian yhteydessä hoito on keskeytettävä, ja kun neutropenia on parantunut, hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että Zydelerin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että Zydelerin myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen liittyviä eroja

Lääkevalmistekomitea keskusteli valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättäväksi ehdotetusta maininnasta, jonka mukaan ohje, että idelalisibia saisi käyttää ensisijaisena hoitovaihtoehtona vain niillä potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi, perustuu siihen, että tietoja tehosta ja turvallisuudesta on vähän. Tätä tekstiä ei pidetty tarpeellisena, koska asianmukaiset tiedot idelalisibin hyöty-riskisuhteesta näillä potilailla sisältyvät jo valmisteyhteenvedon muihin kohtiin. Siksi lääkevalmistekomitea päätti, ettei tätä mainintaa tarvitse lisätä valmisteyhteenvedon.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Zydelerin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Zydelerin myyntiluvan ehtoja muutetaan.