

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Europska je komisija 10. ožujka 2016. obaviještena o tome da je neovisna skupina za praćenje podataka o sigurnosti u trima kliničkim ispitivanjima uočila povećani rizik od smrti i veću učestalost ozbiljnih nuspojava među subjektima koji primaju idelalisib u usporedbi s kontrolnim skupinama. U ispitivanjima je provedena procjena terapijskih kombinacija s kemoterapijom i imunoterapijom koje trenutačno nisu odobrene za lijek Zydelig (idelalisib) u populaciji s ranijim obilježjima bolesti u odnosu na trenutačno odobrene indikacije. Međutim, Europska je komisija (EK) smatrala da je u svjetlu novih podataka o sigurnosti potrebno ponovno ocijeniti rezultate kliničkih ispitivanja i sve dostupne podatke o sigurnosti koji se odnose na idelalisib kako bi se ocijenio njihov mogući utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Zydelig u odobrenim indikacijama i relevantnim varijacijama u tijeku.

Europska je komisija 11. ožujka 2006., sukladno članku 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004., zatražila mišljenje Agencije o tome treba li zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijek Zydelig (idelalisib).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Lijek Zydelig (idelalisib) odobren je centraliziranim postupkom i trenutačno je indiciran u kombinaciji s rituksimabom za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju ili terapiju prve linije u slučaju prisutnosti delecije 17p ili mutacije TP53 u bolesnika neprikladnih za kemoimunoterapiju. Idelalisib je također indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s folikularnim limfomom (FL) koji je otporan na dvije prethodne linije terapije. CHMP je nedavno donio pozitivno mišljenje i u pogledu odobrenja za primjenu idelalisiba u liječenju KLL-a u kombinaciji s ofatumumabom, drugim anti-CD20 monoklonskim protutijelom.

Ovo ocjenjivanje pokrenuto je zbog uočenog povećanog rizika od smrti i veće učestalosti ozbiljnih štetnih događaja među subjektima koji primaju idelalisib u usporedbi s kontrolnim skupinama u trima kliničkim ispitivanjima (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC je razmotrio nove podatke o srednjoročnoj sigurnosti i vrlo ograničene podatke o učinkovitosti iz triju studija (-0123, -0124, -0125) koje su prekinute, ocjenjujući dodavanje idelalisiba standardnim terapijama u liječenju prve linije KLL-a i ponovne pojave indolentnog ne-Hodgkinova limfoma (iNHL)/malog limfocitnog limfoma (MLL) te rezultate svih drugih relevantnih ispitivanja, uključujući onih koja podupiru prethodno navedene indikacije. PRAC je primijetio da je u ispitivanju -0123 idelalisib primjenjivan u kombinaciji s rituksimabom i bendamustinom (neodobrena kombinacija) u bolesnika koji prethodno nisu liječeni od KLL-a i u kojih je prisutna i nije prisutna 17p delecija/TP53 mutacija, što nije ista populacija kao u trenutačnoj indikaciji za terapiju prve linije KLL-a. Slično tome, u ispitivanjima -0124 i -0125 idelalisib nije korišten kao monoterapija u skladu s postojećim odobrenjem nego u kombinaciji s rituksimabom (-0124) ili rituksimabom i bendamustinom (-0125). Nadalje, ova dva ispitivanja uključivala su bolesnike s ranijim obilježjima bolesti u usporedbi s populacijom za koju je idelalisib odobren.

Poznato je da idelalisib vrlo često uzrokuje infekcije i neutropeniju i da su ti rizici navedeni u informacijama o lijeku. Iako se navedeni rizici smatraju prihvatljivima jer je dokazan povoljan učinak u ispitivanjima koja podupiru prvotno odobrenje za stavljanje lijeka u promet i naknadno proširenje

¹ GS-US-312-0123 randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom za KLL koja prethodno nije liječena.

GS-US-313-0124 randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba u kombinaciji s rituksimabom za prethodno liječeni iNHL.

GS-US-313-0125 randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom za prethodno liječeni iNHL.

indikacije, ova tri nova ispitivanja ukazuju na to da koristi ne nadmašuju rizike (posebno rizike od ozbiljnih infekcija) u bolesnika u ranoj fazi bolesti (KLL ili iNHL). Međutim, nije postojala indikacija da bolesnici u kojih bolest KLL nije prethodno liječena čine populaciju s većim rizikom od nastanka štetnih događaja povezanih s idelalisibom u usporedbi s bolesnicima u kojih se bolest vratila ili je otporna na liječenje. Navedeni rezultati svakako ističu važnost toga da se osigura primjereno smanjenje rizika od ozbiljnih infekcija u odobrenim indikacijama, u skladu s mjerama korištenima u ispitivanjima koja su pokazala pozitivan omjer koristi i rizika za idelalisib. Posebice je, u usporedbi s kontrolnim skupinama u svim ispitivanjima, uočena povećana učestalost pojave upale pluća uzrokovane gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u skupina koje su primale idelalisib, koja nosi visok rizik od morbiditeta i smrtnosti, a čini se da je učestalost znatno manja u bolesnika koji su primali preventivnu terapiju za PJP. Nije bilo moguće utvrditi populaciju ni vremensko razdoblje niskog rizika tako da rizik može postojati i nakon završetka liječenja. Stoga je PRAC, uzimajući u obzir postojeće smjernice za prevenciju PJP-a i u skladu sa savjetima stručnjaka s kojima je provedeno savjetovanje tijekom ocjenjivanja (znanstvena savjetodavna skupina [SAG]), preporučio da se preventivna terapija za PJP daje svim bolesnicima tijekom liječenja idelalisibom te da se nakon njegovog završetka nastavi u trajanju do šest mjeseci, ovisno o kliničkoj procjeni. U skupinama liječenima idelalisibom također su zabilježene infekcije citomegalovirusom (CMV) u znatnoj mjeri, no u kontrolnim ispitivanjima u kojima je idelalisib primijenjen u kombinaciji s rituksimabom ili ofatumumabom, ali ne i bendamustinom, stopa zabilježenih slučajeva infekcije bila je niska. Međutim, uzimajući u obzir ozbiljnost tih nuspojava i prema savjetima SAG-a, PRAC je preporučio da je za bolesnike s dokazanom prethodnom infekcijom CMV-om potreban redoviti klinički i laboratorijski nadzor te da bolesnike s viremijom uzrokovanom CMV-om treba pažljivo pratiti. Ako se pojave klinički znakovi infekcije CMV-om, potrebno je razmotriti potrebu za prekidom liječenja idelalisibom do nestanka infekcije. Ako je procijenjeno da koristi od nastavka liječenja idelalisibom nadmašuju rizike od CMV-a, valja razmotriti potrebu za prevencijom infekcije CMV-om. Iako su infekcije CMV-om i PJP-om važni rizici, one su u ispitivanjima među uočenim ozbiljnim infekcijama bile zastupljene u relativno malom omjeru, stoga je PRAC smatrao da je opravdano provoditi općenitije mjere za smanjenje rizika od ozbiljnih infekcija koje se primjenjuju kao dio privremenih mjera. PRAC je naročito preporučio da se liječenje ne započinje u bolesnika s dokazanom postojećom sistemskom infekcijom, da se bolesnike nadzire radi praćenja respiratornih znakova i simptoma tijekom čitavog liječenja te je savjetovao da se pojave novih respiratornih simptoma odmah prijavljuju. Također je potrebno kontrolirati krvnu sliku bolesnika tijekom prvih šest mjeseci liječenja, uz prilagođavanje učestalosti prema apsolutnom broju neutrofila (ABN). U slučaju vrlo niskog ABN-a ($<500/\text{mm}^3$) potrebno je prekinuti liječenje i nastaviti ga uz smanjenu dozu nakon što se ABN normalizira. Ove preporuke treba navesti u informacijama o lijeku zajedno s opisom pojava infekcija, a nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti ispitivanje procjene poznavanja navedenih mjera za smanjenje rizika u zdravstvenih radnika.

Relevantnost rezultata ispitivanja -0123 smatra se ograničenom za omjer koristi i rizika liječenja idelalisibom u odobroj indikaciji za KLL zbog dodane toksičnosti bendamustina. Osim toga, podaci ukazuju na to da ovi rezultati odražavaju činjenicu da koristi od liječenja nisu nadmašile njegovu poznatu toksičnost zbog dobre prognoze i posljedično niske stope smrtnosti u bolesnika koji nisu prethodno liječeni od KLL-a. Međutim, budući da bolesnici s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* imaju lošu prognozu, ekstrapolacija pozitivnih rezultata uočenih u ispitanika s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* s relapsom / refraktornom bolesti koji su potkrijepili prvotno odobrenje indikacije u bolesnika neprikladnih za liječenje kemoimunoterapijom nije dovedena u pitanje. No s obzirom na ograničene dostupne podatke u tom podskupu i dostupnost drugih mogućnosti za terapiju prve linije za bolesnike s KLL-om, PRAC je smatrao da se, kao mjera opreza, idelalisib smije primjenjivati samo u bolesnika s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* samo kada bolesnici nisu prikladni za bilo koji drugi oblik liječenja. Omjer koristi i rizika za idelalisib u kombinaciji s rituksimabom u bolesnika s relapsom KLL-a / refraktornim KLL-om koji prethodno nisu liječeni stoga se i dalje smatra pozitivnim, pod uvjetom da se

primijene preporučene mjere smanjenja rizika. Potrebno je izmijeniti tekst indikacije za terapiju prve linije KLL-a kako bi se navela navedena preporuka i potrebno je istaknuti da je to povezano s ograničenim dostupnim podacima u postojećim okolnostima.

Iz istih razloga, relevantnost rezultata ispitivanja -0123 smatra se ograničenom za omjer koristi i rizika u liječenju iste vrste bolesnika s KLL-om idelalisibom u kombinaciji s ofatumumabom. PRAC je zaključio da je potrebno provesti iste mjere smanjenja rizika. Prema istom načelu predostrožnosti i s obzirom na ograničene dostupne podatke o liječenju bolesnika s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* koji prethodno nisu liječeni, smatra se također da se idelalisib u kombinaciji s ofatumumabom može primijeniti kao prva linija liječenja u bolesnika s KLL-om s delecijom 17p ili mutacijom *TP52* samo kada bolesnici nisu prikladni za nijedno drugo liječenje.

Nepovoljni rezultati ispitivanja -0124 i -0125 odražavaju toksičnost povezanu s primjenom dodatne terapije, što nije jednako odobrenoj primjeni kao monoterapija. Značajke bolesnika u tim ispitivanjima kompatibilne su s dobrom prognozom, uključujući spor napredak bolesti, što dovodi do razotkrivanja toksičnosti idelalisiba kao i u ispitivanju -0123. Stoga, iako je relevantnost tih rezultata također ograničena za odobrenu primjenu u bolesnika u kojih je bolest bila otporna na prethodne dvije linije liječenja folikularnog limfoma, pri čemu se idelalisib pokazao učinkovitim, a drugo učinkovito liječenje ne postoji, rezultati naglašavaju važnost smanjenja rizika od ozbiljnih infekcija. PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika u toj indikaciji i dalje pozitivan pod uvjetom da se provode mjere za smanjenje rizika. Osim toga, za tu indikaciju nije provedeno nijedno kontrolirano ispitivanje te bi u pogledu važnosti rizika od ozbiljnih infekcija nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morao provesti ispitivanje o sigurnosti primjene lijeka nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet kako bi prikupio dodatne podatke o sigurnosti u tih bolesnika.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika u odobrenim indikacijama ostaje pozitivan pod uvjetom da se terapija prve linije idelalisibom primjenjuje samo u bolesnika s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* kada bolesnici nisu prikladni za nijedno drugo liječenje i da se unesu izmjene u informacije o lijeku kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih infekcija. PRAC je zaključio da se te mjere trebaju primjenjivati za uporabu idelalisiba u kombinaciji s ofatumumabom u bolesnika s KLL-om.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka za farmakovigilanciju za lijek Zydelig (idelalisib).
- PRAC je ponovno ocijenio preliminarne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o privremenim rezultatima ispitivanja GS-US-312-0123, GS-US-312-0124 i GS-US-312-0125 koja su ukazivala na povećani rizik od smrti i teških infekcija kod primjene idelalisiba. PRAC je pregledao i sve druge relevantne podatke koje mu je predočio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i stavove koje je iznijela znanstvena savjetodavna skupina za onkologiju.
- PRAC je primijetio da su ispitivanja -0123, -0124 i -0125 uključivala skupine bolesnika i kombinacije liječenja koje se razlikuju od odobrenih indikacija za lijek Zydelig. PRAC je razmotrio rezultate navedenih ispitivanja s ograničenom relevantnošću za omjer koristi i rizika za idelalisib u njegovim odobrenim indikacijama i trenutačno proširenje indikacije za primjenu u bolesnika s KLL-om u kombinaciji s ofatumumabom. Međutim, u svrhu predostrožnosti i s obzirom na ograničenost podataka o liječenju bolesnika s KLL-om s delecijom p17 ili mutacijom *TP53* koji prethodno nisu liječeni, PRAC je preporučio da se idelalisib primjenjuje u toj skupini bolesnika samo kada bolesnici nisu prikladni ni za koje drugo liječenje.

- PRAC je uočio da je većina ozbiljnih štetnih događaja zabilježenih u ispitivanjima -0123, -0124 i -0125 bila povezana s infekcijama. PRAC je zaključio da su nužne dodatne mjere smanjenja poznatog rizika od infekcije povezanog s primjenom idelalisiba. U tu je svrhu PRAC preporučio da se liječenje idelalisibom ne započinje u bolesnika s dokazanim sistemskim infekcijama, da bolesnike treba nadzirati radi praćenja respiratornih simptoma te da im se treba davati preventivna terapija za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* tijekom cijelog trajanja liječenja idelalisibom i nakon njegova završetka. Preporučuje se također redovito kliničko i laboratorijsko praćenje radi utvrđivanja mogućih infekcija citomegalovirusom u bolesnika s dokazanom prethodnom infekcijom. Preporučuje se i praćenje broja neutrofila. U slučaju ozbiljne neutropenije potrebno je prekinuti liječenje i nastaviti ga uz smanjenu dozu nakon što se stanje normalizira.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Zydelig ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku kako je navedeno.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta za odobrenje za stavljanje lijeka Zydelig u promet.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Detaljno objašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

CHMP je proveo raspravu o izjavi čije se dodavanje preporučuje u odjeljak 4.4. u sažetku opisa svojstava lijeka, a odnosi se na to da se zbog ograničenosti podataka o učinkovitosti i sigurnosti idelalisib može primjenjivati kao terapija prve linije samo u onih bolesnika s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* koji nisu prikladni ni za koje drugo liječenje. Za taj tekst zaključeno je da ne doprinosi informacijama jer su odgovarajuće informacije o omjeru koristi i rizika u takvih bolesnika već uključene u druge odjeljke informacija o lijeku. Stoga je CHMP zaključio da tu izjavu nije potrebno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka.

Opći zaključak

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika za lijek Zydelig (idelalisib) ostaje povoljan, pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka Zydelig (idelalisib) u promet.