

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2016. március 10-én arról tájékoztatták az Európai Bizottságot, hogy a független biztonságossági adatfigyelő csoport három klinikai vizsgálatban a kontrollcsoportokhoz képest az idelaliszibet kapó alanyoknál a halálozás fokozott kockázatát és a súlyos nemkívánatos események magasabb előfordulási gyakoriságát figyelte meg. A vizsgálatokban olyan, kemoterápiával és immunterápiával kombinációban végzett kezeléseket értékelték, amelyek jelenleg nem engedélyezettek a Zydelig (idelaliszib) vonatkozásában a jelenleg jóváhagyott indikációnál korábbi betegségjellemzőket mutató populációknál. Ugyanakkor a felmerült biztonságossági adatok fényében az Európai Bizottság úgy ítélte meg, hogy a klinikai vizsgálatokból származó eredmények és az idelaliszibvel kapcsolatos valamennyi biztonságossági adat felülvizsgálata szükséges, hogy értékeljék a Zydelig előny-kockázat profiljára kifejtett lehetséges hatásukat a jóváhagyott javallatokban és a releváns folyamatban lévő variációkban.

2016. március 11-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében az Európai Bizottság szakvéleményt kért az Ügynökségtől arra vonatkozóan, hogy a Zydelig (idelaliszib) forgalomba hozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A Zydelig (idelaliszib) egy központilag engedélyezett készítmény, és jelenleg rituximabbal kombinálva olyan, krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, illetve 17p deléció vagy TP53 mutáció jelenléte esetén első vonalbeli kezelésként olyan betegeknél, akik nem alkalmasak kemo-immunterápiára. Az idelaliszib továbbá monoterápiaként olyan, follikuláris limfómában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére is javallott, akiknek a betegsége két előző kezelési vonalra refrakter. A CHMP a közelmúltban pozitív véleményt fogadott el az idelaliszibnek egy másik anti-CD20 monoklonális antitesttel, az ofatumumabbal kombinációban való alkalmazásának engedélyezéséről.

A felülvizsgálatot azt követően indították, hogy három klinikai vizsgálat során (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹) a halálozás emelkedett kockázatát és súlyos nemkívánatos események magasabb előfordulási arányát találták idelaliszibvel kezelt betegek esetében a kontrollcsoportokhoz képest. A PRAC értékelt a három, már befejezett vizsgálatból (-0123, -0124, -0125) származó új előzetes biztonságossági, valamint a rendkívül korlátozott hatásossági adatokat, értékelve a standard terápia idelaliszibvel való kiegészítését a CLL, illetve a kiújuló indolens non-Hodgkin limfóma (iNHL)/kis limfocitás limfóma (SLL) első vonalbeli kezelésében, valamint egyéb releváns vizsgálatok eredményeit, többek között olyanokat, amelyeknél a fent felsorolt javallatok szerepeltek. A PRAC megjegyezte, hogy a -0123 vizsgálatban az idelaliszibet rituximabbal és bendamuszttal kombinációban alkalmazták (amely egy nem engedélyezett kombináció) korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknél 17p-deléció/TP53-mutáció jelenlétében vagy hiányában, ami nem ugyanaz a populáció, mint amit a jelenlegi első vonalbeli kezelésre vonatkozó indikáció előír. Hasonlóan, a -0124 és a -0125 vizsgálatokban az idelaliszibet nem monoterápiában alkalmazták, mint ahogy az jelenleg engedélyezett, hanem rituximabbal, vagy rituximabbal és bendamuszttal

¹ A GS-US-312-0123 egy 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat, amely az idelaliszib bendamuszttal és rituximabbal való kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát értékeli CLL-ben szenvedő, korábban nem kezelt betegek körében.

A GS-US-313-0124 egy 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat, amely az idelaliszib rituximabbal való kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát értékeli iNHL-ben szenvedő, korábban már kezelt betegek körében.

A GS-US-313-0125 egy 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat, amely az idelaliszib bendamuszttal és rituximabbal való kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát értékeli iNHL-ben szenvedő, korábban már kezelt betegek körében.

kombinációban. Továbbá ebben a két vizsgálatban az idelaliszib vonatkozásában a jelenleg jóváhagyottnál korábbi betegségjellemzőket mutató betegek is részt vettek.

Az idelaliszibról ismert, hogy nagyon gyakran okoz fertőzéseket és neutropéniát, ezeket a kockázatokat a kísérőiratok ismertetik. Míg ezeket a kockázatokat elfogadhatónak ítélték a bizonyított kedvező hatás miatt, amelyet az első forgalomba hozatal, illetve a javallatok későbbi kiterjesztését szolgáló vizsgálatok során figyeltek meg, e három új vizsgálat azt jelzi, hogy a betegség (CLL vagy iNHL) korai stádiumában lévő betegeknél a kockázatok (különös tekintettel a súlyos fertőzésre) meghaladják az előnyöket. Ugyanakkor nem volt arra utaló jel, hogy a CLL-ben szenvedő, korábban nem kezelt betegek populációja jobban ki van téve az idelaliszibhez kapcsolódó mellékhatások kockázatának a recidiváló/refrakter betegségben szenvedőkhöz képest. Mindazonáltal az eredmények rávilágítanak a súlyos fertőzés kockázatminimalizálása biztosításának fontosságára az engedélyezett javallatokra vonatkozóan, az idelaliszib pozitív előny-kockázat profilját mutató vizsgálatokban alkalmazott intézkedésekkel összhangban. Kiváltképp a a morbiditás és a mortalitás magas kockázatával járó PJP emelkedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg az idelaliszib kezelési karokon a kontrollokkal összehasonlítva minden vizsgálatban, és ez a gyakoriság szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a PJP-profilaxist kapó betegek körében. Nem azonosítottak alacsony kockázatú populációt vagy kockázatmentes időszakot, és a kockázat a kezelés befejezése után is fennállhat, ezért figyelembe véve a jelenlegi irányelveket a PJP profilaxisról, és összhangban a felülvizsgálat ideje alatt konzultáló szakértők tanácsával (tudományos tanácsadó csoport), a PRAC azt a javaslatot tette, hogy minden beteg kapja meg a PJP-profilaxist az idelaliszib-kezelés alatt, illetve a klinikai vélemény alapján a befejezést követő legfeljebb további 6 hónapig. A CMV-fertőzéseknek szintén gyakori előfordulásáról számoltak be az idelaliszib kezelési karoknál, ugyanakkor azoknál a vizsgálatoknál, amelyeknél az idelaliszibet rituximabbal vagy ofatumumabbal, és nem bendamuszttal kombinációban alkalmazták, az előfordulási arány alacsony volt. Mindazonáltal ezen események súlyosságát figyelembe véve, valamint követve a tudományos tanácsadó csoport tanácsát, a PRAC azt javasolta, hogy azokat a betegeket, akiknél korábbi CMV-fertőzés igazolódott, általános klinikai és laboratóriumi ellenőrzésnek vessék alá, illetve a CMV-virémiás betegeket szorosan monitorozzák. CMV-fertőzés klinikai tüneteinek megjelenése esetén fontolóra kell venni az idelaliszib-kezelés megszakítását a fertőzöttség megszűntéig. Amennyiben az idelaliszib folytatásából származó előny nagyobbak bizonyul a CMV kockázatánál, fontolóra kell venni a preemptív CMV-terápia adását. Míg a CMV és a PJP jelentős kockázatok, a vizsgálatokban a megfigyelt súlyos fertőzések relatíve kis hányadát adják, ezért a PRAC úgy vélte, hogy az átmeneti intézkedések keretén belül több általános intézkedés megvalósítása indokolt a súlyos fertőzések kockázatminimalizálása érdekében. Nevezetesen a PRAC azt javasolta, hogy ne kezdjék meg a kezelést igazoltan fennálló szisztémás fertőzés mellett, a beteget monitorozzák légzőrendszeri jelekre és tünetekre a kezelés alatt, és kérjék a betegtől, hogy új légzőrendszeri tüneteiről azonnal számoljon be. A beteg vérsejtszámát szintén ellenőrizni kell a kezelés első hat hónapja alatt, az abszolút neutrofil számhoz (ANSZ) igazítva az ellenőrzés gyakoriságát. Nagyon alacsony ANSZ ($<500/\text{mm}^3$) esetén a kezelést meg kell szakítani, majd a probléma megszűnte után alacsonyabb dózisban újra lehet indítani. Ezen javaslatokat a fertőzéses események leírásával együtt a kísérőiratokban közölni kell, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának végeznie kell egy vizsgálatot az egészségügyi szakemberek ezen kockázatminimalizáló eljárásokról való ismereteinek felmérése céljából.

A -O123 vizsgálat eredményeit korlátozott relevanciájúnak ítélték az idelaliszib előny-kockázat profilja szempontjából a CLL-re vonatkozóan engedélyezett javallat kapcsán a bendamuszttin hozzáadódó toxicitása miatt. Továbbá az adatok azt mutatják, hogy ezen eredmények tükrében a kezelés ismert toxikus hatását nem haladják meg a CLL-ben szenvedő, korábban nem kezelt betegek jó prognózisából, és az ennek következtében a betegséggel összefüggő alacsony halálozásából származó előnyök. Bár 17p-deléció vagy TP53-mutáció mellett a betegség kedvezőtlen prognózisú, a 17p-

delécióval vagy TP53-mutációval rendelkező relapszusos/refrakter alanyoknál megfigyelt pozitív eredmények extrapolációját, amely a kemoimmunoterápiára nem alkalmas betegek elsőként felállított javallatát képezte, nem kérdőjelezték meg. Mindemellett figyelembe véve a témában elérhető adatok korlátozott számát, és átgondolva a CLL-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelésének egyéb választható lehetőségeinek elérhetőségét, a PRAC azon a véleményen volt, hogy elővigyázatosságból az idelaliszibet csak 17p-delécióval vagy TP53-mutációval rendelkező betegek esetén alkalmazzák, amennyiben nem választható náluk más terápia. Az idelaliszib rituximabbal való kombinációjának előny-kockázat profilja a korábban nem kezelt és a kiújuló/refrakter CLL vonatkozásában ezért pozitív marad, amennyiben a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket betartják. Az első vonalbeli CLL javallatának szövegét módosítani kell úgy, hogy a fenti ajánlást tükrözze, és tisztázni kell, hogy ez a rendelkezésre álló korlátozott számú adattal van összefüggésben.

Ugyanezen okokból a -0123 vizsgálat eredményeinek relevanciáját korlátozottnak tekintették az idelaliszib ofatumumabbal való kombinációjának előny-kockázat profiljára vonatkozóan ugyanazon típusú CLL-ben szenvedő betegek esetében. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ugyanazokat a kockázatminimalizáló intézkedéseket kell alkalmazni. Ugyanazon elővigyázatossági elvet követve, a 17p-delécióval vagy TP53-mutációval rendelkező, korábban nem kezelt betegekről elérhető korlátozott adatok alapján azt is megállapították, hogy az idelaliszib ofatumumabbal való kombinációját első vonalbeli kezelésként kizárólag azoknál a 17p-delécióval vagy TP53-mutációval rendelkező, CLL-ben szenvedő betegeknél szabad alkalmazni, akiknél egyéb terápia nem választható.

A -0124 és -0125 vizsgálatok kedvezőtlen eredményei a kiegészítő kezelés alkalmazásához köthető toxicitást tükrözik, amely nem felel meg az engedélyezett monoterápia alkalmazásának. A betegek jellemzői ezekben a vizsgálatokban jó prognózissal, például lassú betegségprogresszióval összeegyeztethetőek, így ez vezethet az idelaliszib-toxicitás felfedéséhez, mint ahogy a -0123 vizsgálat esetében történt. Ezért bár ezen eredmények relevanciája szintén korlátozott a follikuláris limfóma két előző kezelési vonalára refrakter betegek esetében történő engedélyezett alkalmazás tekintetében, olyan eseteknél, amikor az idelaliszib hatásosnak bizonyult, és nincs egyéb hatásos kezelési lehetőség, hangsúlyozzák a súlyos fertőzések kockázatminimalizálásának fontosságát. A PRAC úgy ítélte meg, hogy ezen javallat előny-kockázat profilja pozitív marad, amennyiben a kockázatminimalizáló intézkedéseket betartják. Továbbá mivel nem végeztek kontrollált vizsgálatot ezen javallatra vonatkozóan, a súlyos fertőzések kockázatának fontosságára való tekintettel a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatot az ezen betegekről való további biztonságossági adatok gyűjtése céljából.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil pozitív marad az engedélyezett javallatokra vonatkozóan, amennyiben az idelaliszibvel való első vonalbeli kezelést kizárólag olyan, 17p-delécióval vagy TP53-mutációval rendelkező betegek esetében alkalmazzák, akiknél más terápia nem választható, illetve a terméktájékoztatóba foglalják a módosításokat a súlyos fertőzések kockázatminimalizálása érdekében. A PRAC úgy ítélte meg, hogy ezen intézkedéseket kell alkalmazni az idelaliszib ofatumumabbal való kombinációjának CLL-ben szenvedő betegeknél történő alkalmazása során.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást a Zydelig (idelaliszib) vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette az előzetes adatokat, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja nyújtott be a GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 vizsgálatok köztes

eredményeivel kapcsolatosan, amelyek az idelaliszib esetében a halálozás és a súlyos fertőzések fokozott kockázatára utaltak. Ezen felül a PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szolgáltatott további összes releváns adatot, valamint az onkológiai tudományos tanácsadó csoport által kifejtett álláspontokat.

- A PRAC megjegyezte, hogy a -0123, -0124 és -0125 vizsgálatokban a Zydelig vonatkozásában a jelenleg engedélyezettől eltérő betegcsoportok és kezelési kombinációk szerepeltek. A PRAC megvizsgálta ezen korlátozott jelentőségű vizsgálatok eredményeit az idelaliszib előny-kockázat profilja tekintetében az engedélyezett javallatok és az ofatumumabbal való kombináció javallatának folyamatban lévő kibővítése vonatkozásában a CLL kezelésében. Mindazonáltal elővigyázatosságból, valamint arra a tényre tekintettel, hogy korlátozottak az adatok a korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegek vonatkozásában 17p deléción vagy TP53 mutáció esetén, a PRAC azt a javaslatot tette, hogy az idelaliszibet a betegek ezen csoportjánál kizárólag abban az esetben alkalmazzák, amennyiben semmilyen más kezelés nem választható.
- A PRAC megjegyezte, hogy a -0123, -0124 és -0125 vizsgálatokban jelentett súlyos nemkívánatos események többsége fertőzésekkel volt kapcsolatos. A PRAC úgy ítélte meg, hogy további intézkedések szükségesek az idelaliszib alkalmazásával kapcsolatos fertőzések ismert kockázatának minimalizálása érdekében. E célból a PRAC azt javasolta, hogy az idelaliszibbel való kezelést ne kezdjék meg bizonyítottan szisztémás fertőzésben szenvedő betegnél, a beteget monitorozzák légzőszervi tünetek szempontjából, valamint az idelaliszib-kezelés alatt és után *Pneumocystis jirovecii* pneumonia profilaxist alkalmazzanak. Citomegalovírus-fertőzés rendszeres klinikai és laboratóriumi ellenőrzése javasolt azon betegek esetében, akiknél korábbi fertőzés igazolódott. Továbbá javasolt a neutrofilszám ellenőrzése. Súlyos neutropénia esetén a kezelést meg kell szakítani és alacsonyabb dózisban újra lehet kezdeni a neutropénia megszűnését követően.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Zydelig előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

A bizottság ennek következményeként a Zydelig forgalomba hozatali engedélye feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A CHMP megvitatta az alkalmazási előírás 4.4 pontjának kiegészítéseként javasolt állítást, amely szerint korlátozott hatásossági és biztonságossági adatok adnak magyarázatot arra, hogy miért csak azoknál a 17p-deléción vagy TP53-mutációval járó eseteknél alkalmazzák az idelaliszibet első vonalbeli kezelésként, akiknél semmilyen más terápia nem választható. Ezt a szöveget nem ítélték az alkalmazási előírásba foglalandónak, mivel a kísérőiratok egyéb pontjai korábban már tartalmazták a megfelelő információt az idelaliszib előny-kockázat profiljára vonatkozóan ezen betegek esetében. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ezt az állítást nem szükséges az alkalmazási előírásba foglalni.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a Zydelig (idelaliszib) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért a Zydelig (idelaliszib) forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.