

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 10 marca 2016 r. Komisja Europejska została poinformowana, że niezależna grupa monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowała w trzech badaniach klinicznych zwiększone ryzyko zgonu i większą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących idelalizyb w porównaniu z grupami kontrolnymi. W badaniach oceniano leczenie skojarzone z chemioterapią i immunoterapią, które nie są obecnie zatwierdzone dla leku Zydelig (idelalizyb) do stosowania w populacji z wcześniejszym stadium choroby w stosunku do obecnie zatwierdzonego wskazania. Jednak w świetle pojawiających się danych dotyczących bezpieczeństwa Komisja Europejska (KE) uznała, że należy przeanalizować ustalenia z badań klinicznych oraz wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa dla idelalizybu, aby ocenić ich potencjalny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka leku Zydelig w zatwierdzonych wskazaniach i powiązanych obecnych wariantach.

W dniu 11 marca 2016 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię w celu ustalenia, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Zydelig (idelalizyb) należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy unieważnić.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Lek Zydelig (idelalizyb) jest produktem dopuszczonym do obrotu na podstawie procedury centralnej i jest obecnie wskazany do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), których uprzednio poddano co najmniej jednej terapii, lub w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, u których nie można stosować chemioimmunoterapii. Produkt idelalizyb jest także wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. CHMP wydał ostatnio pozytywną opinię dotyczącą zatwierdzenia stosowania idelalizybu także w leczeniu PBL w skojarzeniu z innym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 – ofatumumabem.

Analizę wszczęto ze względu na zgłoszone przypadki zwiększonego ryzyka zgonu i większej częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących idelalizyb w porównaniu z grupami kontrolnymi, zaobserwowane w trzech badaniach klinicznych (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC poddał analizie nowe tymczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa i bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności, uzyskane w wyniku trzech badań (-0123, -0124, -0125), które zostały zakończone, i ocenił wprowadzenie idelalizybu w standardowych terapiach pierwszego rzutu w leczeniu PBL i nawrotowego indolentnego chłoniaka nieziarniczego (iNHL)/chłoniaka z małych limfocytów (SLL), a także wyniki innych powiązanych badań, w tym badań potwierdzających wyżej wymienione wskazania. PRAC zauważył, że w badaniu -0123 idelalizyb podawano w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną (niezatwierdzona kombinacja) wcześniej nieleczonym pacjentom z PBL, z delecją 17p/mutacją *TP53* lub bez nich, którzy nie stanowią tej samej populacji jak wymieniona w obecnym wskazaniu dotyczącym pierwszego rzutu leczenia PBL. Podobnie w badaniach -0124 i -0125 idelalizyb nie był stosowany w monoterapii zgodnie z obecnym zatwierdzeniem, ale w skojarzeniu odpowiednio z rytuksymabem lub rytuksymabem i bendamustyną.

¹ Randomizowane badanie trzeciej fazy GS-US-312-0123 prowadzone metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania idelalizybu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u nieleczonych wcześniej pacjentów z PBL.

Randomizowane badanie trzeciej fazy GS-US-313-0124 prowadzone metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem u leczonych wcześniej pacjentów z iNHL.

Randomizowane badanie trzeciej fazy GS-US-313-0125 prowadzone metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania idelalizybu w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u leczonych wcześniej pacjentów z iNHL.

Ponadto do tych dwóch badań włączono pacjentów z wcześniejszym stadium choroby w stosunku do populacji, dla której idelalizyb jest zatwierdzony.

Wiadomo, że idelalizyb bardzo często powoduje zakażenia i neutropenię, i to ryzyko znajduje odzwierciedlenie w druku informacyjnym. Uznano je za dopuszczalne ze względu na wykazane korzystne skutki zaobserwowane w badaniach potwierdzających wstępne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i późniejsze rozszerzenie wskazania, ale wyżej wymienione trzy nowe badania wskazują, że u pacjentów z wczesnym stadium choroby (PBL lub iNHL) korzyści nie przewyższają ryzyka (w szczególności poważnego zakażenia). Nic nie wskazywało jednak na to, że pacjenci z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni, stanowią populację bardziej zagrożoną wystąpieniem powiązanych z idelalizybem zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami ze wznową i pacjentami opornymi na leczenie. Niemniej wyniki te zwracają uwagę na znaczenie zapewnienia, aby w zatwierdzonych wskazaniach ryzyko poważnego zakażenia zostało odpowiednio zminimalizowane, zgodnie z zastosowanymi w badaniach środkami, które wykazały dla idelalizybu pozytywny stosunek korzyści do ryzyka. W szczególności w badanych grupach leczonych idelalizybem w porównaniu z grupami kontrolnymi we wszystkich badaniach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP), obarczonego dużym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności, które wydawało się znacznie mniejsze w przypadku pacjentów, u których zastosowano profilaktykę PJP. Nie udało się zidentyfikować populacji niskiego ryzyka ani okresu wolnego od ryzyka; ryzyko może utrzymywać się po zakończeniu leczenia i w związku z tym, biorąc pod uwagę obecne wytyczne dotyczące profilaktyki PJP oraz zgodnie z zaleceniami ekspertów [z naukowej grupy doradczej (SAG)], z którymi konsultowano się podczas analizy, PRAC zalecił stosowanie profilaktyki PJP u wszystkich pacjentów leczonych idelalizybem w okresie leczenia i jej przedłużenie po zakończeniu leczenia na okres do 6 miesięcy na podstawie oceny klinicznej. W badanych grupach leczonych idelalizybem zgłaszano zwłaszcza zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), jednak w badaniach kontrolnych, w których idelalizyb podawano w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem, lecz nie z bendamustyną, zgłaszany współczynnik zakażeń był niski. Niemniej, mając na względzie powagę tych przypadków i stosując się do zaleceń naukowej grupy doradczej, PRAC zalecił regularne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne pacjentów z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem CMV oraz uważne monitorowanie pacjentów z wiremią CMV. W razie wystąpienia klinicznych objawów zakażenia wirusem CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu do czasu ustąpienia zakażenia. W przypadku uznania, że korzyści z przywrócenia podawania idelalizybu przewyższają ryzyko związane z CMV, należy rozważyć wprowadzenie leczenia wyprzedzającego objawy zakażenia CMV. Zakażenie wirusem CMV i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* stanowią istotne ryzyko, ale w badaniach odpowiadały za stosunkowo niewielką część zaobserwowanych poważnych zakażeń, w związku z czym PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie w ramach środków tymczasowych bardziej ogólnych środków mających na celu ograniczenie ryzyka poważnych zakażeń do minimum. W szczególności PRAC zalecił, aby nie rozpoczynać leczenia pacjentów z udowodnionym utrzymującym się zakażeniem ogólnoustrojowym, przez cały okres leczenia monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego oraz niezwłocznie zgłaszać nowe objawy ze strony układu oddechowego. W trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia należy także monitorować wyniki badań morfologii krwi pacjentów, dostosowując częstotliwość do bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC). W przypadku bardzo niskiej wartości ANC ($<500/\text{mm}^3$) należy przerwać leczenie, które można ponownie podjąć przy zastosowaniu niższej dawki po ustąpieniu tego objawu. Zalecenia te, wraz z opisem przypadków wystąpienia zakażeń, powinny znaleźć odzwierciedlenie w druku informacyjnym, a posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić badanie mające na celu ocenę świadomości pracowników służby zdrowia w zakresie wyżej wymienionych środków minimalizowania ryzyka.

Uznaje się, że wyniki badania -0123 mają ograniczone znaczenie dla stosunku korzyści do ryzyka idelalazybu w zatwierdzonym wskazaniu do leczenia PBL ze względu na dodatkowe działanie toksyczne bendamustyny. Dodatkowo dane sugerują, że wyniki te odzwierciedlają fakt, iż korzyści wynikające z leczenia nie przewyższały jego znanej toksyczności ze względu na dobre rokowania, z czym w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL wiąże się niska śmiertelność związana z chorobą. Ponieważ jednak rokowania dla pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53* są niepomyślne, ekstrapolacja pozytywnych wyników zaobserwowanych u pacjentów ze wznową/pacjentów opornych na leczenie z delecją 17p lub mutacją *TP53*, uzasadniająca wstępne wydanie wskazania dotyczącego pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii, nie jest kwestionowana. Niemniej z uwagi na ograniczoną ilość dostępnych danych dotyczących tej grupy oraz biorąc pod uwagę dostępność innych wariantów leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z PBL, PRAC uznał, że, jako środek ostrożności, idelalazyb należy stosować j tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie kwalifikują się do zastosowania innych metod leczenia. W związku z tym uznaje się, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni, pacjentów ze wznową lub opornych na leczenie, pozostaje korzystny z zastrzeżeniem zastosowania zalecanych środków minimalizowania ryzyka. Sformułowanie wskazania dotyczącego leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z PBL należy zmienić tak, aby odzwierciedlało wyżej wymienione zalecenie, podając przy tym, że jest to związane z ograniczoną ilością dostępnych w tych okolicznościach danych.

Z tych samych powodów znaczenie wyników badania -0123 dla stosunku korzyści do ryzyka uznaje się za ograniczone w przypadku stosowania idelalazybu w skojarzeniu z ofatumumabem w tych samych grupach pacjentów z PBL. PRAC stwierdził, że należy zastosować takie same środki minimalizowania ryzyka. Postępując zgodnie z tą samą zasadą ostrożności, w związku z ograniczoną ilością dostępnych danych dotyczących pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie byli wcześniej leczeni, uznano ponadto, że idelalazyb w skojarzeniu z ofatumumabem należy stosować w leczeniu pierwszego rzutu tylko u pacjentów z PBL z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie kwalifikują się do zastosowania innych metod leczenia.

Niekorzystne wyniki badań -0124 i -0125 odzwierciedlają wykorzystanie toksyczności związanej z dodatkowym leczeniem, która nie jest taka sama jak w przypadku zatwierzonego stosowania w monoterapii. Charakterystyki pacjentów objętych tymi badaniami są skorelowane z dobrymi rokowaniami, w tym z powolnym postępem choroby, i tak jak w badaniu -0123 prowadzą do ujawnienia toksyczności idelalazybu. W związku z tym, że względu na ograniczone znaczenie tych wyników także w odniesieniu do zatwierzonego stosowania u pacjentów opornych na dwie wcześniejsze linie leczenia chłoniaka grudkowego, w których wykazana została skuteczność idelalazybu, i przy braku innych skutecznych wariantów leczenia podkreślają one znaczenie minimalizowania ryzyka poważnego zakażenia. PRAC uznał, że w tym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia środków minimalizowania ryzyka. Dodatkowo, ponieważ w ramach tego wskazania nie przeprowadzono kontrolowanych badań, z uwagi na znaczenie ryzyka poważnych zakażeń posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić badanie dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia w celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów.

PRAC uznał, że w zatwierdzonych wskazaniach stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny z zastrzeżeniem ograniczenia leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem idelalazybu tylko do pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie kwalifikują się do zastosowania innych metod leczenia, oraz wprowadzenia w druk informacyjny zmian w celu zminimalizowania ryzyka poważnych zakażeń. PRAC uznał, że u pacjentów z PBL leczonych z zastosowaniem idelalazybu w skojarzeniu z ofatumumabem wprowadzenie tych środków jest konieczne.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktu Zydelig (idelalizyb);
- PRAC przeanalizował wstępne dane dostarczone przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dotyczące tymczasowych wyników badań GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, które wskazują na zwiększone ryzyko zgonu i poważnego zakażenia w przypadku leczenia idelalizybem. PRAC przeanalizował także wszelkie inne powiązane dane przedstawione przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i opinie wyrażone przez naukową grupę doradczą w dziedzinie onkologii;
- PRAC zauważył, że badania -0123, -0124 i -0125 dotyczyły grup pacjentów i terapii skojarzonych innych niż określone w zatwierdzonych wskazaniach dla produktu Zydelig. PRAC uznał, że wyniki tych badań mają ograniczone znaczenie dla stosunku korzyści do ryzyka w przypadku stosowania idelalizybu zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami i obecnego rozszerzenia wskazania o skojarzenie z ofatumumabem w leczeniu PBL. Niemniej jako środek ostrożności i w związku z ograniczoną ilością dostępnych danych dotyczących pacjentów z PBL z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie byli wcześniej leczeni, PRAC zalecił stosowanie idelalizybu w tej grupie pacjentów tylko u osób, które nie kwalifikują się do zastosowania innych metod leczenia;
- PRAC odnotował, że większość poważnych zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniach -0123, -0124 i -0125 miała związek z zakażeniami. PRAC uznał konieczność wprowadzenia dalszych środków minimalizujących znane ryzyko zakażenia związanego ze stosowaniem idelalizybu. W tym celu PRAC zalecił, aby nie rozpoczynać leczenia idelalizybem u pacjentów z udowodnionymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, monitorować pacjentów pod kątem objawów ze strony układu oddechowego oraz zastosować u nich profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* w trakcie leczenia idelalizybem i po jego zakończeniu. Zalecił także regularne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne pacjentów z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem pod kątem zakażenia wirusem cytomegalii. Dodatkowo zalecił monitorowanie liczby neutrofilii. W przypadku poważnej neutropenii leczenie należy przerwać i można je wznowić przy zastosowaniu mniejszej dawki po ustąpieniu choroby.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zydelig pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego, które opisano powyżej.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie leku Zydelig do obrotu.

Opinia CHMP

Po przeprowadzeniu analizy zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CHMP omówił propozycję wprowadzenia w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego oświadczenia stwierdzającego, że ograniczona skuteczność i dane dotyczące bezpieczeństwa wyjaśniają, dlaczego idelalizyb jest przeznaczony do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją *TP53*, którzy nie kwalifikują się do zastosowania innych metod leczenia. Uznano, że proponowany tekst nie przyczynia się do poszerzenia wiedzy, gdyż odpowiednie

informacje dotyczące stosunku korzyści do ryzyka w przypadku stosowania u tych pacjentów idelalazybu są już zawarte w innych punktach druku informacyjnego. W związku z tym CHMP doszedł do wniosku, że wprowadzenie wyżej wymienionego oświadczenia w charakterystyce produktu leczniczego nie jest konieczne.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zydelig (idelalazyb) pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie leku Zydelig (idelalazyb) do obrotu.