

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

10. marca 2016 je neodvisna skupina za spremljanje podatkov o varnosti Evropsko komisijo obvestila, da so v treh kliničnih preskušanjih opazili povečano tveganje za smrt in višjo pojavnost resnih neželenih učinkov pri preiskovancih, ki so prejeli idelalizib, v primerjavi s kontrolnimi skupinami. V preskušanjih so vrednotili kombinacije zdravljenj s kemoterapijo in imunoterapijo, ki trenutno za zdravilo Zydelig (idelalizib) niso odobrene za populacije z značilnostmi zgodnejše bolezni, kot je trenutno odobrena indikacija. Glede na nove podatke o varnosti je Evropska komisija (EK) menila, da je treba pregledati izsledke kliničnih preskušanj in vse razpoložljive podatke o varnosti, povezane z idelalizibom, da bi ocenili njihov morebiten vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig pri odobrenih indikacijah in ustreznih potekajočih postopkih za spremembo.

Dne 11. marca 2016, v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, je Evropska komisija agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba ohraniti, spremeniti, začasno odvzeti ali preklicati dovoljenje za promet z zdravilom Zydelig (idelalizib).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zydelig (idelalizib) je centralno odobreno zdravilo in je trenutno indicirano v kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so pred tem prejeli vsaj eno zdravljenje, ali kot zdravilo prve izbire v prisotnosti delecije 17p ali mutacije TP53 pri bolnikih, pri katerih kemoimunoterapija ni primerna. Idelalizib je indiciran tudi kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodzivnim na dve predhodni obliki zdravljenja. Odbor CHMP je pred kratkim sprejel pozitivno mnenje, da odobri uporabo idelaliziba pri KLL v kombinaciji z drugim monoklonskim protitelesom proti CD20, ofatumumabom.

Ta pregled je bil uveden zaradi poročanega povečanega tveganja za smrt in višjo pojavnost resnih neželenih učinkov pri preiskovancih, ki so prejeli idelalizib, v primerjavi s kontrolnimi skupinami, opazovanimi v treh kliničnih preskušanjih (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). Odbor PRAC je proučil nove začasne podatke o varnosti in zelo omejene podatke o učinkovitosti iz treh zaključenih študij (-0123, -0124, -0125), v katerih so vrednotili dodajanje idelaliziba standardnim terapijam pri prvi izbiri zdravljenja KLL in ponovljenem indolentnem ne-Hodgkinovem limfomu (iNHL)/limfomu malih limfocitov (SLL), ter tudi rezultate vseh drugih ustreznih preskušanj, vključno s tistimi, ki so podprli zgoraj navedene indikacije. Odbor PRAC je ugotovil, da so idelalizib v študiji -0123 dajali v kombinaciji z rituksimabom in bendamustinom (neodobreno kombinacijo) pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KLL z in brez delecije 17p/mutacije TP53, kar ni enaka populacija kot tista v trenutni indikaciji KLL prve izbire. Podobno v študijah -0124 in -0125 idelalizib ni bil uporabljen kot monoterapija, kot je trenutno odobreno, ampak v kombinaciji z rituksimabom oziroma rituksimabom in bendamustinom. Poleg tega so bili v ti dve študiji vključeni bolniki z značilnostmi prejšnje bolezni, kot populacija, za katero je odobren idelalizib.

Za idelalizib je znano, da povzroča zelo pogoste okužbe in nevtropenijo in ta tveganja se odražajo v informacijah o zdravilu. Medtem ko so bila ta tveganja ocenjena kot sprejemljiva zaradi dokazano blagodejnega vpliva, opaženega v študijah, predloženih v podporo prvemu dovoljenju za promet z zdravilom in kasnejše razširitve indikacije, te tri nove študije kažejo, da pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni (KLL ali iNHL) koristi ne odtehtajo tveganj (predvsem za resne okužbe). Ni pa bilo nobene

¹ GS-US-312-0123, randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana študija faze 3 o učinkovitosti in varnosti idelaliziba v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom za predhodno nezdravljeno KLL.

GS-US-313-0124, randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana študija faze 3 o učinkovitosti in varnosti idelaliziba v kombinaciji z rituksimabom za predhodno zdravljeno iNHL.

GS-US-313-0125 randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana študija faze 3 o učinkovitosti in varnosti idelaliziba v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom za predhodno zdravljeno iNHL.

indikacije, da bolniki s KLL, ki še niso bili zdravljeni, predstavljajo populacijo s povečanim tveganjem za razvoj neželenih učinkov, povezanih z jemanjem idelaliziba v primerjavi z relapsnimi/refraktornimi bolniki. Ti rezultati kljub temu poudarjajo pomembnost zagotavljanja, da je tveganje za resno okužbo ustrezno zmanjšano v odobrenih indikacijah v skladu z ukrepi, uporabljenimi v študijah, ki so kazale pozitivno razmerje med koristmi in tveganji idelaliziba. Povečana incidenca pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP) in predstavlja veliko tveganje za obolenost in umrljivost, je bila ugotovljena v veji zdravljenja z idelalizibom v primerjavi s kontrolno skupino v vseh študijah in se je zdela znatno nižja pri bolnikih, ki so prejeli profilaktično zdravljenje za pljučnico, ki jo povzroča PJP. Ker ni bilo mogoče opredeliti populacije z majhnim tveganjem ali obdobje brez tveganja in ker se lahko tveganje ohrani po koncu zdravljenja, je odbor PRAC, ob upoštevanju sedanjih smernic o profilaktičnem zdravljenju za pljučnico, ki jo povzroča PJP, in v skladu s posvetom s strokovnjaki med pregledom (znanstvena svetovalna skupina [SAG]), priporočil, da je treba skozi celotno zdravljenje z idelalizibom vsem bolnikom dajati profilaktično zdravljenje za pljučnico, ki jo povzroča PJP, in ga na osnovi klinične presoje podaljšati do 6 mesecev po zdravljenju. O okužbah s CMV so prav tako poročali v krakih zdravljenja z idelalizibom, vendar je bila v nadzorovanih študijah, kjer je bil dajan idelalizib v kombinaciji z rituksimabom ali ofatumumabom in ne bendamustinom, poročana stopnja nizka. Kljub temu je odbor PRAC, ob upoštevanju resnosti teh dogodkov in po upoštevanju nasvetov znanstvene svetovalne skupine, priporočil, da je treba pri bolnikih z znaki predhodne okužbe s CMV redno izvajati klinično in laboratorijsko spremljanje in redno spremljati bolnike s CMV v krvi. Če se pojavijo klinični znaki okužbe s CMV, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z idelalizibom, dokler se okužba ne pozdravi. Če se oceni, da so koristi ponovnega začetka zdravljenja z idelalizibom večje od tveganja za okužbo s CMV, je treba premisliti o dajanju preventivnega zdravljenja za CMV. Medtem ko sta okužbi s CMV in PJP pomembni tveganji, sta v študijah predstavljali relativno majhen delež opaženih resnih okužb, zato je odbor PRAC menil, da so utemeljeni bolj splošni ukrepi za zmanjšanje tveganja za resne okužbe, kot se izvajajo v okviru začasnih ukrepov. Odbor PRAC je priporočil, da se zdravljenje ne sme uvesti pri bolnikih z znaki potekajoče sistemske okužbe, da je treba pri bolnikih ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome in jih opozoriti, da nemudoma poročajo o novih respiratornih simptomih. Prav tako je treba pri bolnikih spremljati krvno sliko prvih 6 mesecev zdravljenja in prilagajati pogostnost glede na absolutno število nevtrofilcev (ANC). V primeru zelo nizkega ANC ($< 500/\text{mm}^3$) je treba zdravljenje prekiniti in ga ponovno nadaljevati z nižjim odmerkom, ko se to razreši. Priporočila morajo biti izražena v informacijah o zdravilu skupaj z opisom nalezljivih dogodkov, imetnik dovoljenja za promet pa mora opraviti študijo za ocenitev osveščenosti zdravstvenih delavcev glede teh dejavnosti za zmanjšanje tveganja.

Rezultati študije -0123 se štejejo za manj pomembne za razmerje med koristjo in tveganjem idelaliziba v odobreni indikaciji za KLL zaradi dodane toksičnosti bendamustina. Poleg tega podatki kažejo, da ti rezultati odražajo dejstvo, da znana toksičnost zdravljenja ni odtehtala njegovih koristi zaradi dobre prognoze in zato nizke umrljivosti, povezane z boleznijo bolnikov s KLL, ki še niso bili zdravljeni. Ker pa imajo bolniki z delecijo 17p ali mutacijo *TP53* slabo prognozo, ni vprašljiva ekstrapolacija pozitivnih rezultatov pri relapsnih/refraktornih preiskovancih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki je podpirala začetno pridobitev indikacije pri bolnikih, neprimernih za kemoimunoterapijo. Odbor PRAC je zaradi omejenih podatkov, ki so na voljo v tej skupini, in z upoštevanjem razpoložljivosti drugih možnosti za zdravljenje prvega izbora za bolnike s KLL, ocenil, da je kot previdnostni ukrep idelalizib lahko uporabljen samo pri bolnikih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, če niso primerni za kakršno koli drugo zdravljenje. Zato se šteje, da razmerje med tveganji in koristmi idelaliziba v kombinaciji z rituksimabom pri zdravljenju še nezdravljene in relapsne/refraktorne KLL, ostane pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene dejavnosti za zmanjšanje tveganja. Besedilo indikacije prve izbire zdravljenja KLL se mora spremeniti, da odraža zgornja priporočila, in treba je določiti, da je to povezano z omejenimi podatki, ki so na voljo pri tej kombinaciji.

Iz istega razloga se rezultati študije -0123 štejejo za manj pomembne za razmerje med koristjo in tveganjem idelaliziba v kombinaciji z ofatumumabom pri bolnikih z enakimi vrstami KLL. Odbor PRAC je zaključil, da je treba uporabiti enake dejavnosti za zmanjševanje tveganja. Po istem previdnostnem načelu in ker so na voljo samo omejeni podatki pri predhodno nezdravljenih bolnikih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, se je prav tako štelo, da se idelalizib v kombinaciji z ofatumumabom lahko uporablja kot zdravilo prve izbire za KLL pri bolnikih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki niso primerni za kakršno koli drugo zdravljenje.

Neugodni rezultati študij -0124 in -0125 odražajo toksičnost, povezano z uporabo dodatnega zdravljenja, ki ni enaka kot tista pri odobreni uporabi v monoterapiji. Značilnosti bolnikov v teh študijah so združljive z dobrimi prognozami, vključno s počasnim potekom bolezni, zato vodijo, kot v študiji -0123, do razkrivanja toksičnosti idelaliziba. Ker pa je pomen teh rezultatov omejen tudi za pooblaščen uporabo pri bolnikih s folikularnim limfomom, neodzivnih na dve predhodni obliki zdravljenja, kjer se je idelalizib pokazal za učinkovitega, in ker ne obstajajo nobene druge učinkovite možnosti, poudarjajo pomembnost zmanjševanja tveganja za resno okužbo. Odbor PRAC je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji še naprej pozitivno, pod pogojem, da se izvajajo dejavnosti za zmanjševanje tveganja. Ker pa za to indikacijo ni bila izvedena kontrolirana študija, mora imetnik dovoljenja za promet glede na pomembnost tveganja za resne okužbe izvesti študijo po pridobitvi dovoljenja za promet, da zbere dodatne podatke o varnosti teh bolnikov.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi v odobrenih indikacijah še naprej pozitivno, če se zdravljenje prve izbire z idelalizibom uporablja samo pri bolnikih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki niso primerni za kakršno koli drugo zdravljenje, in da se informacije o zdravilu popravijo, da se zmanjša tveganje za resno okužbo. Odbor PRAC je menil, da bi te ukrepe bilo treba izvajati pri uporabi idelaliziba v kombinaciji z ofatumumabom pri bolnikih s KLL.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za zdravilo Zydelig (idelalizib).
- Odbor PRAC je pregledal preliminarne podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, o vmesnih rezultatih študij GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, ki kažejo na povečano tveganje za smrt in resne okužbe pri idelalizibu. Odbor PRAC je prav tako pregledal vse druge pomembne podatke, predstavljene s strani imetnika dovoljenja za promet in stališča znanstvene svetovalne skupine za onkologijo.
- Odbor PRAC je ugotovil, da so študije -0123, -0124 in -0125 vključevale skupine bolnikov in kombinacije zdravljenj, ki so se razlikovale od tistih, ki so odobrene indikacije zdravila Zydelig. Odbor PRAC je menil, da so rezultati teh študij manj pomembni za razmerje med tveganji in koristmi idelaliziba v njegovih odobrenih indikacijah in potekajoči razširitvi indikacij v kombinaciji z ofatumumabom za zdravljenje KLL. Odbor PRAC je kot previdnostni ukrep in ob upoštevanju dejstva, da so na voljo omejeni podatki za bolnike s KLL z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki še niso bili zdravljeni, priporočil, da se lahko idelalizib uporablja samo v tej skupini bolnikov, če niso primerni za kakršno koli drugo zdravljenje.
- Odbor PRAC je ugotovil, da je bila večina resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v študijah -0123, -0124 in -0125, povezana z okužbami. Odbor PRAC je menil, da so bile potrebne nadaljnje dejavnosti za zmanjšanje znanega tveganja za okužbo, povezano z uporabo idelaliziba. V zvezi s tem je odbor PRAC priporočil, da se zdravljenje z idelalizibom ne sme uvesti pri bolnikih z znaki sistemskih okužb, da je treba bolnike opazovati zaradi respiratornih

simptomov in da jim je treba dajati profilaktično zdravljenje proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, skozi celotno zdravljenje z idelalizibom in po njem. Priporoča se tudi redno klinično in laboratorijsko spremljanje za okužbe s citomegalovirusom pri bolnikih z znaki predhodne okužbe. Poleg tega se priporoča spremljanje števila nevtrofilcev. V primeru hude nevtropenije je treba prekiniti zdravljenje, zdravljenje pa ponovno pričeti pri nižjem odmerku, ko se to razreši.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zydelig.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Odbor CHMP je razpravljal o stavku, predlaganem, da se ga doda v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je omejeval učinkovitost in podatke o varnosti in pojasnjeval, zakaj je treba idelalizib uporabljati kot zdravljenje prve izbire samo pri tistih bolnikih z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki niso primerni za drugo zdravljenje. Menil je, da to besedilo ne prispeva ustreznih informacij glede razmerja med koristjo in tveganjem idelaliziba pri teh bolnikih, ki so že vključene v druga poglavja informacij o zdravilu. Odbor CHMP je zato zaključil, da tega stavka ni potrebno vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig (idelalizib) še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zydelig (idelalizib).