

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 való kombinációkat értékelték, amelyek jelenleg nem engedélyezettek a Zydelig (idelaliszib) vonatkozásában, illetve a Zydelig és immunterápia jóváhagyott kombinációját, de a jelenleg jóváhagyott indikációnál korábbi betegségjellemzőket mutató populációnál. Ugyanakkor a felmerült biztonságossági adatok fényében az Európai Bizottság (EB) úgy ítélte meg, hogy a klinikai vizsgálatokból származó eredmények és az idelaliszibbel 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.

Ezért 2016. március 11-én az EB a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Zydelig (idelaliszib) előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszsek vagy visszavonják-e. Ezenfelül az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget, hogy véleményezze, hogy szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében.

A jelenlegi ajánlás csupán azokkal az átmeneti intézkedésekkel kapcsolatos, amelyeket a PRAC javasolt az idelaliszib vonatkozásában. Meg kell jegyezni, hogy jelenleg a PRAC rendelkezésére álló adatok rendkívül korlátozottak és nem teszik lehetővé, hogy a PRAC végleges következtetéseket vonjon le. Ezért átmeneti intézkedéseket javasoltak, azonban ezek nem sértik a 20. cikk szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

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 deléción vagy TP53 mutáció jelenléte esetén első vonalbeli kezelésként olyan betegeknél, akik nem alkalmasak kemo-immunterápiára. Az idelaliszib továbbá monoterápiaként olyan, folliculáris limfómában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére is javallott, akiknek a betegsége két előző kezelési vonalra refrakter.

A PRAC megvizsgálta a három, időközben befejezett, első vonalbeli CLL és kiújult, indolens non-Hodgkin limfóma (iNHL)/kis limfocitás limfóma (SLL) esetén a standard terápiák mellett adott idelaliszibet értékelő vizsgálatból (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) származó, rendkívül korlátozott, új biztonságossági adatokat. A vizsgálatok köztes eredményei a placebohoz képest a halálozás és a súlyos nemkívánatos események fokozott kockázatát mutatták az idelaliszib kezelési karon. A PRAC megjegyezte, hogy a -0123 vizsgálatban az idelaliszibet bendamusztinnal és rituximabbal kombinálták (amely nem egy engedélyezett kombináció), és a CLL betegeket korábban nem kezelték, ami nem felel meg a jelenlegi CLL indikációval. Ehhez hasonlóan a -0124 és -0125 vizsgálatok sem egyeznek az FL indikációval, mivel az idelaliszibet rituximabbal, illetve rituximabbal és bendamusztinnal kombinálták, amelyek nem jóváhagyott kombinációk.

A rendelkezésre álló, korlátozott adatok fényében nem lehet biztonsággal értékelni az új biztonságossági adatoknak a jelenleg engedélyezett javallatokra, valamint CLL-nél történő alkalmazás esetén az ofatumumabbal való kombináció vonatkozásában a javallat kiterjesztésére kifejtett hatását. Továbbá részletes értékelés szükséges azoknak a tényezőknek a szilárd igazolásához, amelyek a halálozási arányokat vezérelhették, és túl korai még arra következtetni, hogy a kockázat az első hat hónapban a legnyilvánvalóbb. Ezen tény ellenére a PRAC úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre álló,

korlátozott adatok átmeneti intézkedéseket tettek indokolttá annak biztosítására, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek tisztában legyenek a kockázatokkal, valamint az azok csökkentését célzó intézkedésekkel. Ezért a PRAC kockázatminimalizáló intézkedéseket javasolt, beleértve a kísérőiratok módosítását és az egészségügyi szakemberek tájékoztatását. Mivel csak nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre, ezek az intézkedések csupán átmenetiek, és nem sértik a folyamatban lévő, 20. cikk szerinti felülvizsgálatot.

A PRAC figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt sugalmazta, hogy a -0123, -0124 és -0125 vizsgálatokban a terápiás vonalak (vagyis fokozott kockázat a betegség korábbi stádiumaiban) és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (például a bendamuszтин) növelhették a fertőzés kockázatát. Annak oka, hogy a betegség korábbi stádiumaiban a betegek idelaliszib alkalmazása esetén miért lennének kitéve a halálozás és a súlyos fertőzés fokozott kockázatának, nem világos, bár valószínűleg kölcsönhatás áll fenn a különböző populációkban az előny-kockázat profil és a betegséggel összefüggő mortalitás szintje között. Átmeneti intézkedésként a PRAC javasolta, hogy az idelaliszib ne legyen alkalmazható első vonalbeli kezelésként CLL betegeknél 17p deléció vagy *TP53* mutáció jelenléte esetén. Első vonalbeli kezelésként már idelaliszibbel kezelt, 17p delécióval vagy *TP53* mutációval rendelkező CLL betegek esetében a klinikusoknak gondosan mérlegelniük kell az egyéni előny-kockázat profilt, és dönteni a kezelés folytatásáról. Továbbá a kezelés folytatása esetén új kockázatminimalizációt (lásd alább) kell bevezetni. Ezeket az átmeneti intézkedéseket felülvizsgálhatják azoknak az adatoknak a fényében, amelyek majd elérhetővé válnak és értékelésre kerülnek a 20. cikk szerint folyamatban lévő eljárásban, mint pontos tényezők a három új vizsgálat (0123, -0124 és -0125) és az eredeti forgalomba hozatali engedélyt, valamint CLL esetén ofatumumabbal kombinációban a javasolt kiterjesztett indikációt alátámasztó vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági kimenetek közötti különbségeket illetően.

Az idelaliszibnek a PI3K útvonalra kifejtett inhibitor hatása alapján lehetséges, hogy a súlyos fertőzésnek a 0123, -0124 és -0125 vizsgálatokban megfigyelt, fokozott kockázata releváns lehet az engedélyezett indikációk esetén. Továbbá az EudraVigilance-ben a súlyos eseményekről szóló, forgalomba hozatal utáni jelentések arra utalnak, hogy a fertőzések (beleértve a szepszist és a pneumocisztist) felelnek a jelentett esetek nagy részéért, köztük halálos kimenetelű esetekért is. Ezért a PRAC javasolta, hogy az idelaliszib ne legyen adható olyan betegeknél, akiknél fennálló szisztémás bakteriális, gombás vagy vírusos fertőzés valamilyen jele észlelhető. A fertőzés kockázatának minimalizálását célzó, további intézkedéseket is át kell venni a klinikai gyakorlatba, köztük a kedvező eredménnyel a kezdeti forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet alátámasztó vizsgálatokban alkalmazottakat is. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- *Pneumocystis jirovecii* pneumónia (PJP) profilaxisa minden betegnél a kezelés alatt;
- légzőszervi jelek és tünetek ellenőrzése a kezelés alatt, és az új légzőszervi tünetek jelentése;
- rendszeres klinikai és laboratóriumi szűrés citomegalovírus (CMV) fertőzés irányában. Fertőzés vagy virémia jelét mutató betegeknél fel kell függeszteni az idelaliszib kezelést;
- az abszolút neutrofil szám (ANC) ellenőrzése minden betegnél legalább kéthetente az idelaliszib kezelés első hat hónapjában, és legalább hetente az olyan betegek esetében, akiknél az ANC 1000/mm³-nél alacsonyabb. Az orvosoknak utat mutató táblázatot javasoltak az adagolási ponthoz.

Ezeket az ajánlásokat bele kell foglalni a kísérőiratokba, és egy célzott levélen keresztül tájékoztatni kell azokról az egészségügyi szakembereket. Ezeket az intézkedéseket további felülvizsgálatnak vetik alá a 20. cikk szerint folyamatban lévő eljárás részeként.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdése szerinti átmeneti intézkedést a Zydelig (idelaliszib) vonatkozásában a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárás keretében.
- A PRAC áttekintette a rendkívül korlátozott és 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. A PRAC továbbá megvizsgálta a rendelkezésre álló biztonságossági adatokat az eredeti forgalomba hozatali engedély és a javallat kiterjesztése alátámasztására benyújtott klinikai vizsgálatokból, valamint az Eudragilance adatokat az idelaliszib kezelés átfogó kockázatával kapcsolatosan.
- A PRAC megjegyezte, hogy az idelaliszib alkalmazása a -0123, -0124, -0125 vizsgálatokban a jelenleg engedélyezettől eltérő körülmények között, és a betegségek korábbi stádiumában történt. Bár ezeknek az új biztonságossági eredményeknek a jelenleg engedélyezett indikációkra kifejtett, lehetséges hatása jelenleg ismeretlen, a PRAC az idelaliszib javallatának átmeneti módosítását javasolta, és úgy vélte, hogy óvintézkedésként az idelaliszibet ne lehessen első vonalbeli kezelésként alkalmazni 17p deléciót vagy *TP53* mutációt mutató, CLL betegeknél. Ugyanakkor a bizottság javasolta, hogy az idelaliszib alkalmazható legyen a kezelés folytatására azoknál a betegeknél, akiknél már megkezdtek a gyógyszert első vonalbeli kezelésként az egyéni előny-kockázat profil értékelés alapján, valamint az új kockázatminimalizáló intézkedések életbe léptetésével.
- A PRAC megjegyezte, hogy a 0123, -0124 és -0125 vizsgálatokban jelentett súlyos nemkívánatos események többsége fertőzésekkel volt kapcsolatos. Amíg az ügyet további felülvizsgálatnak vetik alá, a PRAC átmeneti intézkedésként az adagolás frissítését és figyelmeztetéseket javasolt annak kellő mértékű figyelembe vételére, hogy a kezelést nem szabad megkezdeni szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél, a betegeknél ellenőrizni kell a légzőszervi tüneteket, valamint *Pneumocystis jirovecii* pneumónia profilaxisban kell részesülniük. Rendszeres klinikai és laboratóriumi citomegalovírus szűrést is kell végezni. Ezenfelül a fertőzés magasabb kockázata miatt súlyos neutropénia esetén a dózis csökkentésére vagy a kezelés felfüggesztésére irányuló tanácsot is javasoltak.

A fentiek alapján a bizottság úgy ítélte meg, hogy a Zydelig előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megállapodás szerinti, átmeneti módosítása és más kockázatminimalizáló intézkedések mellett. Ez az ajánlás nem sérti a folyamatban lévő, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás végleges következtetéseit.

A bizottság ennek következményeként az idelaliszib forgalomba hozatali engedélye feltételeit érintő módosításokat javasolt.