

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

10 marca 2016 r. Komisja Europejska została poinformowana, że niezależna Grupa Monitorowania Bezpieczeństwa Danych 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 kombinacje z chemioterapią i immunoterapią, które nie są obecnie zatwierdzone dla produktu Zydelig (idelalizyb), albo zatwierdzoną kombinację leku Zydelig z immunoterapią, ale w populacji z wcześniejszym stadium choroby w stosunku do obecnie zatwierzonego 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 dla leku Zydelig w zatwierdzonych wskazaniach i powiązanych aktualnych wariantach.

11 marca 2016 r. KE uruchomiła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla leku Zydelig (idelalizyb) oraz o wydanie zaleceń odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione. Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o wydanie opinii, czy konieczne jest zastosowanie środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego.

Aktualne zalecenia dotyczą jedynie środków tymczasowych zalecanych przez PRAC dla idelalizybu. Należy odnotować, że dane, do których PRAC ma aktualnie dostęp są bardzo ograniczone i nie umożliwiają Komitetowi wydania ostatecznych wniosków. W związku z tym zalecane są środki tymczasowe, nie mają one jednak wpływu na weryfikację prowadzoną na podstawie procedury z art. 20.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zydelig (idelalizyb) jest produktem dopuszczonym do obrotu na podstawie procedury centralnej i jest obecnie wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii. Idelalizyb jest także wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia.

PRAC wzięł pod uwagę bardzo ograniczone nowe dane dotyczące bezpieczeństwa z trzech badań (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), które obecnie przerwano, oceniając dodanie idelalizybu do standardowych terapii w leczeniu pierwszej linii PBL i nawrotowego chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu (iNHL)/chłoniaka z małych limfocytów (SLL). Wstępne wyniki tych badań wskazują na zwiększone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach leczonych idelalizybem w porównaniu z placebo. PRAC odnotował, że w badaniu -0123 idelalizyb podawano w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (która to kombinacja nie jest zatwierdzona), a pacjenci z PBL nie byli uprzednio leczeni, co nie jest zgodne z aktualnym wskazaniem do stosowania w leczeniu PBL. Również badania -0124 i -0125 nie są zgodne ze wskazaniem do stosowania w leczeniu FL, ponieważ idelalizyb podawano odpowiednio w skojarzeniu z rytuksymabem albo rytuksymabem i bendamustyną, które nie są zatwierdzonymi kombinacjami.

Biorąc pod uwagę ograniczoność danych, obecnie niemożliwa jest wiarygodna ocena wpływu nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach i rozszerzenie wskazania do stosowania w leczeniu PBL w skojarzeniu z ofatumumabem. Ponadto konieczna jest pogłębiona

ocena w celu jednoznacznego ustalenia czynników mogących wpływać na wskaźniki zgonów i jest zbyt wcześnie, aby stwierdzić, że ryzyko jest najbardziej dostrzegalne w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Pomimo tego faktu PRAC uznał, że z uwagi na ograniczoną dostępność danych uzasadnione jest zalecenie dotyczące zastosowania środków tymczasowych w celu zapewnienia, że personel medyczny i pacjenci są świadomi zagrożeń i działań powodujących ich zminimalizowanie. W związku z tym PRAC zaproponował działania ukierunkowane na zminimalizowanie ryzyka, w tym wprowadzenie poprawek w drukach informacyjnych produktu i przekazanie komunikatu do personelu medycznego. Z uwagi na to, że dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane, środki te mają charakter tymczasowy i nie mają wpływu na przegląd prowadzony na podstawie art. 20.

PRAC uwzględnił dane przekazane przez podmiot odpowiedzialny (MAH). MAH zasugerował, że w badaniach -0123, -0124 i -0125 wzrost ryzyka zakażenia mógł być spowodowany przez linie terapii (tj. zwiększone ryzyko we wcześniejszych stadiach choroby) i równocześnie stosowany lek (taki jak bendamustyna). Nie jest jasna przyczyna, dla której pacjenci we wcześniejszych etapach choroby mogliby być bardziej narażeni na ryzyko zgonu i poważnego zakażenia podczas leczenia idelalizybem, chociaż prawdopodobne jest występowanie interakcji między stosunkiem korzyści do ryzyka w zróżnicowanych populacjach a poziomem śmiertelności związanej z chorobą. PRAC zalecił, aby w ramach środków tymczasowych nie wdrażać idelalizybu jako leczenia pierwszej linii u pacjentów z PBL z delecją 17p lub mutacją *TP53*. W przypadku pacjentów z PBL z delecją 17p lub mutacją *TP53* stosujących już terapię idelalizybem w ramach leczenia pierwszej linii klinicyści powinni uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u danej osoby i zdecydować, czy leczenie powinno być kontynuowane. Ponadto, w razie kontynuacji terapii, należy wdrożyć nowe działania ukierunkowane na zminimalizowanie ryzyka (zob. poniżej). Te środki tymczasowe mogą zostać skorygowane na podstawie udostępnianych danych i będą oceniane w ramach trwającej procedury na podstawie art. 20, jako precyzyjne czynniki dla różnic w kryteriach oceny bezpieczeństwa między trzema nowymi badaniami (-0123, -0124 i -0125) a tymi zaobserwowanymi w badaniach na poparcie wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i proponowane rozszerzenie wskazań do stosowania w leczeniu PBL w skojarzeniu z ofatumumabem.

Na podstawie hamującego wpływu idelalizybu na szlak PI3K możliwe jest, że zwiększone ryzyko poważnych zakażeń obserwowane w badaniach -0123, -0124 i -0125 może mieć znaczenie dla zatwierdzonych wskazań. Również raporty porejestacyjne dotyczące zdarzeń niepożądanych w systemie EudraVigilance wskazują, że zakażenia (w tym posocznica i pneumocystoza) stanowią duży odsetek zgłoszonych przypadków, w tym przypadków śmiertelnych. W związku z tym PRAC zalecił, aby nie wdrażać leczenia idelalizybem u pacjentów z jakimikolwiek oznakami trwającego ogólnoustrojowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Dodatkowe działania ukierunkowane na zminimalizowanie ryzyka należy także przenieść do praktyki klinicznej. Dotyczy to także środków stosowanych w badaniach na poparcie wniosku o wydanie wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, których wyniki były pozytywne. Obejmują one:

- profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) dla wszystkich pacjentów przez cały okres leczenia;
- monitorowanie po kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego przez cały okres leczenia i zgłaszanie nowych objawów ze strony układu oddechowego;
- regularne wykonywanie klinicznych i laboratoryjnych badań przesiewowych pod kątem zakażenia cytomegalowirusem (CMV). Leczenie idelalizybem należy przerwać u pacjentów z cechami zakażenia lub wiremii;
- monitorowanie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) u wszystkich pacjentów przynajmniej raz na dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy leczenia idelalizybem i co najmniej raz na

tydzień u pacjentów, u których ANC wynosi poniżej 1000 na mm³. Przedstawiono propozycję tabeli ze wskazówkami dla lekarzy do umieszczenia w punkcie „Dawkowanie”.

Te zalecenia powinny zostać uwzględnione w drukach informacyjnych produktu i przekazane personelowi medycznemu w specjalnym liście. Te środki będą podlegały dalszej weryfikacji w ramach trwającej procedury na podstawie art. 20.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył zastosowanie środków tymczasowych na podstawie art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w ramach procedury zgodnej z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w związku z danymi dotyczącymi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla leku Zydelig (idelalizyb).
- PRAC przeanalizował bardzo ograniczone i wstępne dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, dotyczące wstępnych wyników badania 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 uwzględnił także dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z badań klinicznych przedstawione na poparcie wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i rozszerzenia wskazań oraz dane z systemu Eudravigilance związane z ogólnym ryzykiem wynikającym z leczenia idelalizybem.
- PRAC odnotował, że zastosowanie idelalizybu w badaniach -0123, -0124 i -0125 odbywało się w warunkach odmiennych niż obecnie zatwierdzone oraz we wcześniejszych stadiach chorób. Chociaż potencjalny wpływ tych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa w aktualnie zatwierdzonych wskazaniach jest obecnie nieznanym, PRAC zalecił wprowadzenie tymczasowych poprawek we wskazaniach do stosowania idelalizybu i uznał, że w ramach środków ostrożności nie należy wdrażać idelalizybu jako leczenia pierwszej linii u pacjentów z PBL z delecją 17p lub mutacją *TP53*. Zgodnie z zaleceniami Komitetu idelalizybu można jednak stosować do dalszego leczenia u pacjentów, u których już wdrożono lek w ramach leczenia pierwszego rzutu, na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka i przy zastosowaniu dodatkowych nowych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka.
- PRAC odnotował, że większość poważnych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach -0123, -0124 i -0125 miało związek z zakażeniami. Podczas gdy sprawa jest dalej analizowana, PRAC zalecił jako środek tymczasowy aktualizację dawkowania i ostrzeżeń poprzez umieszczenie informacji, że leczenia nie należy wdrażać u pacjentów z zakażeniami ogólnoustrojowymi, pacjentów należy poddawać obserwacji pod kątem objawów ze strony układu oddechowego i stosować u nich profilaktykę zapalenia płuc wywołwanego przez *Pneumocystis jirovecii*. Należy także regularnie wykonywać kliniczne i laboratoryjne badania przesiewowe pod kątem zakażenia cytomegalowirusem. Ponadto, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko zakażenia, zaproponowano także poradę dotyczącą zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia w przypadku ciężkiej neutropenii.

W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zydelig pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych poprawek do druków informacyjnych oraz przeprowadzenia dodatkowych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka. To zalecenie nie ma wpływu na wnioski końcowe z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

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