

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

На 10 март 2016 Европейската комисия е информирана от групата за независимо наблюдение на данните за безопасност, че в три клинични изпитвания са наблюдавани повишен риск от смърт и повишена честота на тежки нежелани събития (SAE) сред пациентите, които приемат иделалисиб спрямо контролните групи. Изпитванията оценяват комбинации с химиотерапия и имунотерапия, които не са разрешени все още за Zydelig (иделалисиб) или разрешена комбинация на Zydelig и имунотерапия, но в популация с по-ранни характеристики на заболяването отколкото разрешеното показание към настоящия момент. С оглед на появяващите се данни за безопасност обаче Европейската комисия (ЕК) счита, че резултатите от клиничните изпитвания и цялата налична информация за безопасността, свързана с иделалисиб, трябва да бъдат разгледани, за да се оцени потенциалното им въздействие върху съотношението полза/риск на Zydelig за одобрените показания и съответните текущи изменения.

На 11 март 2016 ЕК респективно образува процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в резултат на данните за лекарствена безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните притеснения върху съотношението полза/риск на Zydelig (иделалисиб) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени. В допълнение Европейската комисия поиска от Агенцията да предостави становище дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве.

Настоящата препоръка се отнася само до временни мерки, препоръчани от PRAC за иделалисиб. Трябва да се отбележи, че данните, налични в PRAC към настоящия момент, са много ограничени и не позволяват на PRAC да даде категорични заключения. Следователно се препоръчват временни мерки, но те са без предубеждение по отношение на резултата на протичащото разглеждане по процедурата по член 20.

Общо резюме на научната оценка от PRAC

Zydelig (Иделалисиб) е централно разрешен продукт и към настоящия момент е показан в комбинация с ритуксимаб за лечението на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които са имали поне една предходна терапия, или като първа линия на лечение при наличие на делеция 17p или мутация TP53 при пациенти, които не са подходящи за химио-имунотерапия. Иделалисиб е показан също така за лечението на възрастни пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ), който е рефрактерен на две предходни линии на лечение.

PRAC взе под внимание много ограничените данни за безопасност от трите изпитвания (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), които сега са прекратени, които оценяват добавянето на иделалисиб към стандартните терапии на първа линия при ХЛЛ и рецидивирал индолентен неходжкинов лимфом (иНХЛ)/дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (SLL). Междинните резултати от тези изпитвания демонстрират повишен риск от смърт и тежки нежелани събития в рамената на лечение с иделалисиб в сравнение с плацебо. PRAC отбелязва, че в изпитването -0123 иделалисиб се прилага в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (което не е разрешена комбинация) и пациентите с ХЛЛ не са лекувани досега, което не отговаря на настоящото показание за ХЛЛ. Аналогично изпитванията -0124 и -0125 не отговарят на показанието за фоликуларен лимфом (ФЛ), защото иделалисиб е комбиниран с ритуксимаб или ритуксимаб и бендамустин съответно, които не са разрешени комбинации.

Влиянието на новите разкрития за безопасността при одобрените показания към настоящия момент и разширяването на показанието за употреба при ХЛЛ в комбинация с офатумумаб не може да бъде категорично оценена към настоящия момент с оглед на ограниченото количество налични данни. Освен това е необходим задълбочен анализ, за да се установят категорично факторите,

които може да са предизвикали нивата на смъртност, и е твърде рано да се заключи, че рискът е най-очевиден през първите 6 месеца. Въпреки този факт, PRAC счита, че ограничените налични данни оправдават препоръката за временни мерки за осигуряването на това здравните специалисти и пациентите да са запознати с рисковете и с необходимите мерки за облекчаване на тези рискове. PRAC респективно предложи дейности за минимизиране на риска, включително изменения в информацията за продукта и информация за здравните специалисти. Тъй като са налични само много ограничени данни, тези мерки са само временни и са без предубеждения по отношение на протичащото разглеждане по член 20.

PRAC взе предвид данните, подадени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ). Притежателят на разрешението за употреба предполага, че терапевтичните линии по изпитвания - 0123, -0124 и -0125 (т.е. повишен риск при по-ранните стадии на заболяване) и съпътстващо лечение (като например бендамустин) може да са повишили риска от инфекция. Не е ясна причината, поради която пациентите в по-ранен стадий на заболяването могат да бъдат изложени на по-висок риск от смърт и тежка инфекция при иделалисиб, въпреки че е вероятно да съществува взаимодействие между съотношението полза/риск в различните популации и нивата им на смъртност, свързана със заболяването. Като временна мярка PRAC препоръчва иделалисиб да не бъде започван като първа линия терапия при пациенти с ХЛЛ с делеция 17p или TP53 мутация. За пациентите с ХЛЛ със делеция 17p или мутация TP53, които вече са на първа линия терапия с иделалисиб, клиницистите трябва внимателно да преценят индивидуалното съотношение полза/риск и да решат дали да продължат лечението. Освен това, ако се продължи с лечението, трябва да се въведат нови дейности за минимизиране на риска (виж по-долу). Тези временни мерки могат да бъдат преразгледани с оглед на данните, които ще станат достъпни и ще бъдат оценени в хода на протичащата процедура по член 20, като точните фактори за разликите в резултатите по отношение на безопасността между трите нови изпитвания (0123, -0124 и -0125) и тези, наблюдавани в изпитванията, подкрепящи първоначалното разрешение за употреба и предложеното разширяване на показанието за приложение при ХЛЛ в комбинация с офатумомаб.

На базата на инхибиращите ефекти на иделалисиб върху PI3K пътя е възможно повишеният риск от тежки инфекции, наблюдаван в изпитвания 0123, -0124 и -0125, да е важен за разрешените показания. Също така съобщенията след пускането на пазара за нежелани събития в EudraVigilance посочват, че инфекциите (включително сепсис и пневмоцисти) представляват голям дял от съобщените случаи, включително фаталните случаи. Следователно PRAC препоръчва иделалисиб да не бъде започван при пациенти с данни за съществуващи системни бактериални, гъбични или вирусни инфекции. Също така е необходимо да бъдат пренесени в клиничната практика допълнителни мерки за минимизиране на риска от инфекция, включително тези, използвани в изпитванията, които подкрепят заявлението за първоначално разрешаване за употреба с благоприятни резултати. Те включват:

- профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), за всички пациенти по време на лечението;
- наблюдаване за симптоми от страна на дихателната система и за симптоми, свързани с лечението, и съобщаване на нови симптоми от страна на дихателната система;
- редовен клиничен и лабораторен скрининг за инфекция с цитомегаловирус (CMV). Лечението с иделалисиб трябва да бъде прекратено при пациенти с данни за инфекция или вiremия;
- наблюдаването на абсолютната стойност на неутрофилите (ANC) при всички пациенти поне на всеки две седмици за първите шест месеца от лечението с иделалисиб и поне веднъж всяка седмица при пациентите, когато стойността на ANC е под 1 000 на mm³. Предложена е таблица за напътстване на лекарите за раздела за дозировка.

Тези препоръки трябва да бъдат отразени в информацията за продукта и да бъдат изпратени на здравните специалисти чрез специално посветено писмо. Тези мерки ще бъдат разгледани допълнително като част от сегашната процедура по член 20.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC обмисли временна мярка по член 20, параграф 3 от Регламента (ЕО) № 726/2004 в рамките на процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, предизвикана от данните за лекарствената безопасност на Zydelig (иделалисиб).
- PRAC разглежда само много ограничените и предварителни данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, относно междинните резултати от изпитването GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, които предполагат повишен риск от смърт и тежка инфекция при иделалисиб. PRAC също така обмисли наличните данни за безопасността от клиничните изпитвания подадени в подкрепа на първоначалното разрешение за употреба и разширенията на показанията и данните от системата Eudragilance по отношение на общия риск от лечението с иделалисиб.
- PRAC отбелязва, че употребата на иделалисиб в изпитвания -0123, -0124 и -0125 е при различни условия от тези, които са разрешени към настоящия момент, и при по-ранни стадии на заболяванията. Въпреки че потенциалното влияние на тези нови разкрития за безопасността в разрешените показания към настоящия момент не е известно, PRAC препоръчва временни изменения на показанията на иделалисиб и счита, че като предпазна мярка иделалисиб не трябва да бъде започван като първа линия на лечение при пациенти с ХЛЛ с делеция 17p или мутация TP53. Комитетът обаче препоръчва иделалисиб да бъде използван за продължаването на лечението при тези пациенти, които вече са започнали лекарството, като първа линия на базата на индивидуална оценка на съотношението полза/риск и с добавянето на нови мерки за минимизиране на риска.
- PRAC отбелязва, че повечето тежки нежелани събития, съобщавани в изпитванията 0123, -0124 и -0125, са свързани с инфекции. Въпреки че въпросът се разглежда допълнително, PRAC препоръчва като временна мярка актуализацията на дозировката и предупрежденията да вземе съответно предвид факта, че не трябва да се започва лечение при пациенти със системни инфекции, че пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми от страна на дихателната система и да им бъде прилагана профилактика срещу пневмония, предизвикана от *Pneumocystis jirovecii*. Трябва да се провежда също и редовен клиничен и лабораторен скрининг за цитомегаловирус. В допълнение, като се взе предвид високият риск за инфекция, се препоръчва също и понижаване на дозата или прекъсване на лечението при тежка неутропения.

С оглед на изложеното по-горе, Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на Zydelig остава положително при съгласуваните временни промени в информацията за продукта и допълнителните мерки за минимизиране на риска. Препоръката е без предубеждение по отношение на окончателните заключения на настоящата процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на иделалисиб.