

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Nezávislá skupina pro sledování údajů o bezpečnosti dne 10. března 2016 informovala Evropskou komisi o tom, že ze tří klinických studií vyplývá zvýšené riziko úmrtí a vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod u subjektů užívajících idelalisib ve srovnání s placebem. Tyto studie hodnotily kombinace s chemoterapií a imunoterapií, které v současné době nejsou pro přípravek Zydelig (idelalisib) schváleny, nebo schválenou kombinaci přípravku Zydelig a imunoterapie, ale v populaci s časnějšími stádii onemocnění, než je v současnosti schválená indikace. Ve světle nových údajů o bezpečnosti však Evropská komise dospěla k závěru, že zjištění z klinických studií a všechny dostupné údaje týkající se bezpečnosti idelalisibu by měly být přezkoumány s ohledem na hodnocení možného ovlivnění poměru přínosů a rizik přípravku Zydelig ve schválených indikacích a příslušných probíhajících změn.

Dne 11. března 2016 Evropská komise zahájila na základě farmakovigilačních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (výbor PRAC) o hodnocení vlivu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Zydelig (idelalisib) a vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena. Evropská komise navíc požádala agenturu, aby předložila své stanovisko týkající se nutnosti přijmout předběžná opatření k ochraně veřejného zdraví.

Současná doporučení se týkají pouze dočasných opatření, která výbor PRAC doporučil pro idelalisib. Je nutno poznamenat, že údaje, které má výbor PRAC v současné době k dispozici, jsou velmi omezené a neumožňují výboru PRAC vydat konečné stanovisko. Z toho důvodu byla doporučena dočasná opatření, která ale nejsou dotčena výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Přípravek Zydelig (Idelalisib) je centrálně schválený přípravek a v současné době je indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kterým byla v minulosti podána alespoň jedna léčba nebo léčba první linie v přítomnosti delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, pro které není vhodná léčba chemo-imunoterapií. Idelalisib je rovněž indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní vůči dvěma předchozím léčebným liniím.

Výbor PRAC zohlednil velmi omezené nové údaje o bezpečnosti ze tří v současné době již ukončených studií (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), které hodnotily přidání idelalisibu ke standardní léčbě první linie u CLL a relabujícího indolentního non-Hodgkinského lymfomu (iNHL) / lymfomu z malých lymfocytů (SLL). Z průběžných výsledků těchto studií vyplývá zvýšené riziko úmrtí a výskytu závažných nežádoucích příhod ve skupině léčené idelalisibem ve srovnání s placebem. Výbor PRAC upozornil na skutečnosti, že ve studii -0123 byl idelalisib podáván v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (která není schválenou kombinací) a pacienti s CLL nebyli v minulosti léčeni, což není v souladu se současnou indikací CLL. Rovněž studie -0124 a -0125 neodpovídají indikaci FL, protože idelalisib byl kombinován s rituximabem nebo rituximabem a bendamustinem, což nejsou schválené kombinace.

Vliv nových zjištění s ohledem na bezpečnost týkajících se v současnosti schválených indikací a rozšíření indikací o použití u CLL v kombinaci s ofatumumabem nelze v současné době s jistotou vyhodnotit vzhledem k omezeným údajům, které jsou k dispozici. Navíc je zapotřebí provést důkladné hodnocení s cílem pevně stanovit faktory, které mohly vést k úmrtí, a je příliš předčasné dospět k závěru, že riziko je nejvýraznější v prvních 6 měsících. Nehledě na tuto skutečnost výbor PRAC dospěl k závěru, že vzhledem k omezeným údajům, které jsou k dispozici, je opodstatněné doporučit dočasná opatření zajišťující, aby zdravotníci a pacienti byli informováni o rizicích a opatřeních na jejich zmírnění. Výbor PRAC proto doporučil opatření na minimalizaci rizik včetně úprav informací o přípravku

a sdělení určeného zdravotnickým pracovníkům. Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici velmi omezené údaje, jsou tato opatření pouze dočasná a netýkají se probíhajícího přezkumu podle článku 20.

Výbor PRAC zohlednil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci. Držitel rozhodnutí o registraci prohlásil, že ve studiích -0123, -0124 a -0125 mohly léčebné linie (např. zvýšené riziko v časných stádiích onemocnění) a souběžná léčba (jako bendamustin) způsobit zvýšení rizika infekce. Důvod, proč mohou být pacienti s časnějšími stádii onemocnění ohroženi zvýšeným rizikem úmrtí a rozvoje závažné infekce v souvislosti s idelalisibem, není jasný, nicméně je pravděpodobné, že u různých populací existuje interakce mezi poměrem přínosů a rizik a jejich úrovní úmrtnosti v souvislosti s onemocněním. Jako dočasné opatření výbor PRAC doporučil, aby léčba idelalisibem nebyla podávána v rámci terapie první linie u pacientů s CLL a delecí 17p nebo mutací *TP53*. U pacientů s CLL a delecí 17p nebo mutací *TP53*, kteří jsou v rámci terapie první linie již léčeni idelalisibem, by kliničtí lékaři měli pečlivě zvážit individuální poměr přínosů a rizik a rozhodnout, zdali pokračovat v léčbě. Navíc v případech pokračování léčby by měla být zavedena nová minimalizace rizik (viz níže). Tato dočasná opatření mohou být přezkoumána ve světle údajů, které budou k dispozici, a hodnocena v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 jako konkrétní faktory rozdílů ve výsledcích z hlediska bezpečnosti ve třech nových studiích (0123, -0124 a -0125) a faktory zaznamenané ve studiích na podporu původního rozhodnutí o registraci a navrženého rozšíření indikace o použití u CLL v kombinaci s ofatumumabem.

Na základě inhibičního účinku idelalisibu na PI3K dráhu je možné, že zvýšené riziko závažných infekcí zaznamenané ve studiích 0123, -0124 a -0125 by mohlo být významné z hlediska schválených indikací. Rovněž ze zpráv o nežádoucích příhodách po uvedení přípravku na trh z databáze EudraVigilance vyplývá, že infekce (včetně sepse a pneumocystitidy) představují větší podíl hlášených případů včetně fatálních případů. Proto výbor PRAC doporučil, aby léčba idelalisibem nebyla zahájena u pacientů s jakýmkoliv známkami probíhající systémové bakteriální, plísňové nebo virové infekce. Do klinické praxe by měla být rovněž zavedena další opatření na minimalizaci rizik infekce včetně těch použitých ve studiích, které podporují výchozí žádost o registraci s příznivými výsledky. Patří mezi ně:

- profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u všech pacientů v průběhu léčby;
- sledování respiračních známek a příznaků v průběhu léčby a hlášení nových respiračních příznaků;
- pravidelné klinické a laboratorní vyšetření cytomegalovirové infekce (CMV). Léčba idelalisibem by měla být přerušena u pacientů se známkami infekce nebo virémie;
- sledování absolutního počtu neutrofilů (ANC) u všech pacientů alespoň každé dva týdny po dobu prvních šesti měsíců léčby idelalisibem a alespoň jednou týdně u pacientů s ANC nižším než 1 000 neutrofilů na mm<sup>3</sup>. V bodu týkajícím se dávkování byla navržena tabulka jako vodítko pro lékaře.

Tato doporučení by měla být zohledněna v informacích o přípravku a sdělena zdravotnickým pracovníkům prostřednictvím zvláštního dopisu. Tato opatření budou dále přezkoumávána v rámci probíhajícího postupu podle článku 20.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC vyhodnotil dočasná opatření podle čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 v rámci postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilačních údajů pro přípravek Zydelig (idelalisib);

- výbor PRAC vyhodnotil velmi omezené a předběžné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se předběžných výsledků studií GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, ze kterých vyplývá zvýšené riziko úmrtí a rozvoje závažných infekcí v souvislosti s idelalisibem. Výbor PRAC rovněž vyhodnotil dostupné údaje o bezpečnosti z klinických studií předložených na podporu původního rozhodnutí o registraci a rozšíření indikací a údaje z databáze EudraVigilance v souvislosti s celkovým rizikem léčby idelalisibem;
- výbor PRAC upozornil na skutečnost, že idelalisib byl ve studiích -0123, -0124 a -0125 užíván za podmínek odlišných od podmínek schválených v současnosti a u časnějších stádií onemocnění. Ačkoliv není v současné době možný vliv nových údajů o bezpečnosti na stávající schválené indikace znám, doporučil výbor PRC dočasnou změnu indikací idelalisibu a dospěl k závěru, že v rámci předběžného opatření by idelalisib neměl být podáván v rámci léčby první linie u pacientů s CLL a delecí 17p nebo mutací *TP53*. Nicméně výbor doporučil, aby byl idelalisib užíván v rámci pokračující léčby u pacientů, u kterých byla léčba tímto léčivým přípravkem v rámci terapie první linie již zahájena na základě individuálního hodnocení poměru přínosů a rizik, a to za předpokladu dodržování nových opatření na minimalizaci rizik;
- výbor PRAC poznamenal, že většina závažných nežádoucích příhod hlášených ve studiích 0123, -0124 a -0125 souvisela s infekcemi. Zatímco je záležitost nadále přezkoumávána, doporučil výbor PRAC v rámci předběžných opatření aktualizovat dávkování a upozornění zohledňující skutečnost, že léčba by neměla být zahájena u pacientů se systémovými infekcemi, pacienti by měli být sledováni z hlediska respiračních příznaků a měli by užívat profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*. Rovněž by měli podstupovat pravidelné klinické a laboratorní vyšetření cytomegaloviru. Navíc vzhledem k vyššímu riziku infekce byly rovněž navrženy pokyny pro snížení dávky nebo přerušení léčby v případě závažné neutropenie;

výbor nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Zydelig za příznivý za předpokladu provedení schválených předběžných změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření na minimalizaci rizik. Toto doporučení není dotčeno závěrečným rozhodnutím v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivého přípravku idelalisib.