

**IV lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

10. märtsil 2016 teatas sõltumatu ohutusandmete järelevalverühm Euroopa Komisjonile suurenenud suremusriskist ja suuremast raskete kõrvalnähtude esinemissagedusest idelalisiinib kasutanud kolmes kliinilises uuringus osalejatel võrreldes kontrollrühma osalejatega. Uuringutes hinnati keemiaravi ja immuunravi kombinatsioone, mis ei ole praegu Zydelligi (idelalisiinib) jaoks heaks kiidetud, populatsioonides, kelle haigusomadused on varasemad kui praegu heakskiidetud näidustuse puhul. Ilmnenud ohutusandmeid arvestades pidas Euroopa Komisjon vajalikuks üle vaadata idelalisiinibiga seotud kliiniliste uuringute tulemused ja kõik olemasolevad ohutusandmed, et hinnata nende võimalikku mõju Zydelligi kasulikkuse ja riski tasakaalule kasutamisel heakskiidetud näidustustel ning kasutamisel asjakohaste menetluses olevate muudetavate müügilubade alusel.

11. märtsil 2016 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt Euroopa Ravimiameti arvamust Zydelligi (idelalisiinib) müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Zydellig (idelalisiinib) on tsentraalse müügilooaga ravim, mille praegune näidustus on kasutamine kombinatsioonis rituksimabiga kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (CLL) ravis täiskasvanutel, keda on varem ravitud vähemalt ühe muu ravimiga, või esmavalikuna patsientidel, kellele on keemia-immuunravi vastunäidustatud 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooni tõttu. Idelalisiinib on ka näidustatud täiskasvanutel monoterapijana follikulaarse lümfoomi (FL) korral, mis ei ole allunud kahele eelnevale ravivalikule. Inimravimite komitee võttis hiljuti vastu positiivse arvamuse, lubades kasutada idelalisiinibi CLL-i ravis kombinatsioonis teise anti-CD20 monoklonaalse antikeha ofatumumabiga.

Käesolev ülevaatamine algatati suurenenud surmariski ja raskete kõrvalnähtude suurenenud esinemissageduse tõttu idelalisiinibi saavatel osalejatel võrreldes kontrollrühmadega. Seda on täheldatud kolmes kliinilises uuringus (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125<sup>1</sup>). Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus uusi vahepealseid ohutusandmeid ja väga piiratud efektiivsusandmeid kolmest lõpetatud uuringust (-0123, -0124, -0125), mis hindasid idelalisiinibi lisamist standardravile esmavalikuna CLL-i korral ja retsidiveerunud indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (iNHL) / väikese lümfotsütaarse lümfoomi (SLL) korral, ning kõigi muude asjakohaste uuringute, sealhulgas ülaltoodud näidustusi toetavate uuringute tulemusi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringus -0123 manustati idelalisiinibi kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (heakskiitmata kombinatsioon) varem ravimata CLL-iga patsientidele, kellel esines 17p deletsioon / *TP53* mutatsioon või mitte. Tegemist ei ole sama populatsiooniga kui käesolevas CLL-i esmavaliku ravi näidustuses. Samamoodi ei kasutatud uuringutes -0124 ja -0125 idelalisiinibi monoterapijana, nagu praegu heaks kiidetud, vaid kombinatsioonis vastavalt rituksimabi või rituksimabi ja bendamustiiniga. Lisaks hõlmasid need kaks uuringut patsiente varasemate haigusomadustega kui populatsioon, kelle jaoks idelalisiinib on heaks kiidetud.

On teada, et idelalisiinib põhjustab väga sageli infektsioone ja neutropeeniat ning need riskid on kirjas ravimiteabes. Kuigi neid riske peeti vastuvõetavateks näidatud kasuliku toime tõttu, mida täheldati uuringutes, mis toetasid algset müügiluba ja hilisemat näidustuse laiendamist, näitavad need kolm uut uuringut, et varase haigusega (CLL või iNHL) patsientidel ei ületa kasulikkus riske (eriti raske

<sup>1</sup> GS-US-312-0123 on III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, mis hindab idelalisiinibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bendamustiini ning rituksimabiga varem ravimata CLL-i puhul

GS-US-312-0124 on III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, mis hindab idelalisiinibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis rituksimabiga varem ravitud iNHL-i puhul

GS-US-312-0125 on III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, mis hindab idelalisiinibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bendamustiini ning rituksimabiga varem ravitud iNHL-i puhul

infektsiooni riski). Samas puudusid viited, et varem mitteravitud CLL-iga patsiendid moodustaksid populatsiooni, kellel esineks suurem risk idelalisiiniga seotud kõrvalnähtude tekkimiseks võrreldes retsidiiviga/refraktaarsete patsientidega. Need tulemused rõhutavad siiski raskete infektsioonide riski piisava vähendamise tagamise tähtsust heakskiidetud näidustuste korral kooskõlas meetmetega, mida rakendati idelalisiinibi positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu näitavates uuringutes. Eriti täheldati kõigis uuringutes idelalisiinibi ravirühmades võrreldes kontrollrühmaga haigestumuse ja suremuse suurt riski põhjustava PJP (Pneumocystis Jirovecii pneumoonia) suurenenud esinemissagedust, mis oli oluliselt väiksem patsientidel, kes said PJP profülaktikat. Väikese riskiga populatsiooni ega riskivaba perioodi ei tuvastatud ja risk võib püsida pärast ravi lõppu, mistõttu praeguseid PJP profülaktika juhiseid arvestades ja kooskõlas ülevaatamise ajal konsulteeritud ekspertide (teaduslik nõuanderühm) nõuannetega soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee PJP profülaktikat teha kõigile patsientidele kogu ravi ajal idelalisiinibiga ja pikendada seda pärast ravi kuni 6 kuuks kliinilise hinnangu alusel. Samuti teatati idelalisiinibi ravirühmades tsütomegaloviirusinfektsioonidest, kuid kontrollitud uuringutes, kus idelalisiinibi manustati kombinatsioonis rituksimabi või ofatumumabiga ja mitte bendamustiiniga, oli teatatud sagedus väike. Võttes arvesse nende juhtude raskust ja pärast teadusliku nõuanderühma nõuandeid, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee sellest hoolimata, et tõendatud varasema tsütomegaloviirusinfektsiooniga patsiente tuleb regulaarselt kliiniliselt ja laboratoorselt jälgida ning tsütomegaloviiruse vireemiaga patsiente hoolikalt jälgida. Tsütomegaloviirusinfektsiooni kliiniliste nähtude ilmnemisel tuleb kaaluda ravi katkestamist idelalisiinibiga kuni infektsiooni kadumiseni. Kui idelalisiinibiga ravi jätkamise kasulikkust peetakse tsütomegaloviiruse riskidest suuremaks, tuleb kaaluda tsütomegaloviirust ennetava ravi kasutamist. Kuigi tsütomegaloviirus ja PJP on olulised riskid, moodustasid need uuringutes suhteliselt väikese osa täheldatud rasketest infektsioonidest, mistõttu ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et raskete infektsioonide riski vähendamiseks on õigustatud üldisemate meetmete rakendamine osana ajutistest meetmetest. Konkreetselt soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee mitte alustada ravi patsientidel, kellel on tõendatud jätkuv süsteemne infektsioon, ning jälgida patsientide respiratoorseid nähtusid ja sümptome kogu ravi ajal. Samuti soovitati kohe teatada uutest respiratoorsetest sümptomitest. Ka tuleb esimese 6 ravikuu jooksul jälgida patsientide vereanalüüsi, kohandades sagedust absoluutse neutrofiilide arvu (ANC) alusel. Väga väikse ANC ( $< 500/\text{mm}^3$ ) korral tuleb ravi katkestada ja seda võib pärast olukorra lahenumist jätkata väiksema annusega. Antud soovitused peavad sisalduma ravimiteabes koos infektsioosete juhtude kirjeldusega ja müügiloa hoidja peab korraldama uuringu tervishoiutöötajate teadlikkuse hindamiseks seoses riski vähendamise meetmetega.

Bendamustiini lisandunud toksilisuse tõttu peetakse uuringu -0123 tulemusi heakskiidetud CLL-i näidustusel idelalisiinibi kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamisel piiratuks. Veel viitavad andmed, et need tulemused kajastavad fakti, et ravi toksilisus ei ületanud ravi kasulikkust, mis tulenes heast prognoositavusest ja seetõttu varem ravimata CLL-iga patsientide vähesest suremusest. Et 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientidel on halb prognoos, ei vaidlustata retsidiiviga/refraktaarsetel 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientidel täheldatud positiivsete tulemuste ekstrapoleerimist, mis toetasid algset näidustuse heakskiitmist keemia-immuunraviks sobimatutel patsientidel. Arvestades selle alarühma kohta olemasolevaid piiratud andmeid ja kaaludes muude võimaluste olemasolu CLL-iga patsientide esmavaliku raviks, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski arvamusel, et ettevaatusabinõuna võib idelalisiinibi kasutada 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientidel ainult siis, kui ükski muu ravi neile ei sobi. Idelalisiinibi ja rituksimabi kombinatsiooni kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse seetõttu endiselt positiivseks varem mitteravitud ning retsidiiveerunud/refraktaarse CLL-iga patsientidel, kui rakendatakse soovitatavaid riski vähendamise meetmeid. Näidustust CLL-i esmavaliku raviks tuleb muuta, et see kajastaks ülaltoodud soovitusi, ja tuleb täpsustada, et see on seotud piiratud andmetega.

Samadel põhjustel peetakse uuringu -0123 tulemuste asjakohasust idelalisiinibi ja ofatumumabi kombinatsiooni kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamisel sama tüüpi CLL-iga patsientidel piiratuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tuleb rakendada samu riski vähendamise meetmeid. Arvestades varem mitteravitud 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientide kohta kättesaadavaid piiratud andmeid, leiti sama ettevaatusprintsipi kohaselt, et idelalisiinibi kombinatsioonis ofatumumabiga võib kasutada esmavaliku raviks 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga CLL-iga patsientidel, kellele ei sobi ükski muu ravi.

Uuringute -0124 ja -0125 ebasoodsad tulemused kajastavad raviga seotud täiendavat toksilisust, mis ei ole sama kui heakskiidetud kasutamisel monoteraapiana. Patsientide omadused nendes uuringutes viitavad heale prognoositavusele, sealhulgas haiguse aeglasele progresseerumisele, mis – nagu uuringus -0123 – viib idelalisiinibi toksilisuse tuvastamiseni. Seetõttu rõhutatakse raske infektsiooni riski vähendamise tähtsust, kuigi nende tulemuste asjakohasus on samuti piiratud heakskiidetud kasutamisega patsientidel, kellele ei ole mõjunud follikulaarse lümfoomi kaks eelmist ravivalikut ja kellel idelalisiinib on efektiivne ja muud ravivõimalused puuduvad. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kasulikkuse ja riski tasakaal sellel näidustusel jäi positiivseks, kui rakendatakse riski vähendamise meetmeid. Kuna sellel näidustusel ei ole läbi viidud ühtki kontrollitud uuringut, peab müügiloa hoidja raskete infektsioonide riski tähtsust arvestades korraldama müügiloajärgse ohutusuuringu lisaandmete kogumiseks nende patsientide kohta.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kasulikkuse ja riski tasakaal heakskiidetud näidustustel jäi positiivseks, kui idelalisiinibi kasutatakse ainult neil 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientidel, kellele ei sobi ükski muu ravi, ja kui ravimiteabesse viiakse muudatused raskete infektsioonide riski vähendamise kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et neid meetmeid tuleb rakendada idelalisiinibi kasutamiseks kombinatsioonis ofatumumabiga CLL-iga patsientidel.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, mis käsitles Zydelligi (idelalisiinib) ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle ravimi müügiloa hoidja esitatud uuringute GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 vahetulemuste esialgsed andmed, mis viitasid idelalisiinibi kasutamisel esinevale suurenenud surmariskile ning raskete infektsioonide tekkimise riskile. Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas samuti üle müügiloa hoidja esitatud muud asjakohased andmed ja onkoloogia teadusliku nõuanderühma väljendatud arvamused;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringud -0123, -0124 ja -0125 hõlmasid patsientide rühmi ja ravikombinatsioone, mis erinesid Zydelligi kasutamiseks heakskiidetud näidustustest. Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus nende uuringute tulemusi, mille asjakohasus idelalisiinibi kasulikkuse ja riski tasakaalu jaoks heakskiidetud näidustustel ning kehtiva näidustuse laienduse jaoks kombinatsioonis ofatumumabiga CLL-i raviks oli piiratud. Ettevaatusabinõuna ja arvestades fakti, et varem mitteravitud 17p deletsiooniga või *TP53* mutatsiooniga CLL-iga patsientide kohta on andmed piiratud, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski, et idelalisiinibi kasutataks selles patsientide rühmas ainult siis, kui neile ei sobi ükski muu ravi;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringutes -0123, -0124 ja -0125 esinenud rasked kõrvalnähud olid seotud infektsioonidega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis,

et vajalikud on edasised teadaoleva infektsiooniriski vähendamise meetmed seoses idelalisiibi kasutamisega. Selleks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravi idelalisiibiga ei tohi alustada süsteemsete infektsioonidega patsientidel, et patsiente tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes ja et neile tuleb teha *Pneumocystis Jirovecii* pneumoonia profülaktikat kogu ravi ajal idelalisiibiga ja pärast seda. Samuti soovitatakse varasema infektsiooni nähtudega patsientide regulaarset kliinilist ja laboratoorset jälgimist tsütomegaloviiruse infektsiooni suhtes. Veel soovitatakse jälgida neutrofiilide arvu. Raske neutropeenia korral tuleb ravi katkestada ja seisundi paranemisel võib ravi uuesti alustada väiksema annusega.

Kõige eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Zydelligi kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse ülalkirjeldatud muudatused.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Zydelligi müügiloa tingimusi.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

### ***Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus***

Inimravimite komitee arutas ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 lisamiseks väljapakutud väidet, et piiratud efektiivsus- ja ohutusandmed selgitavad, miks tohib idelalisiibi kasutada esmavaliku ravina ainult neil 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooniga patsientidel, kellele ükski muu ravi ei sobi. Seda teksti ei peetud toetavaks, sest piisav teave idelalisiibi kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta nendel patsientidel sisaldub juba teistes ravimiteabe lõikudes. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et seda väidet ei ole vaja ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada.

### **Üldkokkuvõte**

Inimravimite komitee leiab, et Zydelligi (idelalisiib) kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Zydelligi (idelalisiib) müügiloa tingimusi.