

## **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, milles Zydელი (idelalisiinib) kasutamine ei ole praegu heaks kiidetud, või Zydელი ja immuunravi heakskiidetud kombinatsiooni, kuid praegu heakskiidetud näidustusest varasemate haigusomadustega populatsioonis. Ilmnenu ohutusandmeid arvestades pidas Euroopa Komisjon vajalikuks üle vaadata idelalisiinibiga seotud kliiniliste uuringute tulemused ja kõik olemasolevad ohutusandmed, et hinnata nende võimalikku mõju Zydელი kasulikkuse ja riski tasakaalule kasutamisel heakskiidetud näidustustel ning kasutamisel asjakohaste menetluses olevate muudetavate müügilubade alusel.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 11. märtsil 2016 ravimiohutuse järelevalvemeetmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju Zydელი (idelalisiinib) kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Euroopa Komisjon palus ka EMA hinnangut, kas rahvatervise kaitsmiseks on vaja ajutisi meetmeid.

Praegune soovitus kehtib ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud idelalisiinibi ajutiste meetmete suhtes. Komiteele praegu kättesaadavad andmed on siiski väga piiratud ega võimalda komiteel teha lõplikke järeldusi. Sel põhjusel soovitatakse ajutisi meetmeid, kuid need ei piira praegu artikli 20 kohase menetluses toimuva analüüsi tulemusi.

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

Zydელი (idelalisiinib) on tsentraalse müügioloaga ravim, mille praegune näidustus on kasutamine kombinatsioonis rituksimaabiga 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 ainuravimina kahele eelnevale ravivalikule refraktaarse follikulaarse lümfoomi (FL) korral.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas piiratud andmeid kolmest praeguseks lõppenud uuringust (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), hinnates idelalisiinibi lisamist CLL-i ja indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (iNHL) / väikese lümfotsütaarse lümfoomi (SLL) standardsetele esmavaliku raviskeemidele. Uuringute vahetulemused on tõendanud suurenenud suremusriski ja raskete kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemist idelalisiinibi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga. Komitee märkis, et uuringus -0123 kasutati idelalisiinibi koos bendamustiini ja rituksimaabiga (mis ei ole heakskiidetud kombinatsioon) ning CLL-iga patsiendid olid varem ravimata, mis ei ühildu kehtiva CLL-i näidustusega. Samamoodi ei ühildu uuringud -0124 ja -0125 FL-i näidustusega, sest idelalisiinibi kombineeriti vastavalt rituksimaabi või rituksimaabi ja bendamustiiniga, mis ei ole heakskiidetud kombinatsioonid.

Kehtivatel heakskiidetud näidustustel ja näidustuste laiendustel CLL-i ravis kasutamisel koos ofatumumaabiga ei saa uute ohutusandmete mõju piiratud andmete tõttu praegu kindlalt hinnata. Vaja on põhjalikku hindamist, et tuvastada suremust soodustanud tegurid. Praegu on veel vara järeldada, et risk avaldub enim just esimesel 6 kuul. Sellest olenemata arvas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kättesaadavatest piiratud andmetest piisab, et soovitada ajutisi meetmeid, millega tagatakse, et tervishoiutöötajad ja patsiendid teavad riske ja nende vähendamise meetodeid. Komitee tegi riskivähendusmeetmete ettepaneku, sh ravimiteabe muudatuste ja tervishoiutöötajate teatise ettepaneku. Et andmed on väga piiratud, on meetmed üksnes ajutised ega piira praegust artikli 20 kohast analüüsi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ainult ravimi müügiloo hoidja esitatud teavet. Ravimi müügiloo hoidja märkis, et uuringutes -0123, -0124 ja -0125 võisid infektsiooniriski suurendada ravivalik (st suurenenud risk haiguse varasemates staadiumites) ja samaaegsed ravimid (nt bendamustiin). Põhjus, miks patsientidel haiguse varasemates staadiumites võib idelalisiinibi korral olla suurenenud suremuse ja raskete infektsioonide risk, ei ole selge, kuid tõenäoline on eri populatsioonides kasulikkuse ja riski tasakaalu ning haigusega seotud suremuse koostoime. Komitee soovitas ajutise meetmena, et ravi idelalisiinibiga ei tohi alustada esmavalikuna CLL-iga patsientidel, kellel esineb 17p deletsioon või *TP53* mutatsioon. 17p deletsiooniga või *TP53* mutatsiooniga CLL-iga patsientidel, kes esmavalikuna saavad ravi idelalisiinibiga, peavad arstid hoolikalt kaalutlema individuaalset kasulikkuse ja riski tasakaalu ning otsustama, kas ravi jätkata. Peale selle tuleb ravi jätkamisel võtta uusi riskivähendamismeetmeid (vt allpool). Ajutisi meetmeid võidakse üle vaadata, arvestades saadavaid uusi andmeid, mida hinnatakse praeguses artikli 20 kohases menetluses ja millest nähtub, kuidas täpselt erinevad kolme uue uuringu (0123, -0124 ja -0125) ohutustulemused nendest, mis saadi esmase müügiloo andmist toetavates ja CLL-i raviks kombinatsioonis ofatumumaabiga esitatud näidustuse laiendamist toetavates uuringutes.

Lähtuvalt idelalisiinibi inhibeerivast toimest PI3K signaalrajale, on võimalik, et uuringutes 0123, -0124 ja -0125 täheldatud raskete infektsioonide risk võib esineda ka heakskiidetud näidustuste korral. Samuti viitavad EudraVigilance'i turustamisjärgsed kõrvalnähtude aruanded, et suur osa teatatud juhtumest, sh fataalseist, on seotud infektsioonidega (sh sepsise ja pneumotsüstiga). Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravi idelalisiinibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel esineb jätkuva süsteemse bakter-, seen- või viirusinfektsiooni nähte. Infektsiooniriski vähendamise muud meetmed tuleb rakendada ka kliinilises praktikas, sh tuleb võtta meetmed, mida kasutati esmast müügiloo taotlust toetanud soodsate tulemustega uuringutes, näiteks järgmised:

- *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) profülaktika kõigil patsientidel kogu ravi vältel;
- respiratoorsete nähtude ja sümptomite jälgimine kogu ravi vältel ning uute respiratoorsete sümptomite teatamine;
- tsütomegaloviiruse infektsiooni regulaarsed kliinilised ja laboratoorsed sõeluuringud; ravi idelalisiinibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel on infektsiooni- või vireemianähte;
- neutrofiilide absoluutarvu (ANC) jälgimine kõigil patsientidel vähemalt igal teisel nädalal idelalisiinibravi esimese 6 kuu jooksul ja vähemalt kord nädalas patsientidel, kelle ANC on alla 1000/mm<sup>3</sup>. Annustamise jaotisesse soovitati lisada arstide suunamiseks tabel.

Need soovitusel peavad sisalduma ravimiteabes ja tervishoiutöötajate teatises. Neid meetmeid vaadatakse läbi praegu toimivas artikli 20 kohases menetluses.

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

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 raames määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohast ajutist meetet, mis käsitles Zydelligi (idelalisiinib) ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- komitee hindas ravimi müügiloo hoidja esitatud uuringute GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 vahetulemuste väga piiratuid ja esialgseid andmeid, mis viitasid idelalisiinibi kasutamisel esinevale suurenenud surmariskile ning raskete infektsioonide tekkimise riskile; komitee arvestas ka ohutusandmeid esmase müügiloo taotluse toetamiseks ja näidustuse laiendamiseks esitatud kliinilistest uuringutest ning idelalisiinibiga ravi üldriskiga seotud Eudravigilance'i andmetest;

