

**Prilog IV.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Europska je komisija 10. ožujka 2016. obaviještena o tome da je neovisna skupina za praćenje podataka o sigurnosti u trima kliničkim ispitivanjima uočila povećani rizik od smrti i veću učestalost ozbiljnih nuspojava među subjektima koji primaju idelalisib u usporedbi s kontrolnim skupinama. U ispitivanjima je provedena procjena kombinacija s kemoterapijom i imunoterapijom koje trenutačno nisu odobrene za lijek Zydelig (idelalisib) ili odobrene kombinacije lijeka Zydelig i imunoterapije, ali u populaciji s ranijim obilježjima bolesti u odnosu na trenutačno odobrene indikacije. Međutim, Europska je komisija (EK) smatrala da je u svjetlu novih podataka o sigurnosti potrebno ponovno ocijeniti rezultate kliničkih ispitivanja i sve dostupne podatke o sigurnosti koji se odnose na idelalisib kako bi se ocijenio njihov mogući utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Zydelig u odobrenim indikacijama i relevantnim varijacijama u tijeku.

Europska je komisija stoga 11. ožujka 2016. pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju farmakovigilancijskih podataka te je zatražila od PRAC-a da ocijeni utjecaj prethodno navedenih zabrinjavajućih podataka na omjer koristi i rizika lijeka Zydelig (idelalisib) te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati. Osim toga, Europska je komisija zatražila od Agencije da iznese svoje mišljenje o tome jesu li potrebne privremene mjere radi zaštite javnog zdravlja.

Postojeća preporuka odnosi se samo na privremene mjere koje je PRAC preporučio za idelalisib. Treba imati u vidu da su podaci koji su PRAC-u trenutačno dostupni vrlo ograničeni te da oni PRAC-u ne omogućuju donošenje konačnih zaključaka. Stoga su preporučene privremene mjere, ali one ne dovode u pitanje ishod ocjenjivanja u skladu s postupkom iz članka 20. koje je u tijeku.

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Zydelig (idelalisib) centralno je odobren lijek koji je trenutno indiciran u kombinaciji s rituksimabom za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju ili kao terapija prve linije u slučaju prisutnosti delecije 17p ili mutacije TP53 u bolesnika neprikladnih za kemo-imunoterapiju. Idelalisib je također indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s folikularnim limfomom (FL) koji je otporan na dvije prethodne linije terapije.

PRAC je razmotrio vrlo ograničene nove podatke o sigurnosti iz triju ispitivanja (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), koja su sada prekinuta, a u kojima se ocjenjivalo dodavanje idelalisiba standardnim terapijama u prvoj liniji za CLL i za ponovnu pojavu indolentnog ne-Hodgkinovog limfoma (iNHL)/malog limfocitnog limfoma (SLL). Privremeni rezultati tih ispitivanja pokazali su da postoji povećani rizik od smrti i ozbiljnih nuspojava u skupinama koje su liječene idelalisibom u odnosu na skupine koje su primale placebo. PRAC je uočio da je u ispitivanju -0123 idelalisib primjenjivan u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (što nije odobrena kombinacija) te da bolesnici s CLL-om prethodno nisu primali terapiju, što nije u skladu s postojećim indikacijama za CLL. Slično tome, ispitivanja -0124 i -0125 nisu u skladu s indikacijom za FL jer je idelalisib kombiniran s rituksimabom, odnosno rituksimabom i bendamustinom, a to su kombinacije koje nisu odobrene.

Utjecaj novih saznanja o sigurnosti u trenutačno odobrenim indikacijama i proširenje indikacija za uporabu u bolesnika s CLL-om u kombinaciji s ofatumumabom ne može se sa sigurnošću ocijeniti s obzirom na ograničene dostupne podatke. Nadalje, potrebno je provesti temeljito ocjenjivanje kako bi se jasno ustanovili čimbenici koji su mogli dovesti do povećanja stope smrtnosti i prerano je za donošenje zaključaka o tome da je rizik najočitiji u prvih šest mjeseci. Unatoč toj činjenici, PRAC je smatrao da su ograničeni dostupni podaci dovoljan razlog za preporučivanje privremenih mjera kako bi se zajamčilo da su zdravstveni djelatnici i bolesnici svjesni rizika i upoznati s mjerama za smanjivanje tih rizika. PRAC je stoga predložio mjere za svođenje rizika na najmanju moguću mjeru, uključujući

izmjene informacija o proizvodu i priopćenja za zdravstvene djelatnike. S obzirom na to da je dostupan vrlo ograničen broj podataka, te su mjere samo privremene i one ne dovode u pitanje ponovno ocjenjivanje koje je u tijeku u skladu s člankom 20.

PRAC je uzeo u obzir podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelj odobrenja pretpostavio je da su u ispitivanjima -0123, -0124 i -0125 linije terapije (tj. povećani rizik u ranijim fazama bolesti) i popratni lijekovi (kao što je bendamustin) možda povećali rizik od infekcije. Razlog tomu zašto bolesnici u ranijim fazama bolesti mogu biti izloženi povećanom riziku od smrti i teških infekcija kod primjene idelalisiba nije jasan iako je vjerojatno da postoji uzajamna veza između omjera koristi i rizika u različitim populacijama i stupnja njihove smrtnosti povezane s bolešću. Kao privremenu mjeru, PRAC je preporučio da se idelalisib ne inicira kao terapija prve linije u bolesnika s CLL-om s delecijom 17p ili mutacijom *TP53*. U pogledu bolesnika s CLL-om s delecijom 17p ili mutacijom *TP53* koji već primaju idelalisib kao terapiju prve linije, kliničari trebaju pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika kod svakog bolesnika pojedinačno i odlučiti treba li nastaviti terapiju. U slučaju nastavka terapije, potrebno je provesti nove mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru (vidi u nastavku). Te privremene mjere mogu biti revidirane u svjetlu podataka koji će postati dostupni te će biti ocijenjene u postupku u skladu s člankom 20. koji je u tijeku kao precizni čimbenici razlika u rezultatima u pogledu sigurnosti između triju novih ispitivanja (0123, -0124 i -0125) i onih uočenih u ispitivanjima za potrebe prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet i predloženog proširenja indikacija za primjenu u bolesnika s CLL-om u kombinaciji s ofatumumabom.

S obzirom na inhibitorne učinke idelalisiba na put PI3K, moguće je da bi povećani rizik od teških infekcija uočen u ispitivanjima 0123, -0124 i -0125 mogao biti relevantan za odobrene indikacije. Također, izvješća u bazi podataka EudraVigilance o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da su infekcije (uključujući sepsu i pneumocistis) razlogom velikog dijela zabilježenih slučajeva, uključujući smrtnih slučajeva. Stoga je PRAC preporučio da se idelalisib ne inicira u bolesnika kod kojih je dokazana prisutna sistemska bakterijska, gljivična ili virusna infekcija. U kliničkoj praksi potrebno je provesti i dodatne mjere svođenja rizika od infekcija na najmanju moguću mjeru, uključujući one koje su primjenjivane u ispitivanjima za potrebe zahtjeva za prvotnim odobrenjem za stavljanje u promet koje su davale uspješne rezultate. To uključuje:

- preventivnu terapiju za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) za sve bolesnike tijekom cijelog liječenja;
- praćenje respiratornih znakova i simptoma tijekom liječenja i izvješćivanje o novim respiratornim simptomima;
- redovito kliničko i laboratorijsko ispitivanje na infekciju citomegalovirusom (CMV). Liječenje idelalisibom mora se prekinuti u bolesnika kod kojih je dokazano postojanje infekcije ili viremije;
- praćenje apsolutnog broja neutrofila (ANC) u svih bolesnika barem svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci liječenja idelalisibom i barem jednom tjedno u bolesnika s ANC-om manjim od 1 000 po mm<sup>3</sup>. Za odjeljak o doziranju predložena je tablica kao pomoć liječnicima.

Te preporuke moraju biti sadržane u informacijama o proizvodu i priopćene zdravstvenim djelatnicima posebnim pismom. Mjere će biti dodatno ponovno ocijenjene u okviru postupka u skladu s člankom 20. koji je u tijeku.

## Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio privremene mjere u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 u okviru postupka u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju farmakovigilancijskih podataka za lijek Zydelig (idelalisib).
- PRAC je ponovno ocijenio vrlo ograničene i preliminarne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o privremenim rezultatima ispitivanja GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 i GS-US-313-0125 koja su ukazivala na povećani rizik od smrti i teških infekcija kod primjene idelalisiba. PRAC je također razmotrio dostupne podatke o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja koji su dostavljeni za potrebe prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proširenja indikacija i podataka u bazi podataka EudraVigilance u vezi s ukupnim rizikom od liječenja idelalisibom.
- PRAC je uočio da je u ispitivanjima -0123, -0124 i -0125 idelalisib primjenjivan u uvjetima koji se razlikuju od onih koji su trenutačno odobreni te u ranijim fazama bolesti. Iako mogući utjecaj ovih novih saznanja u pogledu sigurnosti u trenutačno odobrenim indikacijama trenutačno nije poznat, PRAC je preporučio privremene izmjene indikacija za idelalisib te smatra da se, u vidu privremene mjere, idelalisib ne bi smio inicirati kao terapija prve linije u bolesnika s CLL-om s delecijom 17p ili mutacijom *TP53*. Međutim, Odbor je preporučio da se idelalisib može primjenjivati za nastavak liječenja u bolesnika koji su već počeli koristiti lijek kao terapiju prve linije na temelju individualne procjene omjera koristi i rizika uz primjenu novih mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru.
- PRAC je uočio da je većina ozbiljnih štetnih događaja zabilježenih u ispitivanjima 0123, -0124 i -0125 bila povezana s infekcijama. Iako se to pitanje dodatno ponovno ocjenjuje, PRAC je kao privremenu mjeru preporučio izmjene doziranja i upozorenja da se liječenje ne smije inicirati u bolesnika sa sistemskim infekcijama, da je potrebno pratiti respiratorne simptome bolesnika i propisivati preventivnu terapiju za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je također provoditi redovita klinička i laboratorijska ispitivanja na citomegalovirus. Osim toga, s obzirom na velik rizik od infekcije, predložen je savjet o smanjenju doze ili prekidu liječenja u slučaju teške neutropenije.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Zydelig i dalje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene privremene izmjene informacija o proizvodu i druge mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru. Ovim se preporukama ne dovode u pitanje konačni zaključci postupka u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) 726/2004 koji je u tijeku.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta za odobrenje za stavljanje idelalisiba u promet.