

IV. pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

2016. gada 10. martā Eiropas Komisija tika informēta, ka Neatkarīgā Datu drošības uzraudzības padome trīs klīniskajos pētījumos novēroja personām, kuras saņēma idelalisibu, paaugstinātu letāla iznākuma risku un biežākas nopietnas blakusparādības (SAE) nekā kontroles grupām. Pētījumos tika novērtēta *Zydelig* (idelalisibs) lietošana kopā ar ķīmijterapiju un imūnterapiju, kas pašlaik nav atļauta, un *Zydelig* lietošana kopā ar imūnterapiju, kas ir atļauta, taču iedzīvotājiem ar slimības pazīmēm, kas tiem ir bijušas pirms pašlaik apstiprinātajiem simptomiem. Tomēr saistībā ar jaunāko informāciju par idelalisiba drošumu, Eiropas Komisija (EK) uzskatīja, ka klīnisko pētījumu rezultāti un visa pieejamā informācija par drošumu ir jāpārskata, lai novērtētu tās iespējamo ietekmi uz *Zydelig* ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajos simptomos un ar tiem saistītās notiekošās izmaiņās.

Tāpēc 2016. gada 11. martā EK saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru saistībā ar farmakovigilances informāciju, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) to novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Zydelig* (idelalisibs) ieguvumu un riska attiecību, kā arī ieteikt saistītās tirdzniecības atļaujas saglabāt, mainīt, apturēt to darbību vai atsaukt. Eiropas Komisija turklāt vēlējās noskaidrot aģentūras viedokli, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkos būtu jāveic kādi pagaidu pasākumi.

Pašreizējie ieteikumi attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, kurus PRAC ieteica attiecībā uz idelalisibu. Jāatzīmē, ka PRAC pašlaik ir pieejama ļoti ierobežota informācija, un tā neļauj tai izdarīt noteiktus secinājumus. Tāpēc pagaidu pasākumi ir ieteicami, bet tie neietekmēs pārskatīšanas, kas pašlaik tiek veikta saskaņā ar 20. panta procedūru, rezultātus.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Zydelig (idelalisibs) ir preparāts, kas reģistrēts ES centrālajā reģistrācijas iestādē, un pašlaik ir nozīmēts kopā ar rituksimabu tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuri slimo ar hronisku limfocītisko leukēmiju (CLL), un kuriem iepriekš ir veikta vismaz viena terapija, vai arī pirmreizējai ārstēšanai pacientiem, kuriem 17p vai *TP53* mutācijas dēļ nevar veikt ķīmijterapiju kopā ar imūnterapiju. Idelalisibs tiek nozīmēts arī kā monoterapija tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuri slimo ar folikulāro limfomu (FL), kas ir rezidenta pret ķīmijterapiju un imūnterapiju.

No trīs pētījumiem PRAC (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) ņēma vērā tikai ļoti mazu daļu no drošuma informācijas, tad pabeidza pētījumus, novērtējot idelalisiba piedevu iedarbību pirmreizējā CLL terapijā, pielietojot standarta ārstniecības metodes, un atkārtotas lēni progresējošas ne-Hodžkina limfomas (iNHL)/mazās limfocītiskās limfomas (SLL) ārstēšanā. Šo pētījumu starpposma rezultāti uzrādīja pacientu grupai, kura saņēma idelalisibu, augstāku letāla iznākuma risku un nopietnākas blakusparādības nekā placebo. PRAC atzīmēja, ka pētījumā -0123 idelalisibs tika dots pacientiem kopā ar bendamustīnu un rituksimabu (kas nav atļauta kombinācija), un CLL pacienti iepriekš nav ārstēti, kas neatbilst pašreizējām CLL norādēm. Tāpat arī pētījumi -0124 un -0125 neatbilst FL norādēm, jo idelalisibs tika dots pacientiem kopā ar rituksimabu vai rituksimabu un bendamustīnu, kas attiecīgi nav atļautas kombinācijas.

Jaunās drošuma informācijas ietekmi uz pašlaik atļautajiem rādītājiem un rādījumu paplašināšanu lietošanai CLL kopā ar ofatumumabu tagad nevar pilnīgi droši novērtēt, ņemot vērā ierobežoto pieejamās informācijas apjomu. Turklāt, lai skaidri noteiktu faktorus, kas varētu veicināt mirstības pieaugumu, ir jāveic pamatīgs novērtējums, un tagad vēl nevar secināt, ka risks ir lielāks pirmajos 6 mēnešos. Neraugoties uz to, PRAC uzskatīja, ka ierobežotais pieejamās informācijas apjoms attaisnoja ieteikumu veikt pagaidu pasākumus, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti ir informēti par riskiem un to mazināšanas pasākumiem. Tāpēc PRAC ieteica veikt risku mazināšanas pasākumus, tostarp izmaiņas informācijā par preparātu un saziņā ar veselības aprūpes speciālistiem. ņemot vērā, ka ir pieejams tikai ļoti ierobežots informācijas apjoms, šie pasākumi ir tikai

īslaicīgi, un tie neietekmēs pārskatīšanas, kas pašlaik tiek veikta saskaņā ar 20. panta procedūru, rezultātus.

PRAC ņēma vērā tirdzniecības atļaujas īpašnieka (MAH) iesniegto informāciju. MAH izteica viedokli, ka pētījumos -0123, -0124 un -0125 terapijas līnijas (t.i. paaugstināts risks agrākās slimības stadijās) un kompleksās terapijas preparāti (piemēram, bendamustīns) varētu būt palielinājuši infekcijas risku. Joprojām nav skaidrs iemesls, kāpēc pacientiem, kuri lieto idelalisibu, agrākās slimības stadijās varētu būt paaugstināts letāla iznākuma un nopietnu infekciju risks, lai arī šeit, iespējams, pastāv saistība ar ieguvumu un riska attiecību starp dažādām pacientu kategorijām un to mirstības līmeni saistībā ar saslimšanu. PRAC ieteica pagaidām neizmantot idelalisibu pirmreizējai ārstēšanai CLL pacientiem ar 17p vai TP53 mutāciju. Attiecībā uz tiem CLL pacientiem ar 17p vai TP53 mutāciju, kuriem idelalisiba terapija ir jau uzsākta kā pirmreizējā ārstēšana, praktizējošiem ārstiem ieguvumu un riska attiecība ir uzmanīgi jāizvērtē katrā gadījumā atsevišķi, un jāpieņem lēmums, vai ārstēšanu turpināt. Turklāt, ja terapija tiek turpināta, ir jāveic jauni riska mazināšanas pasākumi (skatīt tālāk). Šie pagaidu pasākumi var tikt pārskatīti saistībā ar informāciju, kas kļūs pieejama un tiks novērtēta notiekošajā 20. panta procedūrā kā precīzi faktori, kas nosaka atšķirības starp trīs jauno pētījumu (0123, -0124 un -0125) drošuma rezultātiem, un tiem rezultātiem, kas tika novēroti pētījumos attiecībā uz sākotnējo tirdzniecības atļauju saņemšanu un ierosināto nozīmējumu paplašināšanu lietošanai CLL kopā ar ofatumumabu.

Nemot vērā idelalisiba inhibējošo iedarbību uz PI3K ceļu, ir iespējams, ka paaugstināts nopietnu infekciju risks, kas tika novērots pētījumos 0123, -0124 un -0125, varētu attiekties uz atļautajiem rādītājiem. Arī pēcreģistrācijas ziņojumi par blakusparādībām datu apstrādes tīklā EudraVigilance liecina, ka no ziņotajiem gadījumiem, tostarp gadījumiem ar letālu iznākumu, lielu daļu veido informācija par infekcijām (tostarp sepsi un pneimokoniozi). Tāpēc PRAC ieteica idelalisibu neizmantot pacientiem, kuriem ir jebkādas notiekošas sistēmiskas bakteriālas, sēnīšu vai vīrusu infekcijas pazīmes. Tālāki pasākumi infekciju risku mazināšanai ir arī jāveic attiecībā uz klīnisko praksi, tostarp pētījumos izmantotos pasākumus, kas atbalsta sākotnējo tirdzniecības atļauju piemērošanu ar labvēlīgiem rezultātiem. Tie ietver:

- *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilaksi visiem pacientiem visas ārstēšanas laikā;
- elpošanas pazīmju un simptomu novērošanu visas ārstēšanas laikā un ziņošanu par jauniem elpošanas simptomiem;
- regulāru klīnisku un laboratorijas skrīningošanu, lai atklātu citomegalovīrusu (CMV) infekciju. Ārstēšana ar idelalisibu ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir infekcijas vai virēmijas pazīmes;
- absolūtā neitrofilu skaita (ANC) novērošanu visiem pacientiem vismaz reizi divās nedēļās pirmo sešu mēnešu ārstēšanas laikā ar idelalisibu, un vismaz reizi nedēļā, kamēr ANC ir mazāks par 1000/mm³. Tika ierosināts devu noteikšanas sadaļā ievietot tabulu ārstu informēšanai.

Šiem ieteikumiem jābūt iekļautiem informācijā par preparātu un speciālā vēstulē paziņotiem veselības aprūpes speciālistiem. Šie pasākumi tiks tālāk pārskatīti notiekošās 20. panta procedūras ietvaros.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC apsvēra iespēju saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu veikt pagaidu pasākumus Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta procedūras ietvaros saistībā ar *Zydelig* (idelalisibs) farmakovigilances informāciju;
- PRAC pārskatīja tirdzniecības atļaujas īpašnieka sniegto, ļoti ierobežotā apjoma sākotnējo informāciju par pētījumu GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 starpposma

rezultātiem, kurā ir norādīts uz paaugstinātu letāla iznākuma un nopietnu infekciju risku pacientiem, kuri lieto idelalisibu; *PRAC* arī ņēma vērā pieejamo informāciju par drošumu no klīniskajiem pētījumiem, kas tika iesniegta sākotnējās tirdzniecības atļaujas saņemšanai, nozīmējumu paplašināšanu un *Eudravigilance* informāciju par kopējo risku, kas saistīts ar idelalisiba izmantošanu ārstniecībā;

- *PRAC* atzīmēja, ka idelalisiba lietošana pētījumos -0123, -0124 un -0125 notika apstākļos, kas atšķīrās no apstākļiem, kādos tika veikti sākotnējie pētījumi, kā arī agrākās slimības stadijās. Lai arī šo jauno atklājumu iespējamā ietekme uz pašlaik atļautajiem rādītājiem tagad ir neskaidra, *PRAC* ieteica ieviest pagaidu labojumus attiecībā uz pieļaujamiem idelalisiba rādījumiem, un uzskatīja, ka piesardzības nolūkos idelalisibu nevajadzētu izmantot pirmreizējai ārstēšanai *CLL* pacientiem ar 17p vai *TP53* mutāciju. Tomēr komisija uzskatīja, ka idelalisibu var lietot turpmākai ārstēšanai tiem pacientiem, kuriem preparāts ir jau izmantots pirmreizējai ārstēšanai, ieguvumu un riska attiecību izvērtējot katrā gadījumā atsevišķi, un veicot jaunus risku mazināšanas pasākumus;
- *PRAC* atzīmēja, ka vairums nopietno blakusparādību, par kurām tika ziņots pētījumos 0123, -0124 un -0125, bija saistītas ar infekcijām. Kamēr šis jautājums tiek tālāk izskatīts, *PRAC* ieteica pagaidām pārskatīt zāļu devas un brīdinājumus, lai ņemtu vērā, ka ārstēšanu nevajadzētu uzsākt pacientiem ar sistēmiskām infekcijām, pacientiem ir jānovēro elpošanas simptomi un jānodrošina *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas profilakse. Ir arī jāveic regulāra klīniska un laboratorijas skrīningošana, lai atklātu citomegalovīrusu infekciju. Turklāt, ņemot vērā augstāku infekciju risku, tika arī ierosināts samazināt devas vai pārtraukt ārstēšanu smagas neitropēnijas gadījumā.

Saistībā ar iepriekšminēto komisija uzskata, ka *Zydelig* ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva ar nosacījumu, ka tiek ievēroti noteiktie pagaidu labojumi attiecībā uz informāciju par preparātu un citiem risku mazināšanas pasākumiem. Šis ieteikums neietekmēs procedūras, kas pašlaik tiek veikta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, galīgos secinājumus.

Tāpēc komisija iesaka veikt izmaiņas idelalisiba tirdzniecības atļauju noteikumos.