

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Eiropas Komisija 2016. gada 10. martā tika informēta, ka Neatkarīgā Drošuma datu uzraudzības padome trīs klīniskajos pētījumos novēroja pacientiem, kuri saņēma idelalisibu, paaugstinātu mirstības risku un biežākus nopietnus nevēlamus notikumus (SAE) nekā kontroles grupām. Pētījumos tika novērtēta *Zydelig* (idelalisiba) lietošana kopā ar ķīmijterapiju un imūnterapiju, kas pašlaik nav atļauta pacientiem ar slimības pazīmēm, kuras tiem ir bijušas pirms pašlaik apstiprinātās indikācijas. Tomēr saistībā ar jaunāko informāciju par idelalisiba lietošanas drošumu Eiropas Komisija (EK) uzskatīja, ka klīnisko pētījumu rezultāti un visa pieejamā informācija par idelalisiba lietošanas drošumu ir jāpārskata, lai novērtētu to iespējamo ietekmi uz *Zydelig* ieguvumu un riska līdzsvaru apstiprinātajās indikācijās un ar tām saistītajām notiekošajām izmaiņām.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2016. gada 11. martā lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par to, vai *Zydelig* (idelalisiba) reģistrācijas apliecība ir jā saglabā, jāmaina, tās darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

### PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

*Zydelig* (idelalisibs) ir zāles, kas reģistrētas ES centrālajā reģistrācijas iestādē un pašlaik ir nozīmētas kopā ar rituksimabu tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuri slimo ar hronisku limfocītisko leukēmiju (HLL) un kuriem iepriekš ir veikta vismaz viena terapija, vai arī pirmreizējai ārstēšanai pacientiem, kuriem 17p delēcijas 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 refraktāra pret ķīmijterapiju un imūnterapiju. CHMP nesēn pieņēma pozitīvu atzinumu reģistrēt idelalisiba lietošanu HLL ārstēšanā kombinācijā ar ofatumumabu — citu anti-CD20 monoklonālu antivielu.

Pārskatīšanu ierosināja, pamatojoties uz ziņojumiem par paaugstinātu mirstības risku un biežākām nopietnām blakusparādībām (SAE) pacientu grupā, kurā tie saņēma idelalisibu, salīdzinot ar kontroles grupām, kuras novēroja trīs klīniskajos pētījumos (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125<sup>1</sup>). PRAC izskatīja trijos pētījumos (" -0123", " -0124", " -0125"), kas tika pārtraukti, iegūtos jaunākos pagaidu datus par lietošanas drošumu un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, izvērtējot idelalisiba pievienošanu standarta terapijai pirmreizēji ārstētiem HLL pacientiem un pacientiem ar recidivējošu indolentu ne-Hodžkina limfomu (*iNHL*)/mazo limfocītu limfomu (*SLL*), kā arī visu citu attiecīgo pētījumu rezultātus, tostarp rezultātu, kas pamatoja iepriekš norādītās indikācijas. PRAC atzīmēja, ka pētījumā " -0123" idelalisibs tika lietots kombinācijā ar rituksimabu un bendamustīnu (neregistrētu zāļu kombināciju) iepriekš neārstētiem HLL pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju un bez tās, kas nav tā pati neārstētu pacientu grupa pašreizējā HLL pirmreizējās terapijas indikācijā. Tāpat pētījumos " -0124" un " -0125" idelalisibs netika lietots monoterapijā, kas pašlaik ir apstiprināta, bet gan kombinācijā ar rituksimabu vai rituksimabu un bendamustīnu. Turklāt šajos abos pētījumos iekļāva pacientus ar iepriekšējām slimības pazīmēm, nevis pacientu grupu, kurā idelalisiba lietošana ir reģistrēta.

Idelalisibs ļoti bieži izraisa infekcijas un neitropēniju, un šie riski ir atspoguļoti zāļu aprakstā. Kaut arī šie riski tika uzskatīti par pieņemamiem, jo pētījumos novēroja labvēlīgu zāļu ietekmi, kas pamatoja sākotnējo reģistrācijas apliecību izsniegšanu un vēlāk indikācijas paplašināšanu, šo trīs jauno pētījumu

<sup>1</sup> GS-US-312-0123 III fāzes randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā izvērtēja idelalisiba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu iepriekš neārstētiem HLL pacientiem. GS-US-313-0124 III fāzes randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā izvērtēja idelalisiba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar rituksimabu iepriekš ārstētiem *iNHL* pacientiem. GS-US-313-0125 III fāzes randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā izvērtēja idelalisiba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu iepriekš ārstētiem *iNHL* pacientiem.

dati liecināja, ka pacientiem ar slimību (HLL vai *INHL*) agrīnā stadijā (īpaši smagu infekciju gadījumā) zāļu lietošanas ieguvums neatsver riskus. Tai pat laikā nebija nekādu pazīmju, kas liecinātu, ka iepriekš neārstēti HLL pacienti būtu pacientu grupa, kas pakļauta lielākam ar idelalisiba lietošanu saistīto nopietnu nevēlamo notikumu rašanās riskam, salīdzinot ar pacientiem ar slimības recidīvu vai pacientiem, kuri ir neuzņēmīgi pret idelalisibu. Tomēr no šiem rezultātiem redzams, cik būtiski ir pārliecināties, vai nopietnu infekciju attīstības risks reģistrētajās indikācijās ir pienācīgi samazināts saskaņā ar pētījumos piemērotajiem pasākumiem, kas pierāda, ka idelalisiba ieguvuma un riska līdzsvars ir pozitīvs. Visos pētījumos, jo īpaši ar idelalisibu ārstētās pacientu grupās, novēroja palielinātu *Pneumocystis jiroveci* izraisītas pneimonijas (*PJP*) biežumu saistībā ar augstu saslimstības un mirstības risku, salīdzinot ar kontroles grupām, kur pacientiem ar *PJP* veiktu profilaksi šis risks izrādījās ievērojami zemāks. Netika konstatētas pacientu grupas ar zemu saslimšanas risku vai bezrisku periodu, un šis risks var saglabāties pēc terapijas beigām, līdz ar to, ņemot vērā pašreizējās pamatnostādnes par *PJP* profilaksi atbilstoši ekspertu ieteikumiem, kuras tika apspriestas pārskata procedūras laikā (zinātniski konsultatīvā grupa [*SAG*]), *PRAC* ieteica idelalisiba lietošanas laikā veikt *PJP* profilaksi visiem pacientiem, kā arī pagarināt to līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas beigām, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu. Ar idelalisibu ārstētajās grupās īpaši tika ziņots par *CMV* infekciju attīstību, tomēr kontrolētajos pētījumos, kuros idelalisibu lietoja kombinācijā ar rituksimabu vai ofatumumabu, nevis bendamustīnu, ziņojumu skaits bija neliels. Tomēr, ņemot vērā šo gadījumu smaguma pakāpi un *SAG* sniegtos ieteikumus, *PRAC* ieteica pacientiem ar pierādījumiem par iepriekšēju *CMV* infekciju veikt regulāru klīnisko un laboratorisko novērošanu un rūpīgi novērot pacientus ar *CMV* virēmiju. Ja parādās *CMV* infekcijas klīniskās pazīmes, jāapsver idelalisiba lietošanas pārtraukšana, kamēr netiek izārstēta infekcija. Ja tiek uzskatīts, ka idelalisiba lietošanas atsākšanas ieguvumi atsver ar šo zāļu saistītos *CMV* attīstības riskus, jāapsver *CMV* zāļu profilaktiska lietošana. Lai gan *CMV* un *PJP* ir būtiski riski veselībai, pētījumos tie sastādīja salīdzinoši nelielu novēroto smago infekciju daļu, tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka vispārīgie pasākumi smagu infekciju risku mazināšanai, kas tika ieviesti kā pagaidu pasākumu daļa, bija pamatoti. Jo īpaši *PRAC* sniedza ieteikumus nesākt terapiju pacientiem ar pierādījumiem par esošu sistēmisku infekciju un visas ārstēšanas kursa laikā novērot pacientus, vai viņiem neattīstās elpošanas traucējumu pazīmes un simptomi, kā arī nekavējoties ziņot par jauniem elpošanas traucējumu simptomiem. Tāpat tika ieteikts pirmo sešu terapijas mēnešu laikā kontrolēt pacientu asinsainu, pielāgojot absolūto neitrofilu skaita (*ANC*) biežumu. Ļoti zema *ANC* gadījumā ( $<500/\text{mm}^3$ ) jāpārtrauc ārstēšana un jāatsāk mazākā devā, tiklīdz tas ir normalizējies. Šie ieteikumi ir jāatspoguļo zāļu aprakstā kopā ar infekcijas epizožu aprakstu, un reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pētījums, lai izvērtētu veselības aprūpes sniedzēju izpratni par šiem riska mazināšanas pasākumiem.

Pētījuma "-0123" rezultātu dati tiek uzskatīti par maznozīmīgiem attiecībā uz idelalisiba ieguvumu un riska līdzsvaru reģistrētajā HLL indikācijā sakarā ar pievienoto informāciju par bendamustīna izraisītu toksicitāti. Turklāt dati liecina, ka šie rezultāti atspoguļo to, ka zināmā ārstēšanas izraisītā toksicitāte nepārsniedz ieguvumus sakarā ar labu prognozi un līdz ar to arī zemo mirstības rādītāju iepriekš neārstētiem HLL pacientiem. Tomēr, tā kā pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju ir slikta prognoze, netiek apšaubīta ekstrapolācija pozitīvajiem rezultātiem, ko novēroja pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru 17p delēciju vai TP53 mutāciju, kas pamatoja sākotnējo indikācijas piešķiršanu pacientiem, kuriem nevar veikt ķīmijterapiju. Tomēr ņemot vērā šajā apakšgrupā pieejamos ierobežotos datus un apsverot citas pieejamās pirmreizēji ārstētu HLL pacientu terapijas iespējas, *PRAC* uzskatīja, ka idelalisibu piesardzības apstākļu dēļ drīkst lietot tikai pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju, ja cita terapija šiem pacientiem nav piemērota. Līdz ar to idelalisiba ieguvumu un riska līdzsvars kombinācijā ar rituksimabu līdz šim neārstētiem pacientiem un pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru HLL tiek uzskatīts par pozitīvu ar nosacījumu, ja tiek piemēroti ieteiktie riska mazināšanas pasākumi. Lai atspoguļotu iepriekš minēto ieteikumu, indikācijas formulējums

pirmreizēji ārstētiem HLL pacientiem ir jāmaina, kā arī jāprecizē, ka tas ir saistīts ar šajā vidē pieejamajiem ierobežotiem datiem.

Šo pašu iemeslu dēļ "-0123" pētījuma rezultātu dati par tā paša HLL tipa pacientiem tiek uzskatīti par ierobežotiem attiecībā uz idelalisiba ieguvumu un riska līdzsvaru kombinācijā ar ofatumumabu. PRAC secināja, ka ir jāpiemēro tie paši riska mazināšanas pasākumi. Ievērojot tādu pašu piesardzības principu un ņemot vērā pieejamos ierobežotus datus iepriekš neārstētiem pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju, tāpat tika uzskatīts, ka idelalisibu kombinācijā ar ofatumumabu drīkst lietot tikai pirmreizēji ārstētiem HLL pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju, kuriem cita terapija nav piemērota.

Pētījumu "-0124" un "-0125" nelabvēlīgie rezultāti atspoguļo zāļu lietošanu ar toksicitāti saistītā papildu terapijā, kura nav reģistrētā monoterapija. Šajos pētījumos iesaistīto pacientu raksturojums ir saderīgs ar labu prognozi, ieskaitot lēnu slimības progresiju, tāpat kā ar pētījuma "-0123" rezultātiem, kurā atklāja idelalisiba toksicitāti. Līdz ar to, lai arī šo rezultātu nozīmīgums ir ierobežots arī reģistrētajā zāļu lietošanā pacientiem, kuri ir refraktāri pret divām iepriekšējām folikulārās limfomas terapijām, kurās idelalisibam tika pierādīta efektivitāte un nepastāv citas efektīvas ārstēšanas iespējas, šie rezultāti uzsver smagas infekcijas riska mazināšanas nozīmi. PRAC uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva ar nosacījumu, ja tiek ieviesti riska mazināšanas pasākumi. Turklāt, tā kā šajā indikācijā netika veikti kontrolēti pētījumi un ņemot vērā smagu infekciju risku, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai par šiem pacientiem ievāktu papildu drošības datus.

PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība reģistrētās indikācijās vēl aizvien ir pozitīva ar nosacījumu, ja pirmreizējo terapiju ar idelalisibu lieto tikai pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju, kuriem cita terapija nav piemērota, un ja zāļu aprakstā tiek ieviestas izmaiņas attiecībā uz smagu infekciju riska mazināšanu. PRAC uzskatīja, ka šie pasākumi ir jāpiemēro, lietojot idelalisibu kombinācijā ar ofatumumabu HLL pacientiem.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par *Zydelig* (idelalisibu).
- PRAC pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos sākotnējos pētījumu GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 datus, kas jāva secināt par paaugstinātu mirstības un smagu infekciju risku pacientiem, kuri lieto idelalisibu. PRAC pārskatīja arī visus citus attiecīgos reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos datus un zinātniskās padomdevēju grupas onkoloģijas jautājumos izteiktos viedokļus.
- PRAC atzīmēja, ka "-0123", "-0124" un "-0125" pētījumā tika iesaistītas pacientu grupas un terapiju kombinācijas, kas atšķiras no *Zydelig* reģistrētajās indikācijās norādītajām kombinācijām. PRAC izskatīja šo pētījumu rezultātu ierobežoto nozīmi attiecībā uz idelalisiba ieguvumu un riska līdzsvaru reģistrētajās indikācijās un notiekošo indikāciju paplašināšanu attiecībā uz kombināciju ar ofatumumabu HLL ārstēšanai. Tomēr piesardzības apstākļu dēļ un ņemot vērā to, ka neārstētiem HLL pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju ir pieejami ierobežoti dati, PRAC ieteica idelalisibu lietot tikai šīs grupas pacientiem, ja cita terapija šiem pacientiem nav piemērota.
- PRAC atzīmēja, ka vairums nopietno blakusparādību, par kurām tika ziņots pētījumos "-0123", "-0124" un "-0125", bija saistītas ar infekcijām. PRAC uzskatīja par nepieciešamu piemērot

zināmā infekciju riska papildu mazināšanas pasākumus, kas saistīti ar idelalisiba lietošanu. Šim nolūkam PRAC ieteica neuzsākt idelalisiba terapiju pacientiem ar pierādījumiem par esošu sistēmisku infekciju, kā arī visas idelalisiba terapijas kursa laikā un pēc tās novērot pacientus, vai viņiem neattīstās elpošanas traucējumu simptomi, un veikt *Pneumocystis jiroveci* izraisīta pneimonīta profilaksi. Tāpat pacientiem ar pierādījumiem par iepriekšēju infekciju tika sniegti ieteikumi veikt regulāru klīnisko un laboratorisko citomegalovīrusa infekcijas novērošanu. Turklāt tika ieteikts novērot neitrofilo leikocītu skaitu. Smagas neitropēnijas gadījumā jāpārtrauc ārstēšana un jāatsāk mazākā devā, tiklīdz tā ir novērsta.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja, ka *Zydelig* ieguvumu un riska līdzsvars ir labvēlīgs ar nosacījumu, ja zāļu aprakstā tiek ieviestas iepriekš norādītās izmaiņas.

Tāpēc komisija iesaka veikt zālēm *Zydelig* reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.

### **CHMP atzinums**

Izskatot PRAC ieteikumu, CHMP piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### **Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām**

CHMP apsprieda ierosinājumu pievienot zāļu apraksta 4.4. punktā informāciju par to, ka ierobežotā efektivitāte un drošuma dati izskaidro idelalisiba lietošanu pirmreizējā terapijā tikai tiem pacientiem ar 17p delēciju vai TP53 mutāciju, kuriem nevar piemērot citu terapiju. Šis teksts netika uzskatīts par nozīmīgi saistošu, jo zāļu apraksta citos punktos jau ir iekļauta pietiekama informācija par idelalisiba ieguvumu un riska līdzsvaru šiem pacientiem. Tāpēc CHMP secināja, ka zāļu aprakstā nav nepieciešams iekļaut šo informāciju.

### **Vispārējais secinājums**

CHMP secināja, ka *Zydelig* (idelalisiba) ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc CHMP iesaka veikt zālēm *Zydelig* (idelalisiba) reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.