

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 10. marca 2016 bola Európska komisia informovaná, že v troch klinických skúšaní, ktoré uskutočnila nezávislá skupina pre monitorovanie bezpečnostných údajov, sa pozorovalo zvýšené riziko úmrtia a vyšší výskyt závažných nežiaducich udalostí u osôb užívajúcich idelalisib v porovnaní s kontrolnými skupinami. V týchto skúšaní sa hodnotili kombinácie s chemoterapiou a imunoterapiou, ktoré v súčasnosti nie sú pre liek Zydelig (idelalisib) schválené, alebo schválená kombinácia lieku Zydelig a imunoterapie, ale v populácii s charakteristikami skoršieho ochorenia ako je indikácia schválená v súčasnosti. Vzhľadom na objavujúce sa bezpečnostné údaje však Európska komisia (EK) usúdila, že sa majú preskúmať zistenia z klinických skúšaní a všetky dostupné bezpečnostné údaje súvisiace s idelalisibom, aby sa posúdil ich možný vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Zydelig v schválených indikáciách a na príslušné prebiehajúce zmeny.

Európska komisia preto 11. marca 2016 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Zydelig (idelalisib) a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné predbežné opatrenia.

Súčasný odporúčanie sa týka len predbežných opatrení, ktoré výbor PRAC odporúča pre idelalisib. Treba poznamenať, že údaje, ktoré má výbor PRAC v súčasnosti k dispozícii, sú veľmi obmedzené a neumožňujú mu vyvodiť definitívne závery. Preto sa odporúčajú predbežné opatrenia, ktoré však nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Zydelig (idelalisib) je centrálné povolený liek a v súčasnosti je indikovaný v kombinácii s rituximabom na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí v minulosti dostali aspoň jednu liečbu, alebo ako liečba prvej línie v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie TP53 u pacientov, pre ktorých nie je vhodná chemoimunoterapia. Idelalisib je indikovaný aj samotný na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom (FL), ktorý je refraktérny voči dvom predchádzajúcim liečebným líniam.

Výbor PRAC vzal na vedomie veľmi obmedzené nové bezpečnostné údaje z troch štúdií (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), ktoré boli teraz ukončené a v ktorých sa hodnotilo pridanie idelalisibu k štandardným liečbam prvej línie v prípade CLL a relapsu indolentného non-Hodgkinovho lymfómu (iNHL)/malobunkového lymfocytového lymfómu (SLL). V predbežných výsledkoch týchto štúdií sa preukázalo zvýšené riziko úmrtia a závažných nežiaducich udalostí v skupinách liečených idelalisibom v porovnaní s placebom. Výbor PRAC poznamenal, že v štúdii -0123 sa idelalisib podával v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (čo nie je schválená kombinácia) a pacienti s CLL neboli v minulosti liečení, čo nie je konzistentné so súčasnou indikáciou CLL. Ani štúdie -0124 a -0125 nie sú konzistentné s indikáciou FL, pretože idelalisib bol kombinovaný s rituximabom alebo s rituximabom a bendamustínom, čo nie sú schválené kombinácie.

Vplyv týchto nových bezpečnostných zistení v indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené, a na rozšírenie indikácie na použitie v prípade CLL v kombinácii s ofatumumabom sa v súčasnosti nedá s istotou posúdiť vzhľadom na to, že dostupné údaje sú obmedzené. Pri dôkladnom posúdení je okrem toho potrebné pevne stanoviť faktory, ktoré mohli ovplyvniť mieru úmrtí, a je príliš skoro na vyvodenie záveru, že riziko je najvýraznejšie v prvých šiestich mesiacoch. Bez ohľadu na túto skutočnosť výbor PRAC usúdil, že dostupné obmedzené údaje odôvodňujú odporúčanie dočasných opatrení na zabezpečenie, aby zdravotnícki pracovníci a pacienti boli informovaní o rizikách a opatreniach na

zníženie týchto rizík. Výbor PRAC preto navrhol opatrenia na minimalizáciu rizík vrátane zmien v informáciách o lieku a oznámenia pre zdravotníckych pracovníkov. Keďže k dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje, tieto opatrenia sú iba dočasné a neovplyvnia prebiehajúce preskúmanie podľa článku 20.

Výbor PRAC vzal na vedomie údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh upozornil, že riziko infekcie mohli zvýšiť línie liečby podávané v štúdiách -0123, -0124 a -0125 (t. j. zvýšené riziko v skorších štádiách ochorenia) a súbežná medikácia (ako je bendamustín). Dôvod, prečo mohlo pacientom v skorších štádiách ochorenia hroziť zvýšené riziko úmrtia a závažnej infekcie súvisiacej s idelalisibom, nie je jasný, aj keď je pravdepodobné, že v odlišných populáciách existuje interakcia medzi pomerom prínosov a rizík a ich úrovňou úmrtnosti v súvislosti s ochorením. Výbor PRAC ako dočasné opatrenie odporučil, aby sa idelalisib nezačínal podávať ako liečba prvej línie u pacientov s CLL a deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*. V prípade pacientov s CLL a deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*, ktorí už užívajú idelalisib ako liečbu prvej línie, by lekári mali dôkladne posúdiť individuálny pomer prínosu a rizika a rozhodnúť, či má liečba pokračovať. Ak má liečba pokračovať, treba zaviesť nové opatrenia na minimalizáciu rizík (pozri ďalej). Tieto dočasné opatrenia sa môžu revidovať na základe údajov, ktoré budú k dispozícii a ktoré sa budú posudzovať v prebiehajúcom postupe podľa článku 20 ako presné faktory pre rozdiely vo výsledkoch bezpečnosti medzi tromi novými štúdiami (0123, -0124 a -0125) a tými, ktoré sa pozorovali v štúdiách podporujúcich pôvodné povolenie na uvedenie na trh a navrhované rozšírenie indikácie na použitie v prípade CLL v kombinácii s ofatumumabom.

Na základe inhibičného účinku idelalisibu na dráhu PI3K je možné, že zvýšené riziko závažnej infekcie pozorované v štúdiách 0123, -0124 a -0125 môže byť dôležité pre schválené indikácie. Z hlásení nežiaducich udalostí po uvedení na trh v databáze EudraVigilance tiež vyplýva, že infekcie (vrátane sepsy a pneumocysty) tvoria veľký počet hlásených prípadov vrátane smrteľných prípadov. Výbor PRAC preto odporučil, aby sa liečba idelalisibom nezačínala u pacientov s akýmkoľvek dôkazom prebiehajúcej systémovej bakteriálnej, mykotickej alebo vírusovej infekcie. Do klinickej praxe majú byť zavedené aj ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika infekcie vrátane opatrení použitých v štúdiách podporujúcich pôvodnú žiadosť o povolenie na uvedenie na trh s priaznivými výsledkami. Patrí k nim:

- profylaxia pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u všetkých pacientov v priebehu liečby;
- monitorovanie respiračných príznakov a symptómov v priebehu liečby a podávanie hlásení o nových respiračných symptómoch;
- pravidelný klinický a laboratórny skrining infekcie zapríčinennej cytomegalovírusom (CMV). Liečba idelalisibom sa má prerušiť u pacientov s dôkazmi infekcie alebo virémie;
- monitorovanie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) u všetkých pacientov aspoň každé dva týždne počas prvých šiestich mesiacov liečby idelalisibom a aspoň raz týždenne u pacientov, ktorí majú ANC menej ako 1 000 na mm³. V časti týkajúcej sa dávkovania bola navrhnutá tabuľka ako návod pre lekárov.

Tieto odporúčania sa majú premietnuť v informáciách o lieku a majú byť oznámené zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom príslušného listu. Tieto opatrenia budú ďalej preskúmané v rámci prebiehajúceho postupu podľa článku 20.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC zvážil predbežné opatrenie podľa článku 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 v rámci postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúceho z údajov dohľadu nad liekmi pre liek Zydelig (idelalisib);
- výbor PRAC preskúmal veľmi obmedzené údaje a predbežné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh o predbežných výsledkoch štúdií GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, z ktorých vyplýva zvýšené riziko úmrtia a závažnej infekcie súvisiacej s idelalisibom. Výbor PRAC takisto zvážil dostupné bezpečnostné údaje z klinických skúšaní predložených na podporu pôvodného povolenia na uvedenie na trh a rozšírenia indikácie a údaje z databázy EudraVigilance súvisiace s celkovým rizikom liečby idelalisibom;
- výbor PRAC poznamenal, že idelalisib bol v štúdiách -0123, -0124 a -0125 použitý v iných podmienkach ako sú v súčasnosti schválené podmienky a v skorších štádiách ochorení. Hoci teraz nie je známy možný vplyv týchto nových bezpečnostných zistení na indikácie, ktoré sú v súčasnosti schválené, výbor PRAC odporučil predbežné zmeny v indikácii idelalisibu a usúdil, že v rámci preventívneho opatrenia idelalisib nemá začať používať ako liečba prvej línie u pacientov s CLL a deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*. Výbor však odporučil, že idelalisib sa môže použiť ako pokračujúca liečba u tých pacientov, ktorí liek už začali užívať v rámci liečby prvej línie na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika, s pridaním nových opatrení na minimalizáciu rizík;
- výbor PRAC poznamenal, že väčšina závažných nežiaducich udalostí hlásených v štúdiách 0123, -0124 a -0125 súvisela s infekciami. Počas ďalšieho skúmania tejto záležitosti výbor PRAC odporučil ako predbežné opatrenie aktualizáciu dávkovania a upozornení tak, aby sa náležite zohľadnilo, že liečba sa nemá začínať u pacientov so systémovými infekciami, že pacienti majú byť monitorovaní na respiračné príznaky a má byť vykonaná profylaktická liečba pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii*. Treba tiež vykonávať pravidelný klinický a laboratórny skrining prítomnosti cytomegalovírusu. Vzhľadom na vyššie riziko infekcie bolo tiež navrhnuté odporúčanie týkajúce sa zníženia dávky alebo prerušenia liečby v prípade závažnej neutropénie.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Zydelig ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených predbežných zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizáciu rizík. Toto odporúčanie nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach na vydanie povolení na uvedenie idelalisibu na trh.