

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

10. marca 2016 je neodvisna skupina za spremljanje podatkov o varnosti Evropsko komisijo obvestila, da so v treh kliničnih preskušanjih opazili povečano tveganje za smrt in višjo pojavnost resnih neželenih učinkov pri preiskovancih, ki so prejeli idelalizib, v primerjavi s kontrolnimi skupinami. V preskušanjih so vrednotili kombinacije s kemoterapijo in imunoterapijo, ki trenutno za zdravilo Zydelig (idelalizib) niso odobrene, ali odobreno kombinacijo zdravila Zydelig in imunoterapije, vendar v populaciji z značilnostmi zgodnejše bolezni, kot je trenutno odobrena indikacija. Glede na nove podatke o varnosti je Evropska komisija (EK) menila, da je treba pregledati izsledke kliničnih preskušanj in vse razpoložljive podatke o varnosti, povezane z idelalizibom, da bi ocenili njihov morebiten vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig pri odobrenih indikacijah in ustreznih potekajočih postopkih za spremembo.

Zato je Evropska komisija 11. marca 2016 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig (idelalizib) ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali odvzamejo. Poleg tega je Evropska komisija agencijo zaprosila za mnenje, ali so potrebni začasni ukrepi za zaščito javnega zdravja.

Trenutno priporočilo se nanaša le na začasne ukrepe, ki jih je za idelalizib priporočil odbor PRAC. Treba je poudariti, da so podatki, ki so trenutno na voljo odboru PRAC, zelo omejeni in mu ne omogočajo dokončnih zaključkov. Zato se začasni ukrepi priporočajo, vendar ne posegajo v izid potekajočega pregleda v okviru postopka v skladu s členom 20.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zydelig (idelalizib) je centralno odobreno zdravilo in je trenutno indicirano v kombinaciji z rituksimabom za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki so pred tem prejeli vsaj eno zdravljenje, ali kot zdravljenje prve izbire v prisotnosti delecije 17p ali mutacije TP53 pri bolnikih, pri katerih kemoimunoterapija ni primerna. Idelalizib je indiciran tudi kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodzivnim na dve predhodni obliki zdravljenja.

Odbor PRAC je preučil zelo omejene nove podatke o varnosti iz treh študij (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), ki so se že zaključile in v katerih so vrednotili dodatek idelaliziba standardnim terapijam pri prvi izbiri zdravljenja KLL in ponovljenem indolentnem ne-Hodgkinovem limfomu (iNHL)/limfomu malih limfocitov (SLL). Vmesni rezultati teh študij so pokazali povečano tveganje za smrt in resne neželene učinke v skupinah zdravljenja z idelalizibom v primerjavi s placebom. Odbor PRAC je ugotovil, da so idelalizib v študiji -0123 dajali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (kar ni odobrena kombinacija), bolniki s KLL pa predhodno še niso prejeli zdravljenja, kar ni v skladu s trenutno indikacijo za KLL. Podobno tudi študiji -0124 in -0125 nista v skladu z indikacijo za FL, saj so idelalizib dajali v kombinaciji z rituksimabom oziroma rituksimabom in bendamustinom, kar nista odobreni kombinaciji.

Ker so na voljo samo omejeni podatki, vpliva novih izsledkov o varnosti pri trenutno odobrenih indikacijah in razširitvi terapevtske indikacije za uporabo pri KLL v kombinaciji z ofatumumabom trenutno ni mogoče z gotovostjo ovrednotiti. Potrebna je tudi poglobljena ocena, s katero bi trdno določili dejavnike, ki so morda dvignili stopnjo umrljivosti; še prezgodaj bi bilo namreč zaključiti, da je tveganje najočitnejše v prvih 6 mesecih. Ne glede na to je odbor PRAC menil, da omejeni razpoložljivi podatki upravičujejo priporočilo za začasne ukrepe, s katerimi se zagotovi, da zdravstveni delavci in bolniki poznajo tveganja in ukrepe za njihovo ublažitev. Odbor PRAC je zato predlagal ukrepe za

zmanjševanje tveganja, vključno s spremembami informacij o zdravilu in sporočilom za zdravstvene delavce. Ker so na voljo le omejeni podatki, so ti ukrepi samo začasni in ne posegajo v potekajoči pregled v skladu s členom 20.

Odbor PRAC je upošteval podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je domneval, da je povečano tveganje za okužbo v študijah -0123, -0124 in -0125 morda posledica oblik zdravljenja (tj. povečano tveganje v zgodnejših stadijih bolezni) in sočasnega zdravila (kot je bendamustin). Razlog, zakaj naj bi bilo pri bolnikih v zgodnejšem stadiju bolezni pri idelalizibu tveganje za smrt in resne okužbe večje, ni jasen, čeprav je mogoče, da obstaja medsebojni odnos med razmerjem med tveganji in koristmi pri različnih populacijah in njihovo stopnjo z boleznijo povezane umrljivosti. Kot začasni ukrep je odbor PRAC priporočil, da se idelalizib pri bolnikih s KLL z delecijo 17p ali mutacijo *TP53* ne sme uvesti kot zdravljenje prve izbire. Pri bolnikih s KLL z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*, ki se že zdravijo z idelalizibom kot zdravljenjem prve izbire, morajo zdravniki skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi pri posameznem bolniku ter se odločiti, ali naj nadaljujejo z zdravljenjem. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba uvesti nove ukrepe za zmanjševanje tveganja (glejte spodaj). Ti začasni ukrepi se lahko revidirajo v luči podatkov, ki bodo na voljo v prihodnosti in bodo ocenjeni v potekajočem postopku v skladu s členom 20, kot so konkretni dejavniki, ki so prispevali k razlikam med varnostnimi izidi treh novih študij (0123, -0124 in -0125) in izidi, opaženimi v študijah, ki podpirajo prvotno dovoljenje za promet z zdravilom in predlagano razširitev terapevtske indikacije na uporabo pri KLL v kombinaciji z ofatumumabom.

Na podlagi zaviralnih učinkov idelaliziba na pot PI3K je mogoče, da je povečano tveganje za resne okužbe, opaženo v študijah 0123, -0124 in -0125, pomembno tudi za odobrene indikacije. Poročila o neželenih učinkih iz sistema EudraVigilance iz obdobja po tem, ko je bilo zdravilo dano v promet, kažejo, da okužbe (vključno s sepsa in pnevmocistozo) predstavljajo velik delež poročenih primerov, vključno s smrtnimi. Zato je odbor PRAC priporočil, da se idelalizib ne sme uvesti pri bolnikih z znaki potekajoče sistemske bakterijske, glivne ali virusne okužbe. Dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganja za okužbo je treba prenesti tudi v klinično prakso, vključno z ukrepi, uporabljenimi v študijah, ki podpirajo osnovno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in so imele ugodne rezultate. Mednje sodijo:

- profilaktično zdravljenje pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, pri vseh bolnikih ves čas zdravljenja;
- spremljanje respiratornih znakov in simptomov ves čas zdravljenja in poročanje o novih respiratornih simptomih;
- redno klinično in laboratorijsko presejalno testiranje na okužbe s citomegalovirusom (CMV). Zdravljenje z idelalizibom je treba prekiniti pri bolnikih z znaki okužbe ali viremije;
- spremljanje absolutnega števila nevtrofilcev (ANC) pri vseh bolnikih vsaj enkrat na dva tedna prvih šest mesecev zdravljenja z idelalizibom in vsaj enkrat tedensko pri bolnikih, pri katerih je ANC manj kot 1 000 na mm³. Za poglavje o odmerjanju je bila predlagana preglednica kot smernica za zdravnike.

Ta priporočila se morajo odražati v informacijah o zdravilu, zdravstvenim delavcem pa jih je treba sporočiti s posebnim dopisom. Ti ukrepi bodo nadalje revidirani kot del potekajočega postopka v skladu s členom 20.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je upošteval začasni ukrep v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov predložen za zdravilo Zydelig (idelalizib).
- Odbor PRAC je pregledal zelo omejene in preliminarne podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, o vmesnih rezultatih študij GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, ki kažejo na povečano tveganje za smrt in resne okužbe pri idelalizibu. Odbor PRAC je preučil tudi razpoložljive podatke o varnosti iz kliničnih preskušanj, predložene v podporo prvotnemu dovoljenju za promet z zdravilom in razširitvam terapevtske indikacije, ter podatke iz sistema Eudragilance v povezavi s celotnim tveganjem zdravljenja z idelalizibom.
- Odbor PRAC je ugotovil, da se je idelalizib v študijah -0123, -0124 in -0125 uporabljal drugače, kot je trenutno odobreno, in v zgodnejših stadijih bolezni. Čeprav morebitni vpliv teh novih izsledkov o varnosti za trenutno odobrene indikacije še ni znan, je odbor PRAC priporočil začasne spremembe indikacije za idelalizib in menil, da se kot previdnostni ukrep idelalizib ne sme uvesti kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih s KLL z delecijo 17p ali mutacijo *TP53*. Vendar pa je priporočil, da se na podlagi posamične ocene razmerja med tveganji in koristmi ter z dodatnimi novimi ukrepi za zmanjševanje tveganja idelalizib lahko uporablja za nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki so se že začeli zdraviti s tem zdravilom kot zdravljenjem prve izbire.
- Odbor PRAC je ugotovil, da je bila večina resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v študijah 0123, -0124 in -0125, povezana z okužbami. Čeprav se zadeva še nadalje preučuje, je odbor PRAC kot začasni ukrep priporočil, da se odmerjanje in opozorila posodobijo tako, da upoštevajo dejstvo, da se zdravljenje ne sme uvesti pri bolnikih s sistemskimi okužbami, da je treba bolnike spremljati v zvezi z respiratornimi simptomi in da morajo prejemati profilaktično zdravljenje proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*. Treba je izvajati tudi redno klinično in laboratorijsko presejalno testiranje okužbe s citomegalovirusom. Poleg tega so zaradi visokega tveganja za okužbo predlagali tudi, da se v primeru hude nevtropenije zmanjša odmerek ali prekine zdravljenje.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zydelig še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene začasne spremembe informacij o zdravilu in drugi ukrepi za zmanjševanje tveganja. To priporočilo ne posega v končne zaključke potekajočega postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) 726/2004.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z idelalizibom.