

IV priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2016 m. kovo 10 d. Europos Komisijai pranešta apie tai, kad Nepriklausoma saugos duomenų stebėjimo grupė, peržiūrėjusi tris klinikinius tyrimus, idelalisibą vartojančių pacientų populiacijoje nustatė, palyginti su kontrolinėmis grupėmis, padidėjusią mirties riziką ir didesnį sunkių nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičių. Atliekant šiuos tyrimus, buvo vertinami idelalisibo deriniai su chemoterapiniais ir imunoterapiniais vaistais, kurie šiuo metu nėra įregistruoti kaip galimi Zydelig (idelalisibo) vartojimo būdai, arba Zydelig ir imunoterapinių vaistų derinys, kuris yra įregistruotas kaip galimas šio vaisto vartojimo būdas, bet buvo skiriamas pacientams, kuriems buvo nustatyti ankstesnės, nei nurodyta šiuo metu patvirtintoje indikacijoje, ligos stadijos simptomai. Tačiau Europos Komisija (EK), atsižvelgdama į neseniai pasirodžiusius saugos duomenis, laikėsi nuomonės, kad reikėtų peržiūrėti klinikinių tyrimų rezultatus ir visus turimus saugos duomenis, susijusius su idelalisibu, siekiant įvertinti jų galimą poveikį pagal patvirtintas indikacijas ir atsižvelgiant į šiuo metu dar nepatvirtintus atitinkamus rinkodaros leidimo sąlygų pakeitimus vartojamo Zydelig naudos ir rizikos santykiui.

Todėl 2016 m. kovo 11 d. EK, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Zydelig (idelalisibo) naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus rinkodaros leidimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas ar palikti juos galioti. Be to, Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nereikėtų imtis laikinųjų priemonių.

Šiame dokumente aptariama rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti idelalisibo atžvilgiu. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad šiuo metu PRAC turi labai nedaug duomenų ir remdamasis jais PRAC negali padaryti galutinių išvadų. Todėl rekomenduojama taikyti laikinąsias priemones, bet jos neturės poveikio šiuo metu vadovaujantis 20 straipsnyje numatyta procedūra atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Zydelig (idelalisibas) yra centralizuotai įregistruotas preparatas, kuris pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas kartu su rituksimabu skiriamas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau taikyta bent viena terapija, arba kaip pirmaeilis vaistas esant 17p delecijai arba TP53 mutacijai, pacientams, kuriems chemoterapija ir imunoterapija netinka. Idelalisibas taip pat skiriamas kaip monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems folikuline limfoma (FL), kuri buvo atspari gydymui pirmos ir antros eilės vaistais.

PRAC apsvairstė labai negausius naujus su saugumu susijusius duomenis, surinktus atliekant šiuo metu jau nutrauktus tris tyrimus (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), kurių metu buvo vertinamas idelalisibo poveikis, kai šiuo vaistu papildoma standartinė terapija, gydant pirminės stadijos LLL ir recidyvavusią neskausmingą ne Hodžkino limfomą (nNHL) arba mažąją limfocitinę limfomą (MLL). Remiantis tarpiniais šių tyrimų rezultatais, nustatyta, kad, palyginti su placebo grupėmis, idelalisibo gydymo atšakų pacientams kyla didesnis mirties ir rimtų nepageidaujamų reiškinių pavojus. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad, atliekant tyrimą -0123, idelalisibas buvo skiriamas kartu su bendamustinu ir rituksimabu (toks vaistų derinys neįregistruotas kaip galimas idelalisibo vartojimo būdas), o LLL sergantiems pacientams anksčiau nebuvo taikytas joks gydymas, ir tai prieštarauja šiuo metu patvirtintai LLL gydymo indikacijai. Be to, tyrimai -0124 ir -0125 prieštarauja FL gydymo indikacijai, nes idelalisibas buvo skiriamas atitinkamai kartu su rituksimabu arba rituksimabu ir bendamustinu, o tokie vaistų deriniai neįregistruoti kaip galimi idelalisibo vartojimo būdai.

Atsižvelgiant į turimus negausius duomenis, šiuo metu neįmanoma tiksliai įvertinti nustatytų naujų su saugumu susijusių faktų poveikio pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas ir išplėstinę LLL gydymo indikaciją, pagal kurią idelalisibas vartojamas kartu su ofatumumabu, vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykiui. Be to, reikia atlikti išsamų vertinimą, kad būtų galima tiksliai nustatyti veiksnus, dėl kurių galėjo padidėti mirtingumo rodikliai, ir kol kas per anksti teigti, kad ši rizika labiausiai pasireiškia per pirmuosius 6 mėnesius. Nepaisant to, PRAC laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais negausiais duomenimis, galima rekomenduoti taikyti laikinas priemones, kurios užtikrintų, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai žinotų apie riziką ir jos mažinimo priemones. Todėl PRAC pasiūlė rizikos mažinimo priemones, įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir pranešimą sveikatos priežiūros specialistams. Kadangi turima tik labai nedaug duomenų, šios priemonės yra tik laikinos ir jos neturės poveikio šiuo metu vadovaujantis 20 straipsniu atliekamai peržiūrai.

PRAC atsižvelgė į rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis. Rinkodaros leidimo turėtojas teigė, kad, atliekant tyrimus -0123, -0124 ir -0125, infekcijos rizika galėjo būti didesnė dėl anksčiau taikytos terapijos (t. y. padidėjusios rizikos ankstesnėse ligos stadijose) ir kartu vartotų vaistų (kaip antai bendamustino). Kodėl gali būti, kad idelalisibą vartojantiems ankstesnių stadijų liga sergantiems pacientams kyla didesnė mirties ir rimtos infekcijos rizika, neaišku, nors tikėtina, kad vaisto naudos ir rizikos santykis skirtingose populiacijose ir su liga susijęs tokių pacientų mirtingumo lygis yra tarpusavyje susiję. Kaip laikiną priemonę, PRAC rekomendavo neskirti idelalisibo kaip pirmos eilės vaisto LLL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija. Jeigu LLL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija, jau taikoma pirmaeilė idelalisibo terapija, gydytojai praktikai turėtų įvertinti naudos ir rizikos santykį kiekvieno paciento atveju ir nuspręsti, ar tęsti gydymą. Be to, nusprendus tęsti terapiją, reikėtų įgyvendinti naujas rizikos mažinimo priemones (žr. toliau). Šios laikinosios priemonės gali būti peržiūretos atsižvelgiant į duomenis, kurių bus gauta ir kurie bus vertinami šiuo metu jau pradėtos 20 straipsnyje numatytos procedūros metu, kaip tikslūs veiksniai, dėl kurių išsiskyrė su saugumu susiję minėtų trijų naujų tyrimų (-0123, -0124 ir -0125) ir tyrimų, kuriais buvo pagrįstas pirminis rinkodaros leidimas ir pasiūlyta išplėstinė LLL gydymo indikacija, pagal kurią idelalisibas skiriamas kartu su ofatumumabu, rezultatai.

Atsižvelgiant į slopinamąjį idelalisibo poveikį PI3K reakcijų sekai, gali būti, kad atliekant tyrimus -0123, -0124 ir -0125 nustatyta padidėjusi rimtos infekcijos rizika yra aktuali ir kai vaistas vartojamas pagal įregistruotas indikacijas. Be to, iš *EudraVigilance* duomenų bazėje esančių po rinkodaros leidimo suteikimo gautų pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius matyti, kad infekcijos (įskaitant sepsį ir pneumocistines infekcijas) sudaro didelę užregistruotų nepageidaujamų reiškinių atvejų (įskaitant mirtinus atvejus) dalį. Todėl PRAC rekomendavo neskirti idelalisibo pacientams, kuriems nustatyta aktyvios sisteminės bakterinės, grybelinės ar virusinės infekcijos požymių. Klinikinėje praktikoje taip pat reikėtų įgyvendinti papildomas infekcijos rizikos mažinimo priemones, įskaitant tas priemones, kurios buvo taikomos atliekant tyrimus, kuriais buvo pagrįsta patenkinta pirminė paraiška gauti rinkodaros leidimą. Tokios priemonės tai:

- visiems pacientams visą gydymo laikotarpį taikoma *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP) profilaktika;
- kvėpavimo sistemos požymių ir simptomų stebėjimas visą gydymo laikotarpį ir naujų kvėpavimo sistemos simptomų registravimas;
- nuolatinis klinikinių požymių ir laboratorinių rodiklių tikrinimas dėl citomegalo viruso (CMV) infekcijos. Nustačius infekcijos ar viremijos požymių, gydymą idelalisibu reikia nutraukti;
- visų pacientų absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANS) kontrolė ne rečiau kaip kas dvi savaites pirmuosius šešis gydymo idelalisibu mėnesius ir ne rečiau kaip kas savaitę, jei ANS mažesnis nei 1 000/mm³. Buvo pasiūlyta į skyrių apie vaisto dozavimą įtraukti pagalbinę lentelę bendrosios praktikos gydytojams.

Į šias rekomendacijas turėtų būti atsižvelgta iš dalies keičiant preparato informacinius dokumentus ir apie jas specialiu raštu turėtų būti informuoti sveikatos priežiūros specialistai. Šios priemonės bus papildomai peržiūrėtos šiuo metu jau pradėtos 20 straipsnyje numatytos procedūros metu.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros dėl Zydelig (idelalisibo) metu apsvartė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalyje numatytą laikinąją priemonę;
- PRAC peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus labai negausius ir preliminarinius duomenis apie tarpinius tyrimų GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 rezultatus, kurie leido prieiti prie išvados, kad vartojant idelalisibą, padidėja mirties ir rimtos infekcijos pavojus. PRAC taip pat apsvartė turimus su saugumu susijusius duomenis, surinktus atliekant klinikinius tyrimus, kurie buvo pateikti kartu su pirmine paraiška gauti rinkodaros leidimą bei paraiška leisti išplėsti indikaciją, taip pat duomenis iš *EudraVigilance* duomenų bazės, susijusius su bendra gydymo idelalisibu keliamo rizika;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant tyrimus -0123, -0124 ir -0125, idelalisibo vartojimo sąlygos skyrėsi nuo šiuo metu patvirtintų šio vaisto vartojimo sąlygų ir buvo gydomi ankstesnių stadijų liga sergantys pacientai. Nors šiuo metu nežinoma, kokią galimą poveikį šie nustatyti nauji su saugumu susiję faktai turės pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykiui, PRAC rekomendavo laikinai iš dalies pakeisti idelalisibo indikaciją ir laikėsi nuomonės, kad dėl atsargumo idelalisibas neturėtų būti skiriamas kaip pirmaeilis vaistas LLL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija. Tačiau komitetas rekomendavo leisti idelalisibą toliau vartoti tiems pacientams, kuriems jau pradėta taikyti pirmaeilį gydymą šiuo vaistu, atsižvelgiant į naudos ir rizikos santykio įvertinimą kiekvieno paciento atveju ir papildomai taikant naujas rizikos mažinimo priemones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad dauguma rimtų nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta atliekant tyrimus -0123, -0124 ir -0125, buvo susiję su infekcijomis. Kol tęsiama šio klausimo peržiūros procedūra, kaip laikinąją priemonę, PRAC rekomendavo atnaujinti informaciją apie vaisto dozavimą ir įspėjimus, kad būtų atsižvelgta į tai, jog šio vaisto negalima skirti sisteminiėmis infekcijomis sergantiems pacientams, kad reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo sistemos simptomai, ir taikyti *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos profilaktiką. Taip pat reikia nuolat tikrinti, ar pacientui nepasireiškia klinikiniai citomegalo viruso infekcijos požymiai ir ar laboratorinių tyrimų rezultatai nerodo tokios infekcijos. Be to, atsižvelgiant į didesnę infekcijos riziką, sunkios neutropenijos atveju taip pat buvo pasiūlyta rekomenduoti sumažinti vaisto dozę arba pertraukti gydymą;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Zydelig naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti laikinieji preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos kitos rizikos mažinimo priemonės. Ši rekomendacija neturės poveikio galutinėms šiuo metu atliekamos Reglamento (EB) nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros išvadoms.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti idelalisibo rinkodaros leidimų sąlygas.