

IV priedas

Mokslinēs iřvados

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 didesnę 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 pacientų, kuriems buvo nustatyti ankstesnės, nei nurodyta šiuo metu patvirtintoje indikacijoje, ligos stadijos simptomai, populiacijoje. 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 registracijos pažymėjimo sąlygų pakeitimus vartojamo Zydelig naudos ir rizikos santykiui.

2016 m. kovo 11 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Zydelig (idelalisibo) registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, keisti jo sąlygų ar jį reikėtų palikti.

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. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) neseniai priėmė teigiamą nuomonę, kurioje rekomenduota taip pat leisti gydant LLL vartoti idelalisibą kartu su kitu CD20 monokloniniu antikūnu, ofatumumabu.

Ši peržiūra buvo pradėta pranešus apie palyginti su kontrolinėmis grupėmis padidėjusią mirties riziką ir didesnę sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) atvejų skaičių tarp idelalisibą vartojančių pacientų, atliekant tris klinikinius tyrimus (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹).

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė naujus tarpinius saugumo duomenis ir labai negausius veiksmingumo duomenis, surinktus atliekant tris tyrimus (-0123, -0124, -0125), kurie buvo nutraukti (jų metu buvo vertinamas gydymo poveikis, standartinius vaistus nuo pirminės stadijos LLL ir recidyvavusios neskausmingos ne Hodžkino limfomos (nNHL) arba mažosios limfocitinės limfomos (MLL) papildžius idelalisibu), taip pat visų kitų atitinkamų tyrimų, įskaitant tyrimus, kuriais pagrįstos pirmiau išvardytos indikacijos, rezultatus. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant tyrimą -0123, idelalisibas kartu su rituksimabu ir bendamustinu (registruotu deriniu) buvo skiriamas anksčiau negydytiems LLL sergantiems pacientams, kuriems buvo nustatyta arba nenustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija, o tai ne ta pati populiacija, kuri apibrėžta dabartinėje pirminės stadijos LLL gydymo indikacijoje. Taip pat, atliekant tyrimus -0124 ir -0125, idelalisibas buvo skiriamas ne kaip monoterapija pagal šiuo metu įregistruotą indikaciją, o atitinkamai kartu su rituksimabu arba rituksimabu ir bendamustinu. Be to, šiuose dviejuose tyrimuose dalyvavę pacientai

¹ GS-US-312-0123 – 3 fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti kartu su bendamustinu ir rituksimabu vartojamo idelalisibo veiksmingumą ir saugumą gydant anksčiau negydytą LLL. GS-US-313-0124 – 3 fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti kartu su rituksimabu vartojamo idelalisibo veiksmingumą ir saugumą gydant anksčiau gydytą nNHL. GS-US-313-0125 – 3 fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti kartu su bendamustinu ir rituksimabu vartojamo idelalisibo veiksmingumą ir saugumą gydant anksčiau gydytą nNHL.

sirgo ankstesnės stadijos liga, nei pacientai, pagal kurių gydymo indikaciją idelalisibas yra įregistruotas.

Žinoma, kad idelalisibas labai dažnai sukelia infekcijas ir neutropeniją, ir preparato informaciniuose dokumentuose yra pateikta informacija apie šią riziką. Dėl naudingo poveikio, kuris buvo įrodytas atliekant tyrimus, kuriais remiantis buvo suteiktas pirminis registracijos pažymėjimas ir vėliau išplėsta vaistinio preparato indikacija, ši rizika buvo laikoma priimtina, tačiau iš šių trijų naujų tyrimų matyti, kad gydant pacientus, sergančius ankstyvos stadijos liga (LLL arba nNHL), šio vaistinio preparato nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką (ypač sunkios infekcijos). Vis dėlto, duomenų, kurie patvirtintų, kad anksčiau negydytiems LLL sergantiems pacientams kyla didesnis idelalisibo sukeltų nepageidaujamų reiškinių pavojus, palyginti su pacientais, sergančiais recidyvavusia arba gydymui atsparia liga, nenustatyta. Nepaisant to, šie rezultatai atkreipia dėmesį į tai, kad svarbu užtikrinti, jog vartojant vaistą pagal įregistruotas indikacijas, sunkios infekcijos rizika būtų tinkamai sumažinta, atsižvelgiant į priemones, naudotas atliekant tyrimus, kuriais buvo įrodytas teigiamas idelalisibo naudos ir rizikos santykis. Visų pirma, atliekant visus tyrimus, idelalisibo gydymo atšakose buvo nustatyta daugiau *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP), kuri kelia didelę sergamumo ir mirštamumo riziką, atvejų, palyginti su kontrolinėmis grupėmis, ir jų buvo gerokai mažiau tarp pacientų, kuriems buvo taikoma PJP profilaktika. Nedidelės rizikos populiacijos arba laikotarpio, kuriuo tokia rizika nekiltų, nepavyko nustatyti, be to, ši rizika gali išlikti ir užbaigus terapiją, todėl, atsižvelgdamas į dabartinės gaires dėl PJP profilaktikos ir vadovaudamasis ekspertų, su kuriais konsultuotasi peržiūros procedūros metu, (mokslinių konsultacijų grupės, SAG) rekomendacijomis, PRAC rekomendavo PJP profilaktiką taikyti visiems pacientams visą gydymo idelalisibu laikotarpį ir, atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pratęsti ją iki 6 mėnesių po terapijos pabaigos. Idelalisibo gydymo atšakose taip pat užregistruota daug citomegalo viruso (CMV) sukeltų infekcijų atvejų, tačiau atliekant kontroliuojamus tyrimus, kurių metu idelalisibas buvo skiriamas kartu su rituksimabu arba ofatumumabu, bet ne su bendamustinu, tokių infekcijų atvejų skaičius buvo nedidelis. Vis dėlto, atsižvelgdamas į šių reiškinių sunkumą ir vadovaudamasis SAG rekomendacijomis, PRAC rekomendavo nuolat tikrinti pacientų, kuriems nustatyta ankstesnės CMV infekcijos požymių, klinikinius ir laboratorinių tyrimų duomenis ir atidžiai stebėti pacientus, kuriems diagnozuota CMV viremija. Pasireiškus klinikiniams CMV infekcijos požymiams, reikėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą idelalisibu, kol infekcija bus išgydyta. Nusprendus, kad atnaujinto gydymo idelalisibu nauda yra didesnė už CMV riziką, reikėtų įvertinti galimybę taikyti prevencinę CMV terapiją. Nors CMV infekcija ir PJP yra didelę riziką keliančios infekcijos, atliekant tyrimus jos sudarė palyginti nedidelę užregistruotų sunkių infekcijų dalį, todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad bendresnio pobūdžio priemonės sunkių infekcijų rizikai sumažinti, kurios buvo įgyvendintos kaip laikinos priemonės, yra pagrįstos. Visų pirma PRAC rekomendavo nepradėti gydymo nustačius aktyvios sisteminės infekcijos požymių, taip pat visą gydymo laikotarpį stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo sistemos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir informuoti pacientus, kad jie nedelsdami praneštų apie pasireiškusius naujus kvėpavimo sistemos simptomus. Taip pat pirmus 6 gydymo mėnesius reikia tikrinti kraujo kūnelių skaičių pacientų kraujyje, tyrimus atliekant taip dažnai, kad būtų galima stebėti absoliutų neutrofilų skaičių (ANC). Labai sumažėjus ANC (<500/mm³), gydymą reikėtų nutraukti, o šį rodiklį normalizavus, galima atnaujinti gydymą mažesnėmis vaisto dozėmis. Šias rekomendacijas reikėtų įtraukti į preparato informacinius dokumentus kartu su infekcinių reiškinių aprašymu, o registruotojas turėtų atlikti tyrimą, kad galėtų įvertinti, ar sveikatos priežiūros specialistai žino apie šias rizikos mažinimo priemones.

Laikomasi nuomonės, kad dėl papildomo bendamustino toksiškumo tyrimo -0123 rezultatai iš esmės nesvarbūs vertinant pagal įregistruotą LLL gydymo indikaciją vartojamo idelalisibo naudos ir rizikos santykį. Be to, duomenys leidžia manyti, jog šie rezultatai atspindi tai, kad dėl geros anksčiau negydytų LLL sergančių pacientų prognozės ir dėl to nedidelio su liga susijusio jų mirtingumo žinomas gydymo toksinis poveikis nebuvo mažesnis už jo teikiamą naudą. Tačiau, kadangi pacientų, kuriems

nustatyta 17p delecija arba *TP53* mutacija, prognozė yra prasta, galimybė ekstrapoliuoti teigiamus rezultatus, kurie buvo nustatyti tiriant recidyvavusia arba gydymui atsparia liga sergančius pacientus, kuriems diagnozuota 17 delecija arba *TP53* mutacija, ir kuriais remiantis vaistas pirmą kartą buvo įregistruotas pagal pacientų, kuriems chemoimunoterapija netinka, indikaciją, nevertinama. Vis dėlto, atsižvelgdamas į negausius šiame pogrupyje turimus duomenis ir į tai, kad yra kitų pirmos eilės vaistų LLL sergantiems pacientams, PRAC laikėsi nuomonės, kad atsargumo sumetimais idelalisibas turėtų būti skiriamas pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba *TP53* mutacija, tik jei jiems negalima taikyti kitų rūšių terapijos. Todėl laikomasi nuomonės, kad kartu su rituksimabu vartojamo idelalisibo naudos ir rizikos santykis gydant anksčiau negydytus recidyvavusia arba gydymui atsparia LLL sergančius pacientus tebėra teigiamas, jeigu bus taikomos rekomenduojamos rizikos mažinimo priemonės. Reikėtų iš dalies pakeisti pirminės stadijos LLL gydymo indikacijos formuluotę, kad joje būtų atsižvelgta į pirmiau minėtą rekomendaciją, ir reikėtų nurodyti, kad tai susiję su negausiais šioje populiacijoje turimais duomenimis.

Dėl tų pačių priežasčių laikomasi nuomonės, kad tyrimo -0123 rezultatai iš esmės nesvarbūs vertinant kartu su ofatumumabu tokia pat LLL sergantiems pacientams skiriamo idelalisibo naudos ir rizikos santykį. PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų taikyti tokias pačias rizikos mažinimo priemones. Vadovaujantis tuo pačiu atsargumo principu, atsižvelgiant į anksčiau negydytų pacientų, kuriems nustatyta 17p delecija arba *TP53* mutacija, populiacijoje turimus negausius duomenis, taip pat laikytasi nuomonės, kad idelalisibas kartu su ofatumumabu kaip pirmos eilės vaistas nuo LLL turėtų būti skiriamas tik tiems 17p delecija arba *TP53* mutaciją turintiems pacientams, kuriems negalima taikyti kitų rūšių terapijos.

Nepalankūs tyrimų -0124 ir -0125 rezultatai atspindi papildomai naudojamo vaisto toksiškumą, kuris skiriasi nuo pasireiškiančio toksiškumo vartojant vaistą pagal įregistruotą monoterapijos indikaciją. Tuose tyrimuose dalyvavusių pacientų charakteristikos suderinamos su gera prognoze, įskaitant lėtą ligos progresavimą, taigi, kaip ir atliekant tyrimą -0123, tai atskleidžia idelalisibo toksiškumą. Todėl, nors šie rezultatai taip pat nėra labai svarbūs vertinant pagal įregistruotą pacientų, kurių liga buvo atspari dviems anksčiau vartotiems vaistams nuo folikulinės limfomos, indikaciją taikomo gydymo poveikį (jais įrodyta, kad idelalisibas yra veiksmingas ir kad nėra kitų galimų veiksmingų vaistų), jie išryškina tai, kad svarbu sumažinti sunkios infekcijos riziką. PRAC laikėsi nuomonės, kad pagal šią indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės. Be to, kadangi pagal šią indikaciją neatlikta nė vieno kontroliuojamo tyrimo, atsižvelgiant į tai, kaip svarbu sumažinti sunkių infekcijų riziką, registruotojas turėtų atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, kad surinktų papildomų saugumo duomenų tų pacientų populiacijoje.

PRAC priėjo prie išvados, kad pagal įregistruotas indikacijas vartojamo idelalisibo naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu kaip pirmos eilės vaistas idelalisibas bus skiriamas tiek tiems 17p deleciją arba *TP53* mutaciją turintiems pacientams, kuriems negalima taikyti kitų rūšių terapijos, ir jeigu preparato informaciniuose dokumentuose bus padaryti pakeitimai, siekiant sumažinti sunkių infekcijų riziką. PRAC laikėsi nuomonės, kad šios priemonės turėtų būti taikomos, kai idelalisibas skiriamas kartu su ofatumumabu LLL sergantiems pacientams.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Zydelig (idelalisibo);
- PRAC peržiūrėjo registruotojo pateiktus preliminarius duomenis apie tarpinius tyrimų GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 rezultatus, kurie leido priėti prie išvados, kad vartojant idelalisibą, padidėja mirties ir sunkios infekcijos pavojus. PRAC taip pat peržiūrėjo visus kitus svarbius registruotojo pateiktus duomenis ir onkologijos mokslinių konsultacijų grupės išreikštas nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tyrimuose -0123, -0124 ir -0125 dalyvavusios pacientų grupės ir tirti vaistų deriniai skyrėsi nuo nurodytų įregistruotose Zydelig indikacijose. PRAC laikėsi nuomonės, kad šių tyrimų rezultatai iš esmės nėra svarbūs vertinant pagal įregistruotas indikacijas ir pagal šiuo metu vertinamą išplėstinę indikaciją, pagal kurią idelalisibas kartu su ofatumumabu būtų skiriamas gydant LLL, vartojamo idelalisibo naudos ir rizikos santykį. Vis dėlto, atsargumo sumetimais ir atsižvelgdamas į tai, kad anksčiau negydytų LLL sergančių pacientų, kuriems nustatyta 17p delecija arba *TP53* mutacija, populiacijoje surinkta nedaug duomenų, PRAC rekomendavo, kad idelalisibas šioje pacientų grupėje būtų skiriamas tik jei jiems negalima taikyti kitų rūšių terapijos;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad dauguma sunkių nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta atliekant tyrimus -0123, -0124 ir -0125, buvo susiję su infekcijomis. PRAC laikėsi nuomonės, kad būtina taikyti papildomas žinomas su idelalisibo vartojimu susijusios infekcijos rizikos mažinimo priemones. Šiuo tikslu PRAC rekomendavo gydymo idelalisibu nepradėti esant sisteminių infekcijų požymiams, taip pat stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo sistemos sutrikimų simptomai, ir visą gydymo idelalisibu laikotarpį bei užbaigus gydymą taikyti *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos profilaktiką. Taip pat rekomenduojama stebėti, ar pacientams, kuriems nustatyta ankstesnės infekcijos požymių, nepasireiškia klinikiniai citomegalo viruso infekcijos požymiai, ir tikrinti, ar laboratorinių tyrimų rezultatai nerodo tokios infekcijos. Be to, rekomenduojama stebėti neutrofilų skaičių. Esant sunkiai neutropenijai, gydymą reikėtų nutraukti, o normalizavus neutrofilų skaičių, galima atnaujinti gydymą mažesnėmis vaisto dozėmis.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad Zydelig naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Zydelig registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendroms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

CHMP aptarė sakinį, kuriuo siūlyta papildyti preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių; jame paaiškinta, kad kaip pirmos eilės vaistą idelalisibą siūloma skirti tik tiems 17p deleciją arba *TP53* mutaciją turintiems pacientams, kuriems negalima taikyti kitų rūšių terapijos, todėl, kad surinkta pernelyg mažai veiksmingumo ir saugumo duomenų. Nuspręsta, kad šis tekstas nesuteikia jokios

papildomos naudos, kadangi į kitus preparato charakteristikų santraukų skyrius jau įtraukta pakankamai informacijos apie idelalisibo naudos ir rizikos santykį gydant šiuos pacientus. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad šio sakinio nereikia įtraukti į preparato charakteristikų santrauką.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Zydelig (idelalisibo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Zydelig (idelalisibo) registracijos pažymėjimų sąlygas.