

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Nezávislá skupina pro sledování údajů o bezpečnosti dne 10. března 2016 informovala Evropskou komisi o tom, že ze tří klinických studií vyplývá zvýšené riziko úmrtí a vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod u subjektů užívajících idelalisib ve srovnání s kontrolními skupinami. Tyto studie hodnotily léčebné kombinace s chemoterapií a imunoterapií, které v současné době nejsou pro přípravek Zydelig (idelalisib) schváleny v populacích s časnějšími stadii onemocnění, než je v současnosti schválená indikace. Ve světle nových údajů o bezpečnosti však Evropská komise dospěla k závěru, že zjištění z klinických studií a všechny dostupné údaje týkající se bezpečnosti idelalisibu by měly být přezkoumány s ohledem na hodnocení možného ovlivnění poměru přínosů a rizik přípravku Zydelig ve schválených indikacích a příslušných probíhajících změn.

Dne 11. března 2016 v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 Evropská komise agenturu požádala o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro přípravek Zydelig (idelalisib) má být zachováno, změněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Zydelig (idelalisib) je centrálně schválený přípravek a v současné době je indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří již dříve absolvovali alespoň jednu léčbu, nebo k léčbě první linie v přítomnosti delece 17p nebo mutace *TP53* u pacientů, pro které není vhodná léčba chemo-imunoterapií. Idelalisib je rovněž indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní vůči dvěma předchozím léčebným liniím. Výbor CHMP v nedávné době přijal kladné stanovisko ve věci schválení použití idelalisibu v případě CLL v kombinaci s jinou anti-CD20 monoklonální protilátkou s názvem ofatumumab.

Toto přezkoumání bylo zahájeno na základě hlášeného zvýšeného rizika úmrtí a vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod u subjektů užívajících idelalisib ve srovnání s kontrolními skupinami, které vyplývaly ze tří klinických studií (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). Výbor PRAC zohlednil nové prozatímní údaje o bezpečnosti a velmi omezené údaje o účinnosti ze tří studií (-0123, -0124, -0125), které byly ukončeny a které zkoumaly účinky doplnění idelalisibu ke standardní léčbě první linie u CLL a relabujícího indolentního non-Hodgkinského lymfomu (iNHL) / lymfomu z malých lymfocytů (SLL), jakož i výsledky všech dalších relevantních studií, včetně těch, které podporovaly výše uvedené indikace. Výbor PRAC poznamenal, že ve studii -0123 byl idelalisib podáván v kombinaci s rituximabem a bendamustinem (neschválená kombinace) u dříve neléčených pacientů s CLL a bez delece 17p / mutace *TP53*, což neodpovídá populaci s CLL, pro kterou je v současné době idelalisib indikován v první linii. Stejně tak ve studiích -0124 a -0125 nebyl idelalisib používán v monoterapii, k níž je v současné době schválen, ale v kombinaci s rituximabem nebo rituximabem a bendamustinem. Dále byli do těchto dvou studií zařazeni pacienti s časnějšími projevy onemocnění než u populace, u které je idelalisib schválen.

Je známo, že idelalisib velmi často způsobuje infekce a neutropenii, a tato rizika jsou zohledněna v informacích o přípravku. I když byla tato rizika považována za přijatelná vzhledem k prokázanému příznivému účinku, který byl pozorován ve studiích a který podpořil prvotní registraci a pozdější rozšíření indikace, tyto tři nové studie ukazují, že u pacientů s časným onemocněním (CLL nebo iNHL) přínosy nepřevažují daná rizika (zvláště riziko závažné infekce). Studie nicméně nenaznačovaly, že by byla populace dosud neléčených pacientů s CLL vystavena vyššímu riziku rozvoje nežádoucích příhod v souvislosti s idelalisibem ve srovnání s pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním. Tyto

¹ GS-US-312-0123 – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost idelalisibu v kombinaci s bendamustinem a rituximabem pro dříve neléčené CLL.

GS-US-313-0124 – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost idelalisibu v kombinaci s rituximabem u dříve léčeného iNHL.

GS-US-313-0125 – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost idelalisibu v kombinaci s bendamustinem a rituximabem u dříve léčeného iNHL.

výsledky však zdůrazňují, že je důležité zajistit, aby bylo riziko závažné infekce ve schválených indikacích odpovídajícím způsobem minimalizováno v souladu s opatřeními přijatými v rámci studií, které prokázaly příznivý poměr přínosů a rizik idelalisibu. V léčebných ramenech s podáváním idelalisibu byl ve srovnání s kontrolami ve všech studiích zaznamenán zvýšený výskyt zejména PJP, která s sebou nese vysoké riziko morbidit a mortality. Toto riziko bylo výrazně nižší u pacientů, kterým byla podávána profylaxe PJP. Nebyla identifikována žádná populace s nízkým rizikem ani období bez rizika a riziko může přetrvávat i po skončení léčby. S přihlédnutím k současným pokynům pro profylaxi PJP a v souladu s doporučením odborníků, kteří byli konzultováni během přezkumu (vědecká poradní skupina [SAG]), proto výbor PRAC doporučil, aby byla profylaxe PJP podávána u všech pacientů v průběhu léčby idelalisibem a poté na základě posouzení klinického stavu ještě po dobu až 6 měsíců. V léčebných ramenech s podáváním idelalisibu byl rovněž zaznamenán výskyt CMV infekcí, nicméně v kontrolovaných studiích, ve kterých byl idelalisib podáván v kombinaci s rituximabem nebo ofatumumabem a nikoliv s bendamustinem, byla hlášena nízká míra výskytu. Nicméně, s ohledem na závažnost těchto příhod a v návaznosti na doporučení skupiny SAG výbor PRAC doporučil, aby se pacienti se známky prodělané CMV infekce podrobili pravidelnému klinickému a laboratornímu sledování a aby byli pacienti s CMV viremii pečlivě sledováni. Objeví-li se klinické známky CMV infekce, je nutno zvážit přerušení podávání idelalisibu, dokud nebude infekce vyléčena. Pokud se má za to, že přínosy obnovení léčby idelalisibem převažují nad riziky CMV, mělo by se zvážit podávání preventivní léčby CMV. I když CMV a PJP představují významná rizika, ve studiích tvořily poměrně malou část pozorovaných závažných infekcí. Proto výbor PRAC dospěl k závěru, že obecnější opatření k minimalizaci rizika závažných infekcí přijatá v rámci prozatímních opatření jsou odůvodněná. Výbor PRAC především doporučil, aby léčba nebyla zahajována u pacientů s prokázanou probíhající systémovou infekcí, aby byli pacienti v průběhu léčby sledováni z hlediska výskytu respiračních známek a příznaků a aby byli poučeni o okamžitém hlášení nových respiračních příznaků. V průběhu prvních 6 měsíců léčby by měl být u pacientů sledován krevní obraz, a to s četností na základě absolutního počtu neutrofilů. V případě velmi nízkého absolutního počtu neutrofilů ($<500/\text{mm}^3$) by měla být léčba přerušena a jakmile tento stav odezní, může být znovu nasazena v nižší dávce. Tato doporučení by měla být spolu s popisem infekčních příhod zohledněna v informaci o přípravku a držitel rozhodnutí o registraci by měl provést studii s cílem zhodnotit povědomí zdravotnických pracovníků o opatřeních k minimalizaci rizik.

Výsledky studie -0123 mají vzhledem k přidané toxicitě bendamustinu omezený význam z hlediska poměru přínosů a rizik idelalisibu ve schválené indikaci u CLL. Kromě toho údaje naznačují, že tyto výsledky odrážejí skutečnost, že přínosy léčby nepřevažovaly její známou toxicitu v důsledku dobré prognózy, a tudíž nízké úmrtnosti v souvislosti s onemocněním u dříve neléčených pacientů s CLL. Nicméně vzhledem k tomu, že pacienti s delecí 17p nebo mutací *TP53* mají špatnou prognózu, není extrapolace příznivých výsledků zaznamenaných u relabujících/refrakterních subjektů s delecí 17p nebo mutací *TP53*, které podporovaly počáteční schválení indikace u pacientů nevhodných pro chemoterapii, zpochybňována. Ovšem vzhledem k omezeným dostupným údajům v této podskupině a vzhledem k dostupnosti jiných možností pro první linii léčby u pacientů s CLL byl výbor PRAC toho názoru, že jako preventivní opatření by měl idelalisib být používán pouze u pacientů s delecí 17p nebo mutací *TP53*, u kterých je jakákoliv jiná léčba nevhodná. Poměr přínosů a rizik idelalisibu v kombinaci s rituximabem v léčbě dosud neléčené a relabující/refrakterní CLL je proto stále považován za příznivý za předpokladu provedení doporučených opatření k minimalizaci rizik. Znění indikace v první linii u CLL by mělo být změněno tak, aby odráželo výše uvedené doporučení, a je třeba specifikovat, že tato skutečnost souvisí s omezenými dostupnými údaji u těchto pacientů.

Ze stejných důvodů je významnost výsledků studie -0123 z hlediska poměru přínosů a rizik idelalisibu v kombinaci s ofatumumabem u stejných typů pacientů s CLL považována za omezenou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že by měla být použita stejná opatření k minimalizaci rizik. V návaznosti na stejný princip předběžné opatrnosti vzhledem k dostupnosti omezených údajů u dosud neléčených pacientů s delecí 17p nebo mutací *TP53* se rovněž mělo za to, že idelalisib v kombinaci s ofatumumabem by měl být používán pouze v první linii u pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací *TP53*, u kterých je jakákoliv jiná léčba nevhodná.

Nepříznivé výsledky studií -0124 a -0125 poukazují na toxicitu v souvislosti s použitím další léčby, která neodpovídá toxicitě při léčbě použité v rámci schváleného použití v monoterapii. Charakteristiky pacientů v těchto studiích jsou slučitelné s dobrou prognózou včetně pomalé progresy onemocnění, a proto jako ve studii -0123 odkrývají toxicitu idelalisibu. Proto zatímco významnost těchto výsledků je také omezena na schválené použití u pacientů, kteří nereagují na dvě předchozí linie léčby folikulárního lymfomu, u kterých byla prokázána účinnost idelalisibu a pro které není k dispozici žádná další účinná možnost léčby, studie zdůrazňují důležitost minimalizace rizika závažných infekcí. Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik u této indikace zůstává příznivý za předpokladu provedení doporučených opatření k minimalizaci rizik. Navíc vzhledem k tomu, že nebyla provedena žádná kontrolovaná studie této indikace, a vzhledem k důležitosti rizika závažných infekcí by měl držitel rozhodnutí o registraci provést peregistrační studii bezpečnosti za účelem získání dodatečných údajů o bezpečnosti u těchto pacientů.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik u schválených indikací zůstává příznivý za předpokladu, že léčba první linie idelalisibem se používá pouze u pacientů s delecí 17p nebo mutací *TP53*, u kterých je jakákoliv jiná léčba nevhodná, a za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku k minimalizaci rizika závažných infekcí. Výbor PRAC usoudil, že tato opatření by se měla vztahovat na používání idelalisibu v kombinaci s ofatumumabem u pacientů s CLL.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Zydelig (idelalisib),
- výbor PRAC vyhodnotil předběžné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se předběžných výsledků studií GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, ze kterých vyplývá zvýšené riziko úmrtí a rozvoje závažných infekcí v souvislosti s idelalisibem. Výbor PRAC rovněž vyhodnotil veškeré další relevantní údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci a názory vyjádřené onkologickou vědeckou poradní skupinou,
- výbor PRAC poznamenal, že studie -0123, -0124 a -0125 zahrnovaly skupiny pacientů a léčebné kombinace odlišné od schválených indikací přípravku Zydelig. Výbor PRAC usoudil, že výsledky těchto studií měly pouze omezený význam z hlediska poměru přínosů a rizik pro idelalisib v jeho schválených indikacích a probíhajícího rozšíření indikací v kombinaci s ofatumumabem pro léčbu CLL. Nicméně, jako opatření a vzhledem k tomu, že jsou k dispozici pouze omezené údaje u dosud neléčených pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací *TP53*, výbor PRAC doporučil, aby byl idelalisib používán u této skupiny pacientů pouze v případě, že u nich je jakákoliv jiná léčba nevhodná,
- výbor PRAC konstatoval, že většina závažných nežádoucích příhod hlášených ve studiích -0123, -0124 a -0125 souvisela s infekcemi. Výbor PRAC zastává stanovisko, že jsou nezbytná další opatření k minimalizaci známého rizika infekce v souvislosti s používáním idelalisibu. Za tímto účelem výbor PRAC doporučil nezahajovat léčbu idelalisibem u pacientů s prokázanými systémovými infekcemi, sledovat pacienty s ohledem na respirační příznaky a podávat profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* v průběhu a po léčbě idelalisibem. Rovněž se doporučuje pravidelné klinické a laboratorní sledování cytomegalovirové infekce u pacientů s prokázanou prodělanou infekcí. Kromě toho se doporučuje sledování počtu neutrofilů. V případě těžké neutropenie by měla být léčba přerušena a po jejím odeznění může být znovu zahájena s nižší dávkou.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro přípravek Zydelig příznivý za předpokladu provedení výše uvedených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivého přípravku Zydelig.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Podrobné vysvětlení vědeckých zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Výbor CHMP prodiskutoval navržené stanovisko, které mělo být zahrnuto do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku a které se týkalo skutečnosti, že omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti objasňují, proč má být idelalisib používán v první linii léčby pouze u pacientů s delecí 17p nebo mutací *TP53*, u kterých je jakákoliv jiná léčba nevhodná. Tento text nebyl považován za významný vzhledem k tomu, že přiměřené informace o poměru přínosů a rizik idelalisibu u těchto pacientů jsou již uvedeny v jiných bodech informací o výrobku. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že není potřeba zahrnout toto stanovisko do souhrnu údajů o přípravku.

Celkový závěr

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Zydelig (idelalisib) za příznivý za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Zydelig (idelalisib).