

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

На 10 март 2016 г. групата за независимо наблюдение на данните за безопасност уведоми Европейската комисия, че в три клинични изпитвания са наблюдавани увеличен риск от смърт и повишена честота на сериозни нежелани събития (SAE) сред участниците, които приемат иделалисиб, спрямо контролните групи. Изпитванията оценяват терапевтични комбинации с химиотерапия и имунотерапия, които все още не са разрешени за Zydelig (иделалисиб), в популации с по-ранни характеристики на заболяването, отколкото разрешеното показание към настоящия момент. С оглед на появяващите се данни за безопасност обаче Европейската комисия (ЕК) счита, че резултатите от клиничните изпитвания и цялата налична информация за безопасност, свързана с иделалисиб, трябва да бъдат разгледани, за да се оцени потенциалното им въздействие върху съотношението полза/риск на Zydelig за одобрените показания и съответните текущи изменения.

На 11 март 2016 г. съгласно чл. 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия поиска мнението на Агенцията за това, дали разрешението за употреба на Zydelig (иделалисиб) трябва да се запази, промени, прекрати или отнеме.

Общо резюме на научната оценка от PRAC

Zydelig (иделалисиб) е централно разрешен продукт и към настоящия момент е показан в комбинация с ритуксимаб за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които са имали поне една предходна терапия, или като първа линия на лечение при наличие на делеция на 17p или мутация на *TP53* при пациенти, които не са подходящи за химио-имунотерапия. Иделалисиб е показан също така като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ), който е рефрактерен на две предходни линии на лечение. CHMP неотдавна изказа положително становище за това, употребата на иделалисиб да се разреши и при ХЛЛ в комбинация с друго анти-CD20 моноклонално антитяло — офатумумаб.

Това преразглеждане започва поради съобщавани увеличен риск от смърт и повишена честота на сериозни нежелани събития (SAE) сред участниците, които приемат иделалисиб, спрямо контролните групи, наблюдавани в три клинични изпитвания (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC взема предвид новите междинни данни за безопасността и твърде ограничените данни за ефикасността от трите проучвания (-0123, -0124, -0125), които са прекратени, и оценява добавянето на иделалисиб към стандартните терапии в първата линия на лечение на ХЛЛ и рецидивирал индолентен неходжкинов лимфом (иНХЛ)/дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (ДЛЛ), както и резултатите от всички други съответни изпитвания, включително онези, които подкрепят гореописаните показания. PRAC отбелязва, че в проучване -0123 иделалисиб се прилага в комбинация с ритуксимаб и бендамустин (неразрешена комбинация) при нелекувани преди това пациенти с ХЛЛ със и без делеция на 17p/мутация на *TP53*, които представляват различна популация от показаната към настоящия момент за първа линия на лечение на ХЛЛ. По подобен начин в проучванията -0124 и -0125 иделалисиб не се използва като монотерапия, както е разрешен към настоящия момент, а в комбинация съответно с ритуксимаб или ритуксимаб и бендамустин. Освен това тези две проучвания включват пациенти с

¹ GS-US-312-0123 — рандомизирано, двойно сляпо, контролирано с плацебо проучване от фаза 3, с което се оценява ефикасността и безопасността на иделалисиб в комбинация с бендамустин и ритуксимаб за нелекувана преди това ХЛЛ.

GS-US-313-0124 — рандомизирано, двойно сляпо, контролирано с плацебо проучване от фаза 3, с което се оценява ефикасността и безопасността на иделалисиб в комбинация с ритуксимаб за лекуван преди това иНХЛ.

GS-US-313-0125 — рандомизирано, двойно сляпо, контролирано с плацебо проучване от фаза 3, с което се оценява ефикасността и безопасността на иделалисиб в комбинация с бендамустин и ритуксимаб за лекуван преди това иНХЛ.

по-ранни характеристики на заболяването, отколкото при популацията, за която е разрешен иделалисиб.

Известно е, че иделалисиб много често причинява инфекции и неутропения, така че тези рискове са отразени в продуктовата информация. Въпреки че тези рискове бяха считани за приемливи предвид благоприятния ефект, наблюдаван в проучванията, които подкрепя първоначалното разрешение за употреба и последвалото разширяване на показанията, трите нови проучвания сочат, че при пациенти с ранно заболяване (ХЛЛ или иНХЛ) рисковете (особено за сериозна инфекция) са по-големи от ползата. Няма обаче признаци, че пациентите с нелекувана по-рано ХЛЛ съставляват популация, която е изложена на по-голям риск от развиване на свързани с иделалисиб нежелани събития в сравнение с пациентите с рецидив или рефракция. Независимо от това тези резултати подчертават значението на това да се гарантира, че рискът от сериозна инфекция се минимизира в достатъчна степен, в рамките на разрешените показания, в съответствие с мерките, прилагани в проучванията, които демонстрират положително съотношение полза/риск на иделалисиб. По-специално в групите пациенти на лечение с иделалисиб, сравнени с контролните групи при всички проучвания, се наблюдава повишена честота на пневмония РЈР, при която има висок риск от заболяемост и смъртност, а този риск изглежда значително по-нисък при пациентите, преминаващи профилактика срещу РЈР. Не може да се установи нискорискова популация или период без риск, като е възможно рискът да се запази след края на терапията. Следователно отчитайки текущите насоки за профилактика срещу РЈР и в съответствие със съвета на специалистите, консултирани по време на преразглеждането (научна консултативна група [НКГ]), PRAC препоръчва през целия период на лечението с иделалисиб на всички пациенти да се прилага профилактика срещу РЈР, която да бъде продължена до 6 месеца след края на лечението съобразно клиничната преценка. В групите пациенти на лечение с иделалисиб се съобщава и за значителен брой инфекции със CMV, въпреки че в контролираните проучвания, при които иделалисиб се прилага в комбинация с ритуксимаб или офатумумаб — но не с бендамустин — съобщаваната честота е ниска. Въпреки всичко и предвид сериозността на тези събития, както и приемайки съвета на НКГ, PRAC препоръчва пациентите с данни за предишна инфекция със CMV да преминават редовно клинично и лабораторно наблюдение, а пациентите с вирусемия вследствие на CMV да бъдат внимателно проследявани. Ако се появят клинични признаци за инфекция със CMV, трябва да се обмисли спиране на иделалисиб до преминаване на инфекцията. Ако се прецени, че ползите от възобновяване на иделалисиб надвишават рисковете от CMV, трябва да се обмисли прилагане на превантивна терапия срещу CMV. Въпреки че рисковете от CMV и РЈР са важни, в проучванията те съставляват относително малък дял от наблюдаваните сериозни инфекции и затова PRAC смята, че са оправдани по-обща мерки за свеждане до минимум на риска от сериозни инфекции, прилагани като част от временните мерки. По-специално PRAC препоръчва да не се започва лечение с иделалисиб при пациенти с данни за системни инфекции, пациентите да се наблюдават за респираторни признаци и симптоми в хода на лечението, както и да бъдат съветвани да съобщават своевременно за нови респираторни симптоми. През първите 6 месеца от лечението трябва да се следи и броят на кръвните клетки на пациентите като честотата трябва да се адаптира към абсолютния брой неутрофили (АБН). В случай на много нисък АБН ($500/\text{mm}^3$) лечението трябва да се прекъсне и след нормализиране може да се възобнови при по-ниска доза. Тези препоръки трябва да бъдат отразени в продуктовата информация заедно с описание на инфекциозните събития, а ПРУ трябва да проведе проучване за оценка на осведомеността на здравните специалисти относно мерките за свеждане на тези рискове до минимум.

Счита се, че резултатите от проучването -0123 имат ограничено значение за съотношението полза/риск на иделалисиб при разрешените показания за ХЛЛ поради допълнителната токсичност на бендамустин. Освен това данните предполагат, че тези резултати отразяват факта, че

известната токсичност на лечението не надвишава ползите му поради добрата прогноза и следователно ниската смъртност, свързана със заболяването, на нелекувани преди това пациенти с ХЛЛ. Тъй като обаче за пациентите с делеция на 17p или мутация на *TP53* има лоша прогноза, не се поставя под съмнение екстраполацията на положителните резултати, наблюдавани при участници с рецидив или рефракция, които имат делеция на 17p или мутация на *TP53*, което подкрепя първоначалното одобрение на показанията при неподходящи за химиотерапия пациенти. Въпреки всичко, с оглед на ограничените налични данни в тази подгрупа и имайки предвид съществуването на други възможности за първа линия на лечение на пациенти с ХЛЛ, становището на PRAC е, че като предпазна мярка иделалисиб трябва да се използва при пациенти с делеция на 17p или мутация на *TP53* само ако са неподходящи за никаква друга терапия. Затова се счита, че съотношението полза/риск на иделалисиб в комбинация с ритуксимаб за лечение на нелекувани по-рано пациенти с рецидивирала/рефрактерна ХЛЛ остава положително, при условие че се прилагат препоръчителните мерки за свеждане на риска до минимум. Формулировката на показанията за първата линия на лечение на ХЛЛ трябва да се измени, за да отразява горната препоръка, и да бъде посочено, че това е свързано с ограничените данни, които са налични в такива условия.

По същите причини се счита, че резултатите от проучването -0123 имат ограничено значение за съотношението полза/риск на иделалисиб в комбинация с офатумумаб при същия тип пациенти с ХЛЛ. Заключениеето на PRAC е, че трябва да се прилагат същите мерки за свеждане на риска до минимум. На същия предпазен принцип, с оглед на ограничените данни, налични за лечение на нелекувани по-рано пациенти с делеция на 17p или мутация на *TP53*, се счита също, че иделалисиб в комбинация с офатумумаб трябва да се използва на първа линия при пациенти с ХЛЛ, които имат делеция на 17p или мутация на *TP53* само ако са неподходящи за никаква друга терапия.

Неблагоприятните резултати от проучванията -0124 и -0125 отразяват употреба под влияние на допълнителната, свързана с лечението токсичност, която не е същата като тази при разрешената употреба при монотерапия. Характеристиките на пациентите в тези проучвания съответстват на добра прогноза, включително бавно прогресиране на заболяването, и следователно водят, както в проучването -0123, до разкриване на токсичността на иделалисиб. Следователно, въпреки че значението на тези резултати също е ограничено за разрешената употреба при пациенти с фоликуларен лимфом, рефрактерен на две предишни линии на лечение, при която иделалисиб показва ефективност и не съществуват други възможности за ефективно лечение, резултатите подчертават важността на свеждането до минимум на риска от сериозна инфекция. PRAC счита, че съотношението полза/риск при тези показания остава положително, при условие че се прилагат мерките за свеждане на риска до минимум. Освен това, тъй като при тези показания не е провеждано контролирано проучване, отчитайки важността на риска от сериозни инфекции, след разрешението ПРУ трябва да проведе проучване за безопасност, за да се съберат допълнителни данни за безопасността при тези пациенти.

Заключениеето на PRAC е, че съотношението полза/риск при тези показания остава положително, при условие че лечението от първа линия с иделалисиб се използва единствено при пациенти с делеция на 17p или мутация на *TP53*, които не са подходящи за никаква друга терапия, и че бъдат въведени промени в продуктовата информация, насочени към свеждане до минимум на риска от сериозни инфекции. PRAC счита, че тези мерки трябва да се прилагат при употребата на иделалисиб в комбинация с офатумумаб при пациенти с ХЛЛ.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, следствие от данните за лекарствената безопасност на Zydelig (иделалисиб).
- PRAC разгледа предварителните данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, относно междинните резултати от проучванията GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 и GS-US-313-0125, които предполагат повишен риск от смърт и тежка инфекция при иделалисиб. PRAC разгледа и всички други съответни данни, представени от ПРУ, както и гледните точки, изразени от онкологичната научна консултативна група.
- PRAC отбеляза, че проучванията -0123, -0124 и -0125 включват групи от пациенти и комбинации от лечения, различни от тези на разрешените показания за употреба на Zydelig. PRAC счита, че резултатите от тези проучвания имат ограничено значение за съотношението полза/риск на иделалисиб, разрешените му показания и текущото разширение на показанията му в комбинация с офатумумаб за лечение на ХЛЛ. Въпреки това като предпазна мярка и с оглед на факта, че са налице ограничени данни за нелекувани по-рано пациенти с ХЛЛ, които имат делеция на 17p или мутация на TP53, PRAC препоръчва иделалисиб да се използва в тази група пациенти само, ако са неподходящи за никаква друга терапия.
- PRAC отбелязва, че повечето тежки нежелани събития, съобщавани в проучванията -0123, -0124 и -0125, са свързани с инфекции. PRAC счита, че са необходими допълнителни мерки за свеждане до минимум на известния риск от инфекция, свързан с употребата на иделалисиб. За тази цел PRAC препоръчва да не се започва лечение с иделалисиб при пациенти с данни за системни инфекции, пациентите да се наблюдават за респираторни симптоми, като и в хода на лечението с иделалисиб, и след него да им се прилага профилактика срещу пневмония *Pneumocystis jirovecii*. При пациентите с данни за предишна инфекция се препоръчва също така редовно клинично и лабораторно наблюдение за инфекция с цитомегаловирус. Освен това се препоръчва наблюдение на броя неутрофили. В случай на тежка неутропения лечението трябва да бъде прекъснато и след нормализиране може да се възобнови при по-ниска доза.

С оглед на изложеното по-горе PRAC достига до заключение, че съотношението полза/риск на Zydelig е положително при промените в продуктовата информация, както са описани по-горе.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение в условията на разрешението за употреба на Zydelig.

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC

СМНР обсъди предложеното обновяване за добавяне към точка 4.4 от КХП на това, че ограничените данни за ефикасността и безопасността обясняват защо иделалисиб трябва да се използва като лечение от първа линия само при пациенти с делеция на 17p или мутация на TP53, които не са подходящи за никаква друга терапия. Счита се, че този текст не е допълващ, тъй като в други точки на продуктовата информация вече е включена подходяща информация за съотношението полза/риск на иделалисиб при тези пациенти. Следователно заключението на СМНР е, че не е нужно това обновяване да се включва в КХП.

Общо заключение

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на Zydelig (иделалисиб) остава положително при условията на измененията в продуктовата информация.

В резултат на това CHMP препоръчва изменението в условията на разрешението за употреба на Zydelig (иделалисиб)