

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 10 martie 2016, Grupul independent de monitorizare a datelor privind siguranța a informat Comisia Europeană că, în trei studii clinice, s-a observat o creștere a riscului de deces și o incidență crescută a evenimentelor adverse grave (EAG) în rândul pacienților cărora li se administrează idelalisib în comparație cu grupurile de control. Studiile au evaluat asocieri între chimioterapie și imunoterapie, care nu sunt autorizate în prezent pentru Zydelig (idelalisib) la populații care prezentau simptome mai timpurii ale bolii decât cele ale indicației autorizate în prezent. Totuși, având în vedere noile date privind siguranța, Comisia Europeană (CE) a considerat că trebuie reevaluate rezultatele obținute din studiile clinice și toate datele disponibile privind siguranța în legătură cu idelalisib, pentru a se evalua impactul potențial al acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru Zydelig în cadrul indicațiilor aprobate și al modificărilor relevante în curs de aprobare.

La 11 martie 2016, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Zydelig (idelalisib).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Zydelig (idelalisib) este un produs autorizat prin procedura centralizată și în prezent este indicat în asociere cu rituximab pentru tratarea pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior sau ca tratament de primă linie la pacienții care prezintă deleție 17p sau mutație *TP53* și care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie. De asemenea, idelalisib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament. CHMP a adoptat recent un aviz favorabil pentru autorizarea utilizării idelalisib pentru tratamentul LLC în asociere cu un alt anticorp monoclonal CD20, ofatumumab.

Această reevaluare a fost inițiată ca urmare a raportării creșterii riscului de deces și a incidenței crescute a evenimentelor adverse grave (EAG) în rândul pacienților cărora li se administrează idelalisib în comparație cu grupurile de control observate în trei studii clinice (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC a analizat noile date de siguranță intermediare și datele de eficacitate foarte limitate din trei studii (-0123, -0124, -0125) care au fost încheiate, evaluând adăugarea idelalisib în tratamentele standard de primă linie pentru LLC și limfoame non-Hodgkin indolente recidivate (LNHi)/limfoame limfocitice mici (LLM), precum și rezultatele altor studii clinice relevante, inclusiv ale celor care susțineau indicațiile de mai sus. PRAC a remarcat faptul că, în studiul -0123, idelalisib a fost administrat în asociere cu rituximab și bendamustină (o asociere neautorizată) la pacienții netratați anterior cu și fără deleție 17p/mutație *TP53*, care nu reprezintă aceeași populație ca cea din indicația actuală ca tratament de primă linie a LLC. În mod similar, în studiile -0124 și -0125 idelalisib nu a fost utilizat în monoterapie, astfel cum este autorizat în prezent, ci în asociere cu rituximab, respectiv cu rituximab și bendamustină. Mai mult, aceste două studii au inclus pacienți care prezentau simptome mai timpurii ale bolii decât populația pentru care este autorizat idelalisib.

Idelalisib este cunoscut că provoacă foarte frecvent infecții și neutropenie, iar aceste riscuri sunt reflectate în informațiile referitoare la produs. Deși riscurile au fost considerate acceptabile datorită efectului benefic demonstrat observat în studiile clinice care au susținut autorizația inițială de punere

¹ GS-US-312-0123, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care evaluează eficacitatea și siguranța idelalisib în asociere cu bendamustină și rituximab pentru LLC netratată anterior
GS-US-313-0124, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care evaluează eficacitatea și siguranța idelalisib în asociere cu rituximab pentru LNHi netratat anterior
GS-US-313-0125, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care evaluează eficacitatea și siguranța idelalisib în asociere cu bendamustină și rituximab pentru LNHi netratat anterior

pe piață și extinderea ulterioară a indicațiilor, aceste trei noi studii indică faptul că la pacienții cu simptome timpurii ale bolii (LLC sau LNHi) riscurile (în special riscul de infecție severă) nu sunt depășite de beneficii. Cu toate acestea, nu au existat indicații potrivit cărora pacienții cu LLC care nu au primit tratament anterior reprezintă o populație cu risc mai mare de a dezvolta evenimente adverse asociate cu idelalisib comparativ cu pacienții cu recidivă/refractari. Aceste rezultate pun însă în evidență importanța reducerii la minim în mod corespunzător a riscului de infecție severă în indicațiile autorizate, în conformitate cu măsurile luate în studiile care au demonstrat raportul beneficiu-risc pozitiv al idelalisib. În special, o incidență crescută a PJP, asociată cu un risc ridicat de morbiditate și mortalitate, a fost observată în toate studiile la grupurile tratate cu idelalisib comparativ cu grupurile de control și pare să fie semnificativ mai scăzută la pacienții cărora li s-a administrat tratament profilactic PJP. Nu s-a putut identifica o populație cu risc scăzut sau o perioadă fără riscuri, iar riscul poate persista după încheierea tratamentului; prin urmare, luând în considerare orientările actuale privind profilaxia PJP și în conformitate cu recomandările experților consultați în cursul reevaluării (grup științific consultativ [SAG]), PRAC a recomandat administrarea tratamentului profilactic PJP tuturor pacienților pe întreaga durată a tratamentului cu idelalisib și prelungirea acestuia ulterior timp de 6 luni, conform aprecierii clinice. De asemenea, s-au raportat infecții cu CMV în special în grupurile tratate cu idelalisib, dar în studiile controlate în care idelalisib a fost administrat în asociere cu rituximab sau ofatumumab, și nu cu bendamustină, rata raportată a fost scăzută. Cu toate acestea, având în vedere gravitatea acestor evenimente și luând în considerare avizul SAG, PRAC a recomandat ca pacienții pentru care există dovezi de infecție anterioară cu CMV să fie supuși cu regularitate monitorizării clinice și de laborator, iar pacienții cu viremie CMV să fie atent monitorizați. Dacă apar semne clinice de infecție cu CMV, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu idelalisib până la eliminarea infecției. În cazul în care beneficiile reluării tratamentului cu idelalisib sunt considerate mai mari decât riscurile CMV, trebuie luată în considerare administrarea unui tratament preventiv pentru CMV. Deși CMV și PJP reprezintă riscuri importante, acestea au reprezentat în studii o proporție relativ mică din infecțiile grave observate; prin urmare, PRAC a considerat că sunt justificate măsuri mai generale de reducere la minim a riscului de infecții grave, astfel cum sunt implementate ca parte din măsurile provizorii. În special, PRAC a recomandat să nu se înceapă tratamentul la pacienții pentru care există dovezi de infecție sistemică în curs, ca pacienții să fie monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele respiratorii pe toată durata tratamentului și să fie instruiți să raporteze imediat orice simptome respiratorii noi. De asemenea, hemoleucograma pacienților trebuie monitorizată în primele 6 luni de tratament, adaptând frecvența la numărul absolut de neutrofile (NAN). În cazul unui NAN foarte scăzut ($<500/\text{mm}^3$), tratamentul trebuie întrerupt și va putea fi reluat, la o doză diminuată, după revenirea la normal a acestei valori. Aceste recomandări trebuie reflectate în informațiile referitoare la produs, împreună cu descrierea evenimentelor infecțioase, iar deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să realizeze un studiu pentru a evalua cunoașterea acestor măsuri de reducere la minim a riscurilor de către personalul medical.

Rezultatele studiului -0123 sunt considerate ca având o relevanță limitată pentru raportul beneficiu-risc al idelalisib în indicația LLC autorizată din cauza toxicității adăugate a bendamustinei. În plus, datele sugerează că aceste rezultate reflectă faptul că toxicitatea cunoscută a tratamentului nu a fost depășită de beneficiile acestuia datorită pronosticului favorabil și, prin urmare, a mortalității scăzute asociate cu boala la pacienții cu LLC netratați anterior. Cu toate acestea, deoarece pacienții cu deleție 17p sau mutație *TP53* au un pronostic nefavorabil, extrapolarea rezultatelor pozitive, observate la pacienții cu recidivă/refractari cu deleție 17p sau mutație *TP53* care au stat la baza acordării inițiale a indicației la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, nu este pusă la îndoială. Având însă în vedere datele limitate disponibile pentru acest subset și luând în considerare disponibilitatea altor opțiuni pentru tratamentul de primă linie pentru pacienții cu LLC, PRAC a fost de părere că, ca măsură de precauție, idelalisib nu trebuie utilizat la pacienții cu deleție 17p sau mutație *TP53* decât dacă aceștia nu sunt eligibili pentru alte tratamente. Raportul beneficiu-risc al idelalisib în asociere cu

rituximab în tratamentul pacienților cu LLC care nu au primit tratament anterior și cu recidivă/refractari se consideră, deci, că rămâne pozitiv, cu condiția aplicării măsurilor de reducere la minim a riscurilor recomandate. Formularea indicației pentru tratamentul de primă linie al LLC trebuie modificată pentru a reflecta recomandarea de mai sus și trebuie să se precizeze că aceasta este corelată cu datele limitate disponibile în acest context.

Pentru aceleași motive, relevanța rezultatelor studiului -0123 este considerată limitată pentru raportul beneficiu-risc al idelalisib în asociere cu ofatumumab la aceleași tipuri de pacienți cu LLC. PRAC a concluzionat că trebuie aplicate aceleași măsuri de reducere la minim a riscurilor. Urmând același principiu de precauție, având în vedere datele limitate disponibile privind tratamentul pacienților cu deleție 17p sau mutație *TP53* care nu au primit tratament anterior, s-a considerat, de asemenea, că idelalisib în asociere cu ofatumumab trebuie utilizat doar ca tratament de primă linie la pacienții LLC cu deleție 17p sau mutație *TP53* care nu sunt eligibili pentru alte tratamente.

Rezultatele nefavorabile ale studiilor -0124 și -0125 reflectă utilizarea toxicității asociate cu tratamentul suplimentar, care nu este identică cu cea a indicației autorizate în monoterapie. Caracteristicile pacienților din aceste studii sunt compatibile cu un pronostic favorabil, inclusiv o progresie lentă a bolii, conducând astfel, la fel ca în studiul -0123, la demascarea toxicității idelalisib. Prin urmare, deși relevanța acestor rezultate este de asemenea limitată pentru indicația autorizată la pacienții refractari la două linii anterioare de tratament al limfomului folicular, pentru care s-a demonstrat eficacitatea idelalisib și pentru care nu există alte opțiuni de tratament eficiente, acestea evidențiază importanța reducerii la minim a riscului de infecție gravă. PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru această indicație a rămas pozitiv, cu condiția aplicării măsurilor de reducere la minim a riscurilor. În plus, deoarece nu s-au desfășurat studii controlate pentru această indicație, având în vedere importanța riscului de dezvoltare a infecțiilor grave, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să desfășoare un studiu de siguranță în perioada post-autorizare pentru a strânge informații suplimentare privind siguranța la pacienții respectivi.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru indicațiile autorizate a rămas pozitiv, cu condiția ca tratamentul de primă linie cu idelalisib să fie utilizat doar la pacienții cu deleție 17p sau mutație *TP53* care nu sunt eligibili pentru alte tratamente și că informațiile referitoare la produs trebuie modificate pentru a reduce la minim riscul de infecții severe. PRAC a considerat că aceste măsuri trebuie aplicate utilizării idelalisib în asociere cu ofatumumab la pacienții cu LLC.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor legate de farmacovigilență pentru Zydelig (idelalisib).
- PRAC a evaluat datele preliminare, foarte limitate, prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind rezultatele intermediare ale studiilor GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 și GS-US-313-0125, care au sugerat o creștere a riscului de deces și de infecție gravă în asociere cu idelalisib. PRAC a evaluat și celelalte date relevante prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață și opiniile exprimate de grupul de consultanță științifică în oncologie.
- PRAC a remarcat că studiile -0123, -0124 și -0125 au inclus grupuri de pacienți și asocieri terapeutice diferite de cele din indicațiile autorizate ale Zydelig. PRAC a considerat că rezultatele acestor studii au o relevanță limitată pentru raportul beneficiu-risc al idelalisib în indicațiile autorizate ale acestui medicament și extinderea în curs a indicației în asociere cu

ofatumumab în tratamentul LLC. Cu toate acestea, ca măsură de precauție și având în vedere faptul că sunt disponibile date limitate privind tratamentul pacienților cu LLC cu deleție 17p sau mutație *TP53* care nu au primit tratament anterior, PRAC a recomandat ca idelalisib să fie utilizat la acest grup de pacienți doar dacă nu sunt eligibili pentru alte tratamente.

- PRAC a remarcat că majoritatea evenimentelor adverse grave raportate în studiile -0123, -0124 și -0125 erau legate de infecții. PRAC a considerat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor de infecție cunoscute asociate cu utilizarea idelalisib. În acest sens, PRAC a recomandat să nu se înceapă tratamentul cu idelalisib la pacienții pentru care există dovezi de infecție sistemică, ca pacienții să fie monitorizați în ceea ce privește simptomele respiratorii și să li se administreze tratament profilactic împotriva pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* în timpul tratamentului cu idelalisib și după acesta. La pacienții cu dovezi de infecție anterioară se recomandă, de asemenea, monitorizarea clinică și de laborator periodică pentru infecția cu citomegalovirus. În plus, se recomandă monitorizarea numărului de neutrofile. În cazul neutropeniei severe, tratamentul trebuie întrerupt și va putea fi reluat, la o doză diminuată, după revenirea la normal a valorilor.

Având în vedere cel de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul Zydelig este favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs, conform descrierii de mai sus.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru Zydelig.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Explicația detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

CHMP a dezbătut enunțul propus a fi adăugat la punctul 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului, potrivit căruia datele limitate de eficacitate și siguranță explică de ce idelalisib trebuie utilizat ca tratament de primă linie doar la pacienții cu deleție 17p sau mutație *TP53* care nu sunt eligibili pentru alte tratamente. S-a considerat că acest text nu contribuie cu informații, având în vedere că informațiile adecvate privind raportul beneficiu-risc pentru idelalisib la acești pacienți este deja inclus în alte secțiuni ale informațiilor referitoare la produs. Prin urmare, CHMP a concluzionat că nu este necesară includerea acestui enunț în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al Zydelig (idelalisib) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Zydelig (idelalisib).