

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Il 10 marzo 2016, il comitato indipendente per il monitoraggio dei dati sulla sicurezza ha informato la Commissione europea di un aumento del rischio di morte e della maggiore incidenza di eventi avversi gravi (SAE) osservati tra i soggetti che hanno assunto idelalisib rispetto ai gruppi di controllo nell'ambito di tre sperimentazioni cliniche. Le sperimentazioni avevano valutato combinazioni con chemioterapia e immunoterapia che non sono attualmente autorizzate per Zydelig (idelalisib) in popolazioni con malattia in stadio anteriore rispetto all'indicazione attualmente approvata. Tuttavia, alla luce dei dati emergenti sulla sicurezza, la Commissione europea (CE) ha ritenuto che i risultati delle sperimentazioni cliniche e tutti i dati sulla sicurezza disponibili relativi a idelalisib debbano essere riesaminati al fine di valutare il loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di Zydelig nelle indicazioni approvate e nelle relative variazioni in corso.

L'11 marzo 2016, a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha richiesto il parere dell'Agenzia sulla questione se l'autorizzazione alla commercializzazione di Zydelig (idelalisib) debba essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata.

### Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Zydelig (idelalisib) è un prodotto autorizzato mediante procedura centralizzata ed è attualmente indicato in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione *TP53* in pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia. Idelalisib è indicato anche in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (follicular lymphoma, FL) refrattario a due precedenti linee di trattamento. Il CHMP ha recentemente adottato un parere positivo per autorizzare inoltre l'uso di idelalisib nella LLC in combinazione con un altro anticorpo monoclonale anti-CD20, ofatumumab.

Tale riesame è stato avviato a causa della segnalazione di un aumento del rischio di morte e di una più alta incidenza di eventi avversi gravi (SAE) tra i soggetti trattati con idelalisib rispetto ai gruppi di controllo osservati in tre studi clinici (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125<sup>1</sup>). Il PRAC ha considerato i nuovi dati di sicurezza ad interim e i dati di efficacia molto limitati forniti da tre studi (-0123, -0124, -0125), che sono stati terminati, valutando l'aggiunta di idelalisib alle terapie standard in prima linea LLC e al linfoma non-Hodgkin indolente recidivato (iNHL)/piccolo linfoma linfocitico (SLL), nonché i risultati di tutte le altre sperimentazioni rilevanti, compresi quelli che hanno sostenuto le indicazioni sopra elencate. Il PRAC ha osservato che nello studio -0123, idelalisib è stato somministrato in combinazione con rituximab e bendamustina (una combinazione non autorizzata) in pazienti con LLC precedentemente non trattati con e senza delezione 17p/mutazione *TP53*, una popolazione diversa da quella dell'attuale indicazione LLC in prima linea. Allo stesso modo, negli studi -0124 e -0125 idelalisib non è stato usato in monoterapia, come attualmente autorizzato, bensì in combinazione con rituximab o rituximab e bendamustina rispettivamente. Inoltre, questi due studi hanno incluso pazienti con caratteristiche di malattia precedenti rispetto alla popolazione per la quale idelalisib è autorizzato.

Idelalisib è noto per provocare molto comunemente infezioni e neutropenia e questi rischi sono riportati nelle informazioni sul prodotto. Sebbene tali rischi siano stati considerati accettabili per

---

<sup>1</sup> Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-312-0123 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con bendamustina e rituximab per LLC precedentemente non trattati. Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-313-0124 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con rituximab per iNHL precedentemente trattati. Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-313-0125 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con bendamustina e rituximab per iNHL precedentemente trattati.

l'effetto benefico dimostrato osservato negli studi che hanno sostenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale e la successiva estensione di indicazione, questi tre nuovi studi indicano che nei pazienti con malattia precoce (LLC o iNHL) i rischi (in particolare di grave infezione) non sono compensati dai benefici. Non era tuttavia presente alcuna indicazione del fatto che i pazienti affetti da LLC non sottoposti mai a trattamento (naïve) costituiscano una popolazione più a rischio di sviluppare eventi avversi correlati a idelalisib rispetto ai pazienti recidivanti/refrattari. Questi risultati evidenziano tuttavia l'importanza di assicurare che il rischio di infezioni gravi sia adeguatamente ridotto al minimo nelle indicazioni autorizzate, in linea con le misure adottate negli studi che hanno dimostrato il rapporto rischio/beneficio positivo di idelalisib. In particolare, un aumento dell'incidenza di PJP, che comporta un elevato rischio di morbilità e mortalità, è stato osservato nei bracci di trattamento con idelalisib rispetto ai controlli in tutti gli studi, e sembrava essere significativamente più bassa nei pazienti ai quali è stata somministrata la profilassi per PJP. Non è stato possibile identificare una popolazione a basso rischio o un periodo privo di rischio e il rischio può persistere dopo la fine della terapia, pertanto, tenendo conto delle attuali linee guida sulla profilassi per PJP e in linea con la consulenza di esperti consultati durante il riesame (gruppo consultivo scientifico, SAG), il PRAC ha raccomandato che la profilassi per PJP debba essere somministrata a tutti i pazienti durante tutto il trattamento con idelalisib e prolungata in seguito per un massimo di 6 mesi in base a una valutazione clinica. Sono state anche segnalate, in particolare, infezioni da CMV nei bracci di trattamento con idelalisib, tuttavia, in studi controllati in cui idelalisib è stato somministrato in combinazione con rituximab o ofatumumab e non bendamustina, il tasso riportato è stato basso. Ciononostante, considerando la gravità di tali eventi, e seguendo i consigli del SAG, il PRAC raccomanda che i pazienti con evidenza di una precedente infezione da CMV siano sottoposti a regolare monitoraggio clinico e di laboratorio e i pazienti con viremia CMV siano attentamente monitorati. Se compaiono segni clinici di infezione da CMV, occorre tenere in considerazione l'eventualità di interrompere la somministrazione di idelalisib fino a quando l'infezione si è risolta. Se i benefici della ripresa della somministrazione di idelalisib sono ritenuti superiori ai rischi di CMV, occorre tenere in considerazione la somministrazione di una terapia preventiva per CMV. CMV e PJP costituiscono rischi importanti, tuttavia, negli studi rappresentavano una parte relativamente piccola delle infezioni gravi osservate, pertanto il PRAC ha ritenuto che fossero giustificate ulteriori misure generali per ridurre al minimo il rischio di infezioni gravi, secondo quanto attuato nell'ambito delle misure provvisorie. In particolare, il PRAC ha raccomandato di non avviare il trattamento nei pazienti con evidenza di infezione sistemica in corso e ha raccomandato che i pazienti debbano essere monitorati per i segni e sintomi respiratori durante il trattamento e ha invitato a segnalare prontamente nuovi sintomi respiratori. Inoltre gli esami emocromocitometrici dei pazienti devono essere monitorati durante i primi 6 mesi di trattamento, adattando la frequenza alla conta assoluta dei neutrofilici (ANC). In caso di bassissima ANC (<500/mm<sup>3</sup>), il trattamento deve essere interrotto e può essere ripreso, a un dosaggio inferiore, una volta risolta l'infezione. Queste raccomandazioni devono essere riportate nelle informazioni sul prodotto, unitamente alla descrizione degli eventi infettivi e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio per valutare la sensibilizzazione degli operatori sanitari a queste misure di minimizzazione del rischio.

I risultati dello studio -0123 sono considerati di scarsa rilevanza per il rapporto beneficio/rischio di idelalisib nell'indicazione LLC autorizzata, a causa della tossicità aggiuntiva della bendamustina. Inoltre, i dati suggeriscono che questi risultati riflettono il fatto che la tossicità nota del trattamento non è stata compensata dai benefici dovuti alla buona prognosi e pertanto alla bassa mortalità correlata alla malattia di pazienti con LLC precedentemente non trattati. Tuttavia, poiché i pazienti con delezione 17p o mutazione *TP53* hanno una prognosi sfavorevole, l'estrapolazione dei risultati positivi osservati in soggetti recidivati/refrattari con delezione 17p o mutazione *TP53* che ha sostenuto il rilascio iniziale della indicazione nei pazienti non idonei alla chemioimmunoterapia non è in discussione. Tuttavia, tenendo conto della scarsità di dati disponibili in questo sottoinsieme e considerando la

disponibilità di altre opzioni per il trattamento di prima linea per i pazienti affetti da LLC, il PRAC era del parere che, come misura precauzionale, idelalisib dovesse essere usato nei pazienti con delezione 17p o mutazione *TP53* qualora non fossero idonei ad altre terapie. Si ritiene pertanto che il rapporto beneficio/rischio di idelalisib in combinazione con rituximab nel trattamento naïve e LLC recidivato/refrattario resti positivo purché siano applicate le misure di minimizzazione del rischio raccomandate. La formulazione dell'indicazione in prima linea LLC deve essere modificata per riflettere la raccomandazione di cui sopra ed è opportuno precisare che ciò è legato ai dati limitati disponibili in questo ambiente.

Per le stesse ragioni, la rilevanza dei risultati dello studio -0123 è considerata limitata per il rapporto beneficio/rischio di idelalisib in combinazione con ofatumumab negli stessi tipi di pazienti affetti da LLC. Il PRAC ha concluso che devono essere applicate le stesse misure di minimizzazione del rischio. Seguendo lo stesso principio di precauzione, in considerazione degli scarsi dati disponibili per i pazienti sottoposti al trattamento naïve con delezione 17p o mutazione *TP53* si è, inoltre, ritenuto che idelalisib in combinazione con ofatumumab debba essere usato solo in prima linea in pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione *TP53* non idonei ad altre terapie.

I risultati sfavorevoli degli studi -0124 e -0125 dipendono dall'uso della tossicità correlata al trattamento supplementare, che non è la stessa di quella dell'uso autorizzato in monoterapia. Le caratteristiche dei pazienti partecipanti a questi studi sono compatibili con una buona prognosi, compresa la lenta progressione della malattia e conducono, pertanto, come nello studio -0123, a svelare la tossicità di idelalisib. Pertanto, sebbene la rilevanza di questi risultati sia altresì limitata per l'uso autorizzato nei pazienti refrattari a due linee precedenti di trattamento del linfoma follicolare, laddove è stata dimostrata l'efficacia di idelalisib e non esistono altre opzioni di trattamento efficace, tali risultati sottolineano l'importanza di ridurre al minimo il rischio di infezione grave. Il PRAC ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio in questa indicazione resta positivo a condizione che siano attuate le misure di minimizzazione del rischio. In aggiunta, poiché non è stato condotto alcuno studio controllato in questa indicazione, considerata l'importanza del rischio di infezioni gravi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione per raccogliere dati di sicurezza aggiuntivi riguardanti tali pazienti.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio nelle indicazioni autorizzate resta positivo, a condizione che il trattamento di prima linea con idelalisib sia utilizzato solo nei pazienti con delezione 17p o mutazione *TP53* non idonei ad altre terapie e che siano apportate modifiche alle informazioni sul prodotto per ridurre al minimo il rischio di infezioni gravi. Il PRAC ha ritenuto che tali misure devono essere applicate per l'uso di idelalisib in combinazione con ofatumumab nei pazienti affetti da LLC.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20, del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Zydelig (idelalisib);
- il PRAC ha esaminato i dati preliminari forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi ai risultati provvisori degli studi GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 che suggeriscono un maggiore rischio di decesso e infezione grave con idelalisib; il PRAC ha preso in considerazione anche tutti gli altri dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le opinioni espresse dal gruppo consultivo scientifico di oncologia;
- il PRAC ha osservato che gli studi -0123, -0124 e -0125 hanno coinvolto gruppi di pazienti e combinazioni di trattamento diversi rispetto alle indicazioni autorizzate di Zydelig. Il PRAC ha

considerato i risultati di questi studi di scarsa rilevanza per il rapporto beneficio/rischio di idelalisib nelle sue indicazioni autorizzate e per l'estensione dell'indicazione in atto in combinazione con ofatumumab per il trattamento della LLC. Ciononostante, a titolo precauzionale e in considerazione degli scarsi dati disponibili per i pazienti affetti da LLC in trattamento naïve con delezione 17p o mutazione *TP53*, il PRAC ha raccomandato che idelalisib sia usato in questo gruppo di pazienti, se non sono idonei ad altre terapie.

- Il PRAC ha ritenuto che la maggior parte degli eventi avversi gravi riportati negli studi -0123, -0124 e -0125 fossero associati alle infezioni. Il PRAC ha ritenuto che fossero necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio noto di infezione correlata all'uso di idelalisib. A tale proposito, il PRAC ha raccomandato che il trattamento non debba essere avviato in pazienti con evidenze di infezioni sistemiche e che i pazienti debbano essere monitorati per i sintomi respiratori e debbano ricevere la profilassi per la polmonite da *pneumocystis jirovecii* nel corso del trattamento e successivamente. Raccomanda anche di effettuare uno screening clinico e di laboratorio regolare per il citomegalovirus nei pazienti con evidenza di infezione precedente. Inoltre, raccomanda di effettuare il monitoraggio della conta dei neutrofili. In caso di neutropenia grave, il trattamento deve essere interrotto ed eventualmente riavviato con una dose inferiore dopo la risoluzione dei sintomi.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole per Zydelig, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, come sopra descritto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Zydelig.

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

#### ***Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC***

Il CHMP ha discusso la dichiarazione proposta da aggiungere al paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo cui la limitatezza dei dati sull'efficacia e sicurezza spiegano perché idelalisib deve essere utilizzato come trattamento di prima linea solo in quei pazienti con delezione 17p o mutazione *TP53* non idonei ad altre terapie. Questo testo è stato considerato di carattere non contributivo dal momento che adeguate informazioni sul rapporto beneficio/rischio di idelalisib in questi pazienti sono già incluse in altre sezioni delle informazioni sul prodotto. Il CHMP ha pertanto concluso che non è necessario includere questa dichiarazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

#### ***Conclusioni generali***

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischio/beneficio resti favorevole per Zydelig (idelalisib), fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Zydelig (idelalisib).