

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 10. marca 2016 bola Európska komisia informovaná, že v troch klinických skúšaní, ktoré uskutočnila nezávislá skupina pre monitorovanie bezpečnostných údajov, sa pozorovalo zvýšené riziko úmrtia a vyšší výskyt závažných nežiaducich udalostí u osôb užívajúcich idelalisib v porovnaní s kontrolnými skupinami. V týchto skúšaní sa hodnotili liečebné kombinácie s chemoterapiou a imunoterapiou, ktoré v súčasnosti nie sú pre liek Zydelig (idelalisib) schválené v populáciách s charakteristikami skoršieho ochorenia na rozdiel od indikácie schválenej v súčasnosti. Vzhľadom na objavujúce sa bezpečnostné údaje však Európska komisia (EK) usúdila, že sa majú preskúmať zistenia z klinických skúšaní a všetky dostupné bezpečnostné údaje súvisiace s idelalisibom, aby sa posúdil ich možný vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Zydelig v schválených indikáciách a na príslušné prebiehajúce zmeny.

Dňa 11. marca 2016 požiadala Európska komisia podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie lieku Zydelig (idelalisib) na trh má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Zydelig (idelalisib) je centrálné povolený liek a v súčasnosti je indikovaný v kombinácii s rituximabom na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí v minulosti dostali aspoň jednu liečbu, alebo ako liečba prvej línie v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie *TP53* u pacientov, pre ktorých nie je vhodná chemoimunoterapia. Idelalisib je indikovaný aj samotný na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom (FL), ktorý je refraktérny voči dvom predchádzajúcim liečebným líniami. Výbor CHMP nedávno prijal pozitívne stanovisko k povoleniu použitia idelalisibu v prípade CLL aj v kombinácii s ďalšou monoklonálnou protilátkou proti CD20, ofatumumabom.

Toto preskúmanie sa začalo z dôvodu hláseného zvýšeného rizika úmrtia a vyššieho výskytu závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich idelalisib v porovnaní s kontrolnými skupinami, ktoré sa pozorovalo v troch klinických skúšaní (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). Výbor PRAC vzal na vedomie nové predbežné údaje o bezpečnosti a veľmi obmedzené údaje o účinnosti z troch štúdií (-0123, -0124, -0125), ktoré boli ukončené a v ktorých sa hodnotilo pridanie idelalisibu k štandardným terapiám pri liečbe CLL prvej línie a relapsu indolentného non-Hodgkinovho lymfómu (iNHL)/lymfómu z malých lymfocytov (SLL), ako aj výsledky všetkých ďalších príslušných skúšaní vrátane skúšaní, ktoré podporili vyššie uvedené indikácie. Výbor PRAC poznamenal, že v štúdií -0123 sa idelalisib podával v kombinácii s rituximabom a bendamustínom (neschválená kombinácia) u pacientov s CLL s deléciou 17p/s mutáciou *TP53* alebo bez nich, ktorí v minulosti neboli liečení, čo nie je rovnaká populácia ako populácia v súčasnej indikácii CLL prvej línie. V štúdiách -0124 a -0125 sa idelalisib tiež nepoužíval samotný, ako je v súčasnosti schválené, ale v kombinácii s rituximabom alebo s rituximabom a bendamustínom. Tieto dve štúdie zahŕňali pacientov s charakteristikami skoršieho ochorenia v porovnaní s populáciou, pre ktorú je idelalisib schválený.

Je známe, že idelalisib spôsobuje veľmi často infekcie a neutropéniu a tieto riziká sa odzrkadľujú v informáciách o lieku. Hoci sa tieto riziká považovali za prijateľné vzhľadom na preukázaný prínos pozorovaný v štúdiách, ktoré podporili pôvodné povolenie na uvedenie na trh a neskoršie rozšírenie

¹ Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia GS-US-312-0123 vo fáze 3 kontrolovaná placebom na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti idelalisibu v kombinácii s bendamustínom a rituximabom u pacientov s CLL, ktorí v minulosti neboli liečení
Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia GS-US-313-0124 vo fáze 3 kontrolovaná placebom na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti idelalisibu v kombinácii s rituximabom u pacientov s iNHL, ktorí boli v minulosti liečení
Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia GS-US-313-0125 vo fáze 3 kontrolovaná placebom na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti idelalisibu v kombinácii s bendamustínom a rituximabom u pacientov s iNHL, ktorí boli v minulosti liečení

indikácie, z týchto troch nových štúdií vyplýva, že u pacientov so skorým ochorením (CLL alebo iNHL) nie sú riziká (najmä riziko závažnej infekcie) prevýšené prínosom. Nič však nenaznačovalo, že pacienti s CLL, ktorí v minulosti neboli liečení, predstavujú populáciu s vyšším rizikom vzniku nežiaducich udalostí súvisiacich s idelalisibom v porovnaní s pacientmi s relapsom/refraktérnym ochorením. Tieto výsledky však zdôrazňujú význam zabezpečenia primeranej minimalizácie rizika závažnej infekcie v schválených indikáciách v súlade s opatreniami použitými v štúdiách, v ktorých sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika idelalisibu. Vo všetkých štúdiách sa pozoroval zvýšený výskyt PJP súvisiaci s vysokým rizikom morbidita a mortality najmä v skupinách užívajúcich idelalisib v porovnaní s kontrolnými skupinami, pričom sa zdá, že tento výskyt bol významne nižší u pacientov, ktorým bola podávaná profylaxia na PJP. Nemohla byť identifikovaná populácia s nízkym rizikom alebo obdobie bez rizika, pričom riziko môže pretrvávať aj po skončení terapie a výbor PRAC preto odporučil vzhľadom na súčasné usmernenia k profylaxii PJP a v súlade s odporúčaním odborníkov, ktorí boli oslovení počas preskúmania (vedecká poradná skupina [SAG]), že profylaxia PJP sa má podávať všetkým pacientom počas liečby idelalisibom a potom počas šiestich mesiacov na základe klinického úsudku. Infekcie CMV boli hlásené najmä v skupinách užívajúcich idelalisib, ale v kontrolovaných štúdiách, v ktorých sa idelalisib podával v kombinácii s rituximabom alebo ofatumumabom a nie s bendamustínom, bola hlásená nízka miera. Vzhľadom na závažnosť týchto udalostí a podľa odporúčania skupiny SAG výbor PRAC odporučil, aby pacienti s preukázanou predchádzajúcou infekciou CMV podstupovali pravidelné klinické a laboratórne monitorovanie a aby pacienti s virémiou CMV boli pozorne sledovaní. Ak sa objavia klinické príznaky infekcie CMV, treba zvážiť prerušenie liečby idelalisibom až do vyriešenia infekcie. Ak sa dospeje k názoru, že prínosy pokračovania liečby idelalisibom prevýšia riziká CMV, treba zvážiť podávanie preventívnej liečby CMV. Hoci CMV a PJP predstavujú významné riziká, v štúdiách boli zodpovedné len za relatívne malý počet závažných pozorovaných infekcií a výbor PRAC preto usúdil, že všeobecnejšie opatrenia na minimalizovanie rizika závažných infekcií zavedené v rámci predbežných opatrení sú odôvodnené. Výbor PRAC konkrétne odporučil, aby sa liečba nezačínala u pacientov s preukázanou prebiehajúcou systémovou infekciou, aby pacienti boli monitorovaní z hľadiska respiračných príznakov a symptómov počas celej liečby a aby boli poučení, že treba urýchlene nahlásiť nové respiračné symptómy. Treba tiež sledovať krvný obraz pacientov počas prvých šiestich mesiacov liečby a prispôbiť frekvenciu absolútnemu počtu neutrofilov (ANC). V prípade veľmi nízkej hodnoty ANC ($500/\text{mm}^3$) sa má liečba prerušiť a po vyriešení tohto stavu sa môže začať nižšou dávkou. Tieto odporúčania sa majú odzrkadľovať v informáciách o lieku spolu s opisom infekčných udalostí a držiteľ povolenia na uvedenie na trh má uskutočniť štúdiu na posúdenie informovanosti zdravotníckych pracovníkov o týchto opatreniach na minimalizovanie rizík.

Význam výsledkov štúdie -0123 sa považuje za obmedzený pre pomer prínosu a rizika idelalisibu v schválenej indikácii CLL vzhľadom na pridanú toxicitu bendamustínu. Z údajov okrem toho vyplýva, že tieto výsledky odzrkadľujú fakt, že známa toxicita liečby nebola prevýšená jej prínosmi vzhľadom na dobrú prognózu, a tým aj nízku mortalitu súvisiacu s ochorením u pacientov s CLL, ktorí v minulosti neboli liečení. Ale keďže pacienti s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53* majú zlú prognózu, extrapolácia pozitívnych výsledkov pozorovaných u pacientov s relapsom/refraktérnym ochorením s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, ktoré podporili udelenie pôvodnej indikácie u pacientov, pre ktorých nebola vhodná chemoimunoterapia, nie je spochybnená. Vzhľadom na obmedzené dostupné údaje v tejto podskupine a vzhľadom na dostupnosť iných možností liečby prvej línie pre pacientov s CLL výbor PRAC dospel k názoru, že v rámci prevencie sa má idelalisib používať len u pacientov s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, ak pre nich nie sú vhodné žiadne iné terapie. Pomer prínosu a rizika idelalisibu v kombinácii s rituximabom pri liečbe pacientov s CLL s relapsom/refraktérnym ochorením, ktorí v minulosti neboli liečení, sa preto naďalej považuje za pozitívny za predpokladu aplikácie odporúčaných opatrení na minimalizáciu rizík. Znenie indikácie pri liečbe CLL prvej línie má byť zmenené tak, aby odzrkadľovalo uvedené odporúčanie, pričom treba uviesť, že to súvisí s obmedzenými dostupnými údajmi v týchto podmienkach.

Význam výsledkov štúdie -0123 sa z rovnakých dôvodov považuje za obmedzený pre pomer prínosu a rizika idelalisibu v kombinácii s ofatumumabom u rovnakých typov pacientov s CLL. Výbor PRAC dospel k záveru, že sa majú aplikovať rovnaké opatrenia na minimalizáciu rizík. Podľa rovnakej zásady predbežnej opatrnosti sa vzhľadom na obmedzené dostupné údaje pri liečbe pacientov s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, ktorí v minulosti neboli liečení, takisto usúdilo, že idelalisib v kombinácii s ofatumumabom sa má použiť ako liečba prvej línie len u pacientov s CLL s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, pre ktorých nie je vhodná žiadna iná liečba.

Nepriaznivé výsledky štúdií -0124 a -0125 odzrkadľujú použitie ďalšej liečby spojenej s toxicitou, čo nie je to isté ako schválené použitie v monoterapii. Charakteristiky pacientov v týchto štúdiách sa zhodujú s dobrou prognózou vrátane pomalej progresie ochorenia, čo viedlo v štúdií -0123 k odhaleniu toxicity idelalisibu. Preto hoci je význam týchto výsledkov obmedzený aj pre schválené použitie u pacientov refraktérnych na dve predchádzajúce línie liečby folikulárneho lymfómu, v ktorých sa preukázala účinnosť idelalisibu, pričom nie sú k dispozícii žiadne iné účinné možnosti liečby, zdôrazňujú význam minimalizovania rizika závažnej infekcie. Výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika v tejto indikácii ostáva pozitívny za predpokladu zavedenia opatrení na minimalizáciu rizík. Okrem toho, keďže sa neuskutočnila kontrolovaná štúdia v tejto indikácii, vzhľadom na význam rizika závažných infekcií by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočniť štúdiu bezpečnosti po uvedení na trh na získanie ďalších údajov o bezpečnosti u týchto pacientov.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika v schválených indikáciách ostáva pozitívny za predpokladu, že liečba prvej línie idelalisibom sa použije len u pacientov s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, pre ktorých nie je vhodná žiadna iná liečba a že v informáciách o lieku sa uvedú zmeny na minimalizovanie rizika závažných infekcií. Výbor PRAC usúdil, že tieto opatrenia sa majú aplikovať na použitie idelalisibu v kombinácii s ofatumumabom u pacientov s CLL.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Zydelig (idelalisib),
- výbor PRAC preskúmal predbežné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh o predbežných výsledkoch štúdií GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, z ktorých vyplýva zvýšené riziko úmrtia a závažnej infekcie súvisiacej s idelalisibom. Výbor PRAC preskúmal tiež všetky ďalšie príslušné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh a názory vedeckej poradnej skupiny pre onkológiu,
- výbor PRAC poznamenal, že štúdie -0123, -0124 a -0125 zahŕňali skupiny pacientov a liečebné kombinácie, ktoré sú iné ako v prípade schválených indikácií lieku Zydelig. Výbor PRAC usúdil, že výsledky týchto štúdií majú obmedzený význam pre pomer prínosu a rizika idelalisibu v jeho schválených indikáciách a pre prebiehajúce rozšírenie indikácie v kombinácii s ofatumumabom na liečbu CLL. V rámci prevencie a vzhľadom na to, že k dispozícii sú obmedzené dostupné údaje o liečbe pacientov s CLL s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, ktorí v minulosti neboli liečení, výbor PRAC odporučil, aby sa idelalisib používal len v tejto skupine pacientov, ak pre nich nie je vhodná žiadna iná liečba,
- výbor PRAC poznamenal, že väčšina závažných nežiaducich udalostí hlásených v štúdiách -0123, -0124 a -0125 súvisela s infekciami. Výbor PRAC usúdil, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie známeho rizika infekcie súvisiacej s použitím idelalisibu. Výbor PRAC preto odporučil, aby sa liečba idelalisibom nezačínala u pacientov s preukázanými systémovými infekciami, aby boli pacienti monitorovaní z hľadiska respiračných symptómov a aby sa im

podávala profylaxia na pneumóniu zapríčinenú mikroorganizmom *Pneumocystis jirovecii* počas liečby idelalisibom a po nej. U pacientov s preukázanou predchádzajúcou infekciou sa tiež odporúča pravidelné klinické a laboratórne monitorovanie z hľadiska cytomegalovírusovej infekcie. Odporúča sa sledovať aj počet neutrofilov. V prípade závažnej neutropénie sa má liečba prerušiť a po vyriešení stavu sa môže začať nižšou dávkou.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Zydelig je priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach na vydanie povolení na uvedenie lieku Zydelig na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Výbor CHMP diskutoval o výroku, ktorý mal byť podľa návrhu pridaný do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 4.4, že obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti vysvetľujú, prečo sa má idelalisib používať ako liečba prvej línie len u pacientov s deléciou 17p alebo s mutáciou *TP53*, pre ktorých nie je vhodná žiadna iná liečba. Tento text sa nepovažoval za prospešný, keďže dostatočné informácie týkajúce sa pomeru prínosu a rizika idelalisibu u týchto pacientov sú už uvedené v iných častiach informácií o lieku. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že nie je potrebné uviesť tento výrok v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Celkový záver

Výbor CHMP teda usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Zydelig (idelalisib) ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie lieku Zydelig (idelalisib) na trh.