

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 10 mars 2016, la Commission européenne a été informée d'un risque accru de décès et d'une incidence plus importante d'événements indésirables graves (EIG) chez les sujets recevant l'idélalisib par rapport aux groupes de contrôle dans trois essais cliniques, par le comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité. Les essais ont évalué des combinaisons avec la chimiothérapie et l'immunothérapie qui ne sont pas actuellement autorisées pour Zydelig (idélalisib) ou des combinaisons autorisées de Zydelig et d'immunothérapie, mais chez une population présentant des caractéristiques de maladie plus précoce que l'indication actuellement approuvée. Toutefois, à la lumière des données de sécurité émergentes, la Commission européenne (CE) a considéré que les résultats des essais cliniques et toutes les données de sécurité relatives à l'idélalisib doivent être examinés afin d'évaluer leurs incidences potentielles sur le rapport bénéfice/risque de Zydelig dans les indications approuvées et les modifications pertinentes en cours.

Le 11 mars 2016, la CE a donc lancé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Zydelig (idélalisib) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées. De plus, la Commission européenne a demandé à l'agence de donner son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires destinées à protéger la santé publique.

La recommandation actuelle porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour l'idélalisib. Il convient de noter que les données actuellement à la disposition du PRAC sont très limitées et ne permettent pas à celui-ci de tirer des conclusions définitives. Des mesures provisoires sont donc recommandées - sans préjudice, toutefois, des résultats de l'examen en cours au titre de la procédure prévue par l'article 20.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Zydelig (idélalisib) est un produit autorisé conformément à la procédure centralisée, qui est actuellement indiqué en combinaison avec le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en traitement de première ligne en présence de la délétion 17p ou de la mutation TP53 chez les patients ne pouvant pas subir de chimio-immunothérapie. L'idélalisib est également indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

Le PRAC a pris en considération les nouvelles données de sécurité, très limitées, qui ressortent de trois études (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) désormais achevées, et qui ont évalué l'ajout de l'idélalisib aux traitements standard de première ligne de la LLC et du lymphome non hodgkinien de type indolent /lymphome à petits lymphocytes récidivant. Les résultats provisoires de ces études ont montré qu'il existe un risque accru de décès et d'événements indésirables graves au sein des groupes de traitement idélalisib par rapport au groupe placebo. Le PRAC a noté que dans l'étude -0123, l'idélalisib était administré en combinaison avec la bendamustine et le rituximab (cette combinaison n'étant pas autorisée) et que les patients atteints de LLC n'avaient pas reçu de traitement antérieur, ce qui ne correspond pas à l'indication actuelle en cas de LLC. De même, les études -0124 et -0125 ne sont pas cohérentes avec l'indication en cas de LF, car l'idélalisib était combiné au rituximab ou au rituximab et à la bendamustine, respectivement, qui ne sont pas des combinaisons autorisées.

L'impact des nouveaux résultats en matière de sécurité pour les indications actuellement autorisées et l'extension de l'indication à l'utilisation en cas de LLC en combinaison avec l'ofatumumab ne peut

actuellement être évalué de façon certaine, les données disponibles étant limitées. De plus, une évaluation approfondie est nécessaire afin de déterminer clairement les facteurs ayant entraîné ces taux de décès, et il est trop tôt pour conclure que le risque est le plus élevé au cours des 6 premiers mois. En dépit de ce fait, le PRAC a considéré que les données limitées disponibles justifient la recommandation de mesures provisoires pour s'assurer que les professionnels de santé et les patients connaissent les risques, ainsi que les mesures permettant de réduire ces risques. Le PRAC a donc proposé des mesures de réduction des risques, parmi lesquelles figurent des modifications des informations relatives au produit, ainsi qu'une communication adressée aux professionnels de santé. Les données disponibles étant très limitées, ces mesures sont de nature temporaire et sans préjudice de l'examen en cours au titre de la procédure prévue à l'article 20.

Le PRAC a tenu compte des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le titulaire de l'AMM a suggéré que, dans les études -0123, -0124 et -0125, les lignes de traitement (c.-à-d. un risque accru aux stades précoces de la maladie) et l'administration concomitante de médicaments (tels que la bendamustine) avaient pu accroître le risque d'infection. La cause du risque accru de décès et d'infection grave des patients se trouvant à un stade précoce de la maladie et traités par idéfalisisib n'est pas claire, même s'il est probable qu'il existe une interaction entre le rapport bénéfice/risque chez différentes populations et leur degré de mortalité liée à la maladie. Le PRAC a recommandé une mesure temporaire consistant à ne pas instaurer l'idéalisisib en tant que traitement de première ligne chez les patients LLC présentant la délétion 17p ou la mutation *TP53*. Pour les patients LLC présentant la délétion 17p ou la mutation *TP53*, et qui sont déjà sous idéalisisib en traitement de première ligne, il convient que les cliniciens évaluent attentivement le rapport bénéfice/risque individuel afin de déterminer si le traitement doit être poursuivi. Par ailleurs, si le traitement est poursuivi, de nouvelles mesures de réduction des risques (voir ci-dessous) doivent être mises en œuvre. Ces mesures temporaires pourront être modifiées en fonction des données disponibles, et évaluées dans le cadre de la procédure en cours au titre de l'article 20, les facteurs précis expliquant les différences entre les résultats de sécurité qui ressortent des trois nouvelles études (0123, -0124 et -0125) et ceux observés dans les études à l'appui de l'autorisation initiale de mise sur le marché et de l'extension de l'indication proposée pour l'utilisation dans l'indication de LLC en combinaison avec ofatumumab.

Sur la base des effets inhibiteurs de l'idéalisisib sur la voie PI3K, il est possible que le risque accru d'infection grave observé dans les études 0123, -0124 et -0125 soit pertinent dans les indications autorisées. En outre, les signalements d'événements indésirables après mise sur le marché dans EudraVigilance indiquent que les infections (y compris la septicémie et la pneumocystose) représentent une proportion importante des cas déclarés, y compris les cas mortels. Ainsi, le PRAC a recommandé qu'idéalisisib ne soit pas instauré chez les patients qui présentent des signes d'infection systémique bactérienne, fongique ou virale. D'autres mesures visant à réduire le risque infectieux doivent également être mises en œuvre en pratique clinique, y compris celles utilisées dans les études appuyant la demande d'autorisation initiale de mise sur le marché qui ont eu des résultats favorables. Celles-ci comprennent:

- la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) pour tous les patients et tout au long du traitement;
- la surveillance des signes et symptômes respiratoires tout au long du traitement et le signalement de tout nouveau symptôme respiratoire;
- le dépistage régulier, clinique et en laboratoire, du cytomégalovirus (CMV). Le traitement par idéalisisib doit être arrêté chez les patients qui présentent des signes probants d'infection ou de virémie;

- la surveillance des numérations absolues des neutrophiles (NAN) chez tous les patients, au moins une fois toutes les deux semaines pendant les six premiers mois du traitement par idéfalisisib, et au moins une fois par semaine chez les patients dont la NAN est inférieure à 1 000 par mm³. Un tableau destiné à guider les médecins a été proposé pour la section posologie.

Ces recommandations doivent être contenues dans les informations relatives au produit, et communiquées aux professionnels de santé par le biais d'un courrier spécifique. Ces mesures feront l'objet d'un nouvel examen au cours de la procédure en cours au titre de l'article 20.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a considéré la mesure provisoire au titre de l'article 20, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004 dans le cadre de la procédure prévue par l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance concernant Zydelig (idéfalisisib).
- Le PRAC a évalué les données préliminaires, très limitées, fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à propos des résultats provisoires des études GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 et GS-US-313-0125 qui suggèrent un risque accru de décès et d'infection grave sous idéfalisisib. Le PRAC a aussi pris en considération les données de sécurité clinique disponibles issues d'essais cliniques, soumises en appui de l'autorisation, initiale de mise sur le marché et des extensions de l'indication, ainsi que les données d'EudraVigilance en lien avec le risque global du traitement par idéfalisisib.
- Le PRAC a noté que dans les études -0123, -0124 et -0125, l'idéfalisisib était utilisé dans des conditions différentes de celles qui sont actuellement autorisées, et à des stades plus précoces des maladies concernées. Même si l'impact potentiel de ces nouveaux résultats de sécurité en ce qui concerne les indications actuellement autorisées reste inconnu, le PRAC a recommandé des modifications provisoires des indications de l'idéfalisisib et a estimé que, par précaution, l'idéfalisisib ne doit pas être instauré en tant que traitement de première ligne chez les patients atteints de LLC présentant la délétion 17p ou la mutation *TP53*. Toutefois, le comité a recommandé la poursuite du traitement par l'idéfalisisib chez les patients qui avaient déjà commencé à prendre le médicament en traitement de première ligne sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, et moyennant l'ajout des nouvelles mesures de réduction des risques.
- Le PRAC a observé que la plupart des événements indésirables graves signalés dans les études -0123, -0124 et -0125 étaient liés à des infections. Alors que l'évaluation de cette question se poursuit, le PRAC a recommandé une mesure provisoire consistant à mettre à jour la posologie et les avertissements pour tenir dûment compte du fait que le traitement ne doit pas être instauré chez les patients atteints d'infections systémiques, ces patients devant faire l'objet d'une surveillance des symptômes respiratoires et recevoir une prophylaxie pour la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Il est également nécessaire de réaliser un dépistage régulier, clinique et en laboratoire, du cytomégalovirus. De plus, étant donné le risque accru d'infection, des conseils relatifs à la diminution des doses ou à l'interruption du traitement en cas de neutropénie grave ont également été suggérés.

Au vu des informations ci-dessus, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque de Zydelig reste favorable, sous réserve des modifications provisoires convenues à apporter aux informations relatives au produit et des autres mesures de réduction des risques. Cette recommandation est sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de l'idéalisib.