

**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 la sécurité. Les essais ont évalué des associations de traitement avec la chimiothérapie et l'immunothérapie qui ne sont pas actuellement autorisées pour Zydelig (idélalisib) chez des populations 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 disponibles 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, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Zydelig (idélalisib).

### 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 association 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 intention en présence de la délétion 17p ou de la mutation *TP53* chez des patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. 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 CHMP a récemment adopté un avis positif pour autoriser également l'utilisation de l'idélalisib dans la LLC en association à un autre anticorps monoclonal anti-CD20, l'ofatumumab.

Cet examen a été initié en raison du signalement 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 (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125<sup>1</sup>). Le PRAC a pris en compte les nouvelles données de sécurité provisoires et les données d'efficacité très limitées issues de trois études (-0123, -0124, -0125) qui ont été arrêtées, lesquelles ont évalué l'ajout de l'idélalisib à des traitements standard en première intention dans la LLC et le lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en rechute/le lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes, ainsi que les résultats de tous les autres essais pertinents, y compris ceux qui soutenaient les indications listées ci-dessus. Le PRAC a noté que dans l'étude -0123, l'idélalisib a été administré en association au rituximab et à la bendamustine (une association non autorisée) chez des patients atteints de LLC jamais traités porteurs et non porteurs de la délétion 17p/mutation *TP53*, une population différente de celle indiquée dans l'indication actuelle pour la LLC en première intention. De façon similaire, dans les études -0124 et -0125, l'idélalisib n'était pas utilisé en monothérapie comme cela est actuellement autorisé, mais en association au rituximab ou au rituximab et à la bendamustine,

---

<sup>1</sup> GS-US-312-0123 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association à la bendamustine et au rituximab pour le traitement de la LLC jamais traitée  
GS-US-313-0124 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association au rituximab pour le traitement du LNHi déjà traité  
GS-US-313-0125 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association à la bendamustine et au rituximab pour le traitement du LNHi déjà traité

respectivement. En outre, ces deux études incluaient des patients présentant des caractéristiques de maladie plus précoce que la population pour laquelle l'idélalisib est autorisé.

L'idélalisib est connu pour provoquer très fréquemment des infections et une neutropénie, et ces risques sont mentionnés dans les informations sur le produit. Alors que ces risques étaient considérés comme acceptables en raison de l'effet bénéfique démontré dans les études qui soutenaient l'autorisation de mise sur le marché initiale et plus tard l'extension d'indication, ces trois nouvelles études indiquent que chez les patients atteints de maladie précoce (LLC ou LNHi), les bénéfices ne sont pas supérieurs aux risques (en particulier le risque d'infection grave). Cependant, il n'y avait aucune indication sur le fait que les patients atteints de LLC jamais traités constituent une population présentant un risque accru d'être touchée par des événements indésirables liés à l'idélalisib par rapport aux patients en rechute/réfractaires. Ces résultats soulignent néanmoins l'importance de s'assurer que le risque d'infection grave est minimisé de façon adéquate dans les indications autorisées, conformément aux mesures employées dans des études qui démontraient que le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib était positif. En particulier, une incidence accrue de PJP, impliquant un risque élevé de morbidité et de mortalité, a été observée dans les bras de traitement par idélalisib par rapport aux contrôles dans toutes les études, et semblait être significativement plus faible chez les patients qui recevaient une prophylaxie pour la PJP. Aucune population à faible risque ni de période sans risque n'ont été identifiées et le risque peut persister après la fin du traitement; par conséquent, en tenant compte des lignes directrices actuelles sur la prophylaxie de la PJP et conformément à l'avis des experts consultés pendant l'examen (groupe de conseils scientifiques [SAG]), le PRAC a recommandé que la prophylaxie de la PJP soit administrée à tous les patients tout au long du traitement par idélalisib et prolongée par la suite pendant une durée maximale de 6 mois, selon l'évaluation clinique. Des infections par le CMV ont également été rapportées particulièrement dans les bras de traitement par idélalisib; cependant, dans des études contrôlées où l'idélalisib était administré en association au rituximab ou à l'ofatumumab et non à la bendamustine, le taux rapporté était faible. Cependant, en tenant compte de la gravité de ces événements, et en suivant l'avis du SAG, le PRAC a recommandé que les patients présentant des preuves d'une infection par le CMV précédente doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique régulière, et que les patients présentant une virémie pour le CMV doivent être étroitement surveillés. Si des signes cliniques d'infection par le CMV surviennent, il faut envisager d'interrompre l'idélalisib jusqu'à disparition de l'infection. Si les bénéfices de la reprise de l'idélalisib sont estimés supérieurs aux risques du CMV, il faut envisager d'administrer un traitement préventif pour le CMV. Si le CMV et la PJP sont des risques importants, ils ne représentaient dans les études qu'une proportion relativement faible des infections graves observées; par conséquent, le PRAC a considéré que des mesures plus générales visant à minimiser le risque d'infections graves mises en œuvre dans le cadre de mesures préventives étaient justifiées. En particulier, le PRAC a recommandé que le traitement ne doit pas être démarré chez des patients présentant des preuves d'une infection systémique en cours, que les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes respiratoires tout au long du traitement et qu'il faut leur conseiller de signaler rapidement tout nouveau symptôme respiratoire. La numération globulaire des patients doit également être surveillée au cours des 6 premiers mois, en adaptant la fréquence à la numération absolue des neutrophiles (NAN). En cas de NAN très faible ( $< 500/\text{mm}^3$ ), le traitement doit être interrompu et pourra être repris, à une dose plus faible, une fois le retour à la normale de cette valeur. Ces recommandations doivent être mentionnées dans les informations sur le produit avec une description des événements infectieux et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude visant à évaluer les connaissances des professionnels de santé relatives à ces mesures de minimisation des risques.

La pertinence des résultats de l'étude -0123 est considérée comme limitée en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib dans l'indication pour la LLC autorisée, en raison de la toxicité

ajoutée de la bendamustine. En outre, les données suggèrent que ces résultats reflètent le fait que les bénéfices n'étaient pas supérieurs à la toxicité connue du traitement en raison du bon pronostic et donc de la faible mortalité liée à la maladie de patients atteints de LLC jamais traités. Cependant, le pronostic pour les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* étant mauvais, l'extrapolation des résultats positifs, observés chez des patients en rechute/réfractaires présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* qui soutenaient l'autorisation initiale de l'indication chez des patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée, n'est pas remise en cause. Néanmoins, au vu des données disponibles limitées dans ce sous-groupe et en tenant compte de la disponibilité d'autres options pour le traitement de première intention des patients atteints de LLC, le PRAC était d'avis qu'à titre de précaution, l'idélalisib ne doit être utilisé chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* que s'ils ne sont pas éligibles à d'autres traitements. Le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib en association au rituximab dans le traitement du LLC chez des patients en rechute/réfractaires jamais traités est donc considéré comme toujours positif à condition que les mesures de minimisation des risques soient appliquées. La formulation de l'indication dans le traitement de première intention du LLC doit être modifiée afin de mentionner la recommandation ci-dessus et il doit être précisé que ceci est lié au caractère limité des données disponibles dans ce contexte.

Pour les mêmes raisons, la pertinence des résultats de l'étude -0123 est considérée comme limitée pour le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib en association à l'ofatumumab chez les mêmes types de patients atteints de LLC. Le PRAC a conclu que les mêmes mesures de minimisation des risques doivent être appliquées. En suivant le même principe de précaution, au vu des données disponibles limitées chez des patients présentant la délétion 17p ou la mutation *TP53* jamais traités, il a aussi été considéré que l'idélalisib en association à l'ofatumumab ne doit être utilisé en première intention que chez des patients atteints de LLC porteurs de la délétion 17p ou de la mutation *TP53* qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

Les résultats défavorables des études -0124 et -0125 reflètent la toxicité liée au traitement utilisé supplémentaire, qui est différente de celle observée avec l'utilisation autorisée en monothérapie. Les caractéristiques des patients dans ces études sont compatibles avec un bon pronostic, y compris une progression lente de la maladie, révélant ainsi une toxicité de l'idélalisib, comme dans l'étude -0123. Par conséquent, alors que la pertinence de ces résultats est également limitée pour l'utilisation autorisée chez des patients réfractaires à deux lignes précédentes pour le traitement du lymphome folliculaire, où l'idélalisib a démontré son efficacité et lorsqu'aucune autre option de traitement efficace n'existe, ils soulignent l'importance de minimiser le risque d'infection grave. Le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque dans cette indication restait positif à condition que les mesures de minimisation des risques soient mises en œuvre. En outre, étant donné qu'aucune étude contrôlée n'a été menée dans cette indication, au vu de l'importance du risque d'infection grave, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude de sécurité après commercialisation afin de recueillir des données de sécurité supplémentaires chez ces patients.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque dans les indications autorisées restait positif, à condition que le traitement de première intention avec l'idélalisib soit utilisé uniquement chez des patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* qui ne sont éligibles à aucun autre traitement et que les modifications soient mises en œuvre dans les informations sur le produit afin de minimiser le risque d'infection grave. Le PRAC a considéré que ces mesures doivent être appliquées pour l'utilisation de l'idélalisib en association à l'ofatumumab chez des patients atteints de LLC.

#### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour Zydelig (idélalisib);
- le PRAC a évalué les données préliminaires 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 suggéraient un risque accru de décès et d'infection grave sous idélalisib; le PRAC a également examiné toutes les autres données pertinentes présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les avis émis par le groupe de conseils scientifiques en matière d'oncologie;
- le PRAC a observé que les études -0123, -0124 et -0125 impliquaient des groupes de patients et des associations de traitement différents de ceux des indications autorisées pour Zydelig; le PRAC a considéré que les résultats de ces études sont d'une pertinence limitée pour le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib dans ses indications autorisées et l'extension en cours de l'indication en association à l'ofatumumab pour le traitement de la LLC. Néanmoins, à titre de précaution et étant donné que des données limitées sont disponibles concernant les patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* jamais traités, le PRAC a recommandé que l'idélalisib ne soit utilisé dans ce groupe de patients que s'ils ne sont éligibles à aucun autre traitement;
- le PRAC a observé que la plupart des événements indésirables graves signalés dans les études -0123, -0124 et -0125 étaient liés à des infections; le PRAC a considéré que des mesures de minimisation supplémentaires du risque connu d'infection lié à l'utilisation de l'idélalisib étaient nécessaires. À cet effet, le PRAC a recommandé que le traitement par idélalisib ne doit pas être instauré chez des patients présentant des preuves d'infections systémiques, que les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels symptômes respiratoires et qu'ils doivent recevoir de la prophylaxie pour la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* tout au long du traitement par idélalisib et après celui-ci. Une surveillance clinique et biologique régulière visant à détecter une infection par le cytomégalovirus est également recommandée chez les patients présentant des preuves d'une infection précédente. En outre, une surveillance de la numération des neutrophiles est recommandée. En cas de neutropénie grave, le traitement doit être interrompu et pourra être recommencé à une dose plus faible jusqu'au retour à la normale des valeurs.

Au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Zydelig est favorable à condition d'inclure des modifications dans les informations sur le produit, comme décrit ci-dessus.

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

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

#### ***Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC***

Le CHMP a discuté de la proposition d'ajouter dans la rubrique 4.4 du RCP un avis mentionnant que le caractère limité des données d'efficacité et de sécurité explique pourquoi l'idélalisib doit être utilisé comme traitement de première intention uniquement chez des patients présentant la délétion 17p ou la mutation *TP53* qui ne sont éligibles à aucun autre traitement. Il a été considéré que ce texte n'avait

pas de valeur contributive étant donné que des informations adéquates sur le rapport bénéfice/risque de l'idélalisib chez ces patients sont déjà incluses dans d'autres rubriques des informations sur le produit. Le CHMP a donc conclu qu'il n'est pas nécessaire d'inclure cette mention dans le RCP.

### ***Conclusions générales***

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Zydelig (idélalisib) reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Zydelig (idélalisib).