

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), oppure una combinazione autorizzata di Zydelig e immunoterapia in una popolazione 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 la CE ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di Zydelig (idelalisib) e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti. Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'agenzia di formulare un parere riguardo la necessità di implementare misure provvisorie per proteggere la salute pubblica.

L'attuale raccomandazione riguarda soltanto le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per idelalisib. È importante sottolineare che i dati attualmente in possesso del PRAC sono molto scarsi e non consentono al PRAC di formulare conclusioni definitive. Pertanto, sono state raccomandate delle misure provvisorie, senza che queste pregiudichino il risultato della procedura di revisione in corso ai sensi dell'articolo 20.

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 una 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 PRAC ha preso in considerazione i nuovi dati sulla sicurezza, che sono estremamente scarsi, derivanti da tre studi (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) ora conclusi, i quali hanno valutato l'aggiunta di idelalisib alle terapie standard di prima linea della LLC e del linfoma non Hodgkin indolente (LNHi) recidivante/linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL). I risultati provvisori di tali studi hanno mostrato un maggiore rischio di morte ed eventi avversi gravi nei bracci di trattamento con idelalisib rispetto al placebo. Il PRAC ha osservato che, nello studio -0123, idelalisib era stato somministrato in combinazione con bendamustina e rituximab (che non è una combinazione autorizzata) e che i pazienti con LLC non avevano in precedenza ricevuto alcun trattamento, il che non è in linea con l'indicazione corrente per la LLC. In maniera analoga, gli studi -0124 e -0125 non sono in linea con l'indicazione di FL perché idelalisib è stato combinato rispettivamente con rituximab oppure con rituximab e bendamustina, le quali non sono combinazioni autorizzate.

L'impatto dei nuovi risultati relativi alla sicurezza nelle indicazioni attualmente approvate e l'estensione dell'indicazione per l'uso nella LLC in combinazione con ofatumumab non possono essere valutati con certezza al momento a causa degli scarsi dati disponibili. Inoltre, è necessario condurre una valutazione approfondita per stabilire i fattori che hanno innalzato i tassi di mortalità ed è troppo

presto per concludere che il rischio sia evidente soprattutto nei primi 6 mesi. Nonostante ciò, il PRAC ha ritenuto che gli scarsi dati disponibili giustificassero la raccomandazione di adottare misure temporanee per garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano consapevoli dei rischi e delle misure idonee a mitigare tali rischi. Il PRAC ha quindi proposto alcune attività di minimizzazione del rischio, incluse le modifiche alle informazioni sul prodotto e una comunicazione agli operatori sanitari. Poiché sono disponibili dati molto scarsi, tali misure sono solo temporanee e non pregiudicano la revisione in corso ai sensi dell'articolo 20.

Il PRAC ha preso in considerazione i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha suggerito che, negli studi -0123, -0124 e -0125, le linee di terapia (cioè il maggiore rischio negli stadi iniziali della malattia) e la somministrazione concomitante di farmaci (come bendamustina) potrebbero avere aumentato il rischio di infezione. Il motivo per il quale i pazienti nelle fasi iniziali della malattia potrebbero essere a maggiore rischio di decesso e infezione grave con idelalisib non è chiaro, sebbene è probabile che vi sia un'interazione tra il rapporto beneficio/rischio in diverse popolazioni e il relativo livello di mortalità associata alla malattia. Come misura temporanea, il PRAC ha raccomandato che idelalisib non venga avviato come trattamento di prima linea in pazienti con LLC e delezione 17p o mutazione *TP53*. Per i pazienti con LLC e delezione 17p o mutazione *TP53* che già seguono la terapia di prima linea con idelalisib, i medici devono valutare con attenzione il rapporto beneficio/rischio individuale e decidere se proseguire o meno il trattamento. Inoltre, se si prosegue il trattamento, devono essere implementate nuove misure di minimizzazione del rischio (vedere sotto). Tali misure temporanee potrebbero essere riviste alla luce dei dati che si renderanno via via disponibili e che saranno valutati nella procedura in corso ai sensi dell'articolo 20, per individuare con precisione i fattori responsabili delle differenze negli esiti di sicurezza tra i tre nuovi studi (0123, -0124 e -0125) e quelli osservati negli studi a supporto dell'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio e della proposta estensione dell'indicazione per l'uso nella LLC in combinazione con ofatumumab.

Sulla base degli effetti inibitori di idelalisib sulla via PI3K, è probabile che il maggiore rischio di infezione grave osservato negli studi -0123, -0124 e -0125 possa essere rilevante per le indicazioni autorizzate. Inoltre, le segnalazioni di eventi avversi post-immissione in commercio in EudraVigilance indicano che le infezioni (inclusa sepsi e pneumocistosi) costituiscono una notevole percentuale di casi riportati, inclusi casi letali. Pertanto il PRAC ha raccomandato che il trattamento con idelalisib non venga avviato in pazienti con evidenze di infezione sistemica di natura batterica, micotica o virale in corso. Ulteriori misure per ridurre il rischio di infezione devono essere implementate anche nella pratica clinica, incluse quelle usate negli studi a supporto della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio che hanno ottenuto risultati favorevoli. Queste comprendono:

- profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) per tutti i pazienti nel corso di tutto il trattamento;
- monitoraggio di segni e sintomi respiratori lungo tutto il trattamento e segnalazione di nuovi sintomi respiratori;
- screening clinico e di laboratorio regolare per l'infezione da citomegalovirus (CMV). Il trattamento con idelalisib deve essere interrotto nei pazienti con evidenza di infezione o viremia;
- monitoraggio della conta assoluta dei neutrofili (CAN) in tutti i pazienti almeno ogni due settimane per i primi sei mesi di trattamento con idelalisib e almeno settimanalmente nei pazienti con una CAN inferiore a 1.000 per mm³. È stata proposta una tabella di orientamento per i medici nella sezione posologia.

Queste raccomandazioni dovrebbero essere riportate nelle informazioni sul prodotto e comunicate agli operatori sanitari attraverso una specifica lettera. Tali misure saranno ulteriormente esaminate nell'ambito della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che,

- il PRAC ha preso in considerazione la misura temporanea secondo l'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 nell'ambito della procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Zydelig (idelalisib);
- il PRAC ha esaminato gli scarsi 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 i dati sulla sicurezza disponibili derivanti dalle sperimentazioni cliniche e inviati a supporto dell'iniziale autorizzazione all'immissione in commercio e dell'estensione dell'indicazione, nonché i dati Eudragilance, in relazione al rischio complessivo del trattamento con idelalisib;
- il PRAC ha osservato che l'uso di idelalisib negli studi -0123, -0124 e -0125 era condotto in condizioni diverse rispetto a quelle attualmente autorizzate e in stadi anteriori della malattia. Sebbene il potenziale impatto di questi nuovi risultati sulla sicurezza nelle indicazioni attualmente autorizzate sia ancora sconosciuto, il PRAC ha raccomandato di apportare modifiche temporanee alle indicazioni di idelalisib e ha raccomandato che, come misura precauzionale, idelalisib non debba essere avviato come trattamento di prima linea in pazienti con LLC e delezione 17p o mutazione *TP53*. Tuttavia, il comitato ha raccomandato che idelalisib possa essere usato per continuare il trattamento in quei pazienti che avevano già iniziato il farmaco come trattamento di prima linea in base alla valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio e con l'aggiunta di nuove attività di minimizzazione del rischio;
- il PRAC ha ritenuto che la maggior parte degli eventi avversi gravi riportati negli studi 0123, -0124 e -0125 fossero associati alle infezioni. Sebbene la questione sia in fase di ulteriore verifica, il PRAC ha raccomandato come misura temporanea un aggiornamento della posologia e delle avvertenze per prendere in debita considerazione il fatto che il trattamento non deve essere avviato in pazienti con infezioni sistemiche e che i pazienti devono essere monitorati per i sintomi respiratori e devono ricevere la profilassi per la polmonite da *pneumocystis jirovecii*. È necessario effettuare anche uno screening clinico e di laboratorio regolare per il citomegalovirus. Inoltre, dato il maggior rischio di infezione, è stata anche proposta una raccomandazione sulla riduzione della dose o l'interruzione del trattamento in caso di neutropenia grave.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole per Zydelig, fatte salve le modifiche temporanee concordate alle informazioni sul prodotto e le altre attività di minimizzazione del rischio. La presente raccomandazione non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

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