

ANEXA IV

Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 10 martie 2016, Grupul independent de monitorizare a datelor privind siguranța a informat Comisia Europeană că, în trei studii clinice, s-a observat o creștere a riscului de deces și o incidență crescută a evenimentelor adverse grave (EAG) în rândul pacienților cărora li se administrează idelalisib în comparație cu grupurile de control. Studiile au evaluat asocieri între chimioterapie și imunoterapie, care nu sunt autorizate în prezent pentru Zydelig (idelalisib), sau asocieri autorizate între Zydelig și imunoterapie, însă la o populație care prezenta simptome mai timpurii ale bolii decât cele ale indicației autorizate în prezent. Totuși, având în vedere noile date privind siguranța, Comisia Europeană (CE) a considerat că trebuie reanalizate rezultatele obținute din studiile clinice și toate datele disponibile privind siguranța în legătură cu idelalisib, pentru a se evalua impactul potențial al acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru Zydelig în cadrul indicațiilor aprobate și al modificărilor relevante în curs de aprobare.

Prin urmare, la 11 martie 2016 CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Zydelig (idelalisib) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate. În plus, Comisia Europeană a solicitat Agenției să emită un aviz cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru protejarea sănătății publice.

Prezenta recomandare se referă numai la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru idelalisib. Trebuie menționat faptul că datele pe care PRAC le deține în prezent sunt foarte limitate și nu permit formularea unor concluzii clare. Prin urmare, sunt recomandate măsuri provizorii, dar acestea nu aduc atingere rezultatului procedurii de reevaluare aflate în curs în temeiul articolului 20.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Zydelig (idelalisib) este un produs autorizat prin procedura centralizată și în prezent este indicat în asociere cu rituximab pentru tratarea pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC), cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior sau ca tratament de primă linie la pacienții care prezintă deleție 17p sau mutație TP53 și care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie. De asemenea, idelalisibul este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament.

PRAC a analizat noile date privind siguranța, care sunt foarte limitate, din trei studii (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) finalizate în prezent și care au evaluat adăugarea idelalisibului la tratamentele standard de primă linie pentru LLC și pentru limfomul non-Hodgkin indolent (iNHL) recidivant/limfomul cu limfocite mici (LLM). Rezultatele intermediare ale acestor studii au demonstrat o creștere a riscului de deces și de evenimente adverse grave în grupurile tratate cu idelalisib comparativ cu placebo. PRAC a remarcat că, în studiul -0123, idelalisibul a fost administrat în asociere cu bendamustină și cu rituximab (aceasta nefiind o asociere autorizată), iar pacienții cu LLC nu fuseseră tratați anterior, ceea ce nu este în concordanță cu indicația actuală pentru LLC. În mod asemănător, studiile -0124 și -0125 nu respectă indicația pentru LF, deoarece idelalisibul a fost asociat cu rituximab sau cu rituximab și bendamustină, acestea nefiind asocieri autorizate.

Având în vedere datele disponibile limitate, nu poate fi evaluat cu precizie în acest moment impactul noilor rezultate privind siguranța în indicațiile autorizate în prezent și în indicațiile extinse pentru utilizarea în LLC în asociere cu ofatumumab. În plus, este necesară o evaluare aprofundată pentru a se stabili cu certitudine factorii care este posibil să fi determinat ratele mortalității și este prea devreme pentru a concluziona că riscul cel mai evident se manifestă în primele 6 luni. În pofida acestui fapt, PRAC a considerat că datele limitate disponibile justifică recomandarea unor măsuri temporare, prin

care să se asigure informarea personalului medical și a pacienților cu privire la riscurile existente și la măsurile de reducere a acestora. Prin urmare, PRAC a propus măsuri de reducere la minimum a riscurilor, printre care modificări ale informațiilor referitoare la produs și o comunicare către profesioniștii din domeniul sănătății. Deoarece sunt disponibile doar date foarte limitate, aceste măsuri au doar un caracter temporar și nu aduc atingere procedurii de reevaluare aflate în curs în temeiul articolului 20.

PRAC a luat în considerare datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață. Titularul autorizației de introducere pe piață a sugerat că este posibil ca riscul de infecție să fi crescut în cadrul studiilor -0123, -0124 și -0125 din cauza schemelor de tratament (risc crescut în stadiile mai timpurii ale bolii) și a administrării concomitente a altor medicamente (cum ar fi bendamustina). Nu este clar motivul pentru care riscul de deces și de infecție gravă în asociere cu idelalisib este mai mare la pacienții aflați în stadiile timpurii ale bolii, cu toate că este probabil să existe o interacțiune între raportul beneficiu-risc pe care îl prezintă diferitele populații și nivelul lor de mortalitate legată de boală. Ca măsură temporară, PRAC a recomandat ca tratamentul cu idelalisib să nu fie inițiat ca primă linie de tratament la pacienții cu LLC care prezintă deleție 17p sau mutație *TP53*. Pentru pacienții cu LLC care prezintă deleție 17p sau mutație *TP53* aflați deja sub tratament cu idelalisib ca terapie de primă linie, clinicienii trebuie să analizeze cu atenție raportul beneficiu-risc individual și să hotărască dacă vor continua tratamentul. Ulterior, în cazul în care se continuă terapia, trebuie aplicate noi măsuri de reducere la minimum a riscurilor (a se vedea mai jos). Aceste măsuri temporare pot fi revizuite în funcție de datele care vor deveni disponibile și care vor fi evaluate în cadrul procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20, în calitate de factori precisi răspunzători pentru diferențele constatate între rezultatele privind siguranța din cele trei studii noi (-0123, -0124 și -0125) și cele observate în studiile pe care s-au bazat autorizația inițială de introducere pe piață și propunerea de extindere a indicației pentru utilizarea în LLC în asociere cu ofatumumab.

Având în vedere efectele inhibitorii ale idelalisibului asupra căii PI3K, este posibil ca riscul crescut de infecție gravă observat în studiile -0123, -0124 și -0125 să fie relevant pentru indicațiile autorizate. De asemenea, raportările de evenimente adverse ulterioare introducerii pe piață din EudraVigilance indică faptul că o mare parte din cazurile raportate, inclusiv cazuri letale, au fost cauzate de infecții (inclusiv sepsis și pneumocistoză). Prin urmare, PRAC a recomandat ca tratamentul cu idelalisib să nu fie inițiat la pacienții care prezintă orice semne de infecție sistemică bacteriană, fungică sau virală în evoluție. De asemenea, trebuie incluse și în practica clinică măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv cele utilizate în studiile de susținere a cererii inițiale de introducere pe piață, care au avut rezultate favorabile. Printre acestea se numără:

- profilaxia pentru pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (PJP) la toți pacienții, pe întreaga durată a tratamentului;
- monitorizarea semnelor și a simptomelor respiratorii pe întreaga durată a tratamentului și raportarea noilor simptome respiratorii;
- screeningul clinic și de laborator regulat pentru infecția cu citomegalovirus (CMV). Tratamentul cu idelalisib trebuie întrerupt la pacienții cu semne de infecție sau de viremie;
- monitorizarea numărului absolut de neutrofile (NAN) la toți pacienții, cel puțin o dată la două săptămâni în cursul primelor șase luni de tratament cu idelalisib și cel puțin o dată pe săptămână cât timp pacienții au NAN mai mic de 1 000 pe mm³. Pentru punctul „Doze” a fost propus un tabel care să servească drept ghid pentru medici.

Aceste recomandări trebuie să fie incluse în informațiile referitoare la produs și să fie comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul unei scrisori redactate în acest scop. Aceste măsuri vor continua să fie evaluate ca parte a procedurii în curs realizate în temeiul articolului 20.

Motivale recomandării PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat măsurile provizorii care trebuie luate în temeiul articolului 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în cadrul procedurii inițiate conform articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 în baza datelor legate de farmacovigilență pentru Zydelig (idelalisib).
- PRAC a evaluat datele preliminare, foarte limitate, prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață privind rezultatele intermediare ale studiilor GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 și GS-US-313-0125, care au sugerat o creștere a riscului de deces și de infecție gravă în asociere cu idelalisib. De asemenea, PRAC a analizat datele de siguranță disponibile obținute din studiile clinice prezentate în susținerea autorizației inițiale de introducere pe piață și a extinderii indicațiilor, precum și datele din Eudravigilance în legătură cu riscul general al tratamentului cu idelalisib.
- PRAC a remarcat faptul că, în cadrul studiilor -0123, -0124 și -0125, idelalisib a fost utilizat pentru afecțiuni diferite de cele autorizate în prezent și în stadii mai timpurii ale bolilor. Cu toate că în acest moment nu se cunoaște impactul potențial al acestor noi rezultate privind siguranța în cadrul indicațiilor autorizate în prezent, PRAC a recomandat modificări provizorii ale indicațiilor pentru idelalisib și a considerat, ca măsură de precauție, că tratamentul cu idelalisib nu trebuie inițiat ca primă linie de tratament la pacienții cu LLC care prezintă deleția 17p sau mutația *TP53*. Totuși, Comitetul a admis posibilitatea utilizării idelalisibului pentru continuarea tratamentului la acei pacienți la care utilizarea acestuia a fost deja inițiată ca primă linie de tratament, în funcție de evaluarea raportului beneficiu-risc individual și cu adăugarea unor măsuri noi de reducere la minimum a riscului.
- PRAC a remarcat că majoritatea evenimentelor adverse grave raportate în studiile -0123, -0124 și -0125 erau legate de infecții. Cât timp problema este analizată mai aprofundat, PRAC a recomandat ca măsură provizorie o actualizare a dozelor și a avertismentelor pentru a se ține cont în mod corespunzător de faptul că tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții sistemice, că pacienții trebuie monitorizați pentru simptome respiratorii și că trebuie să li se administreze tratament profilactic împotriva pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii*. De asemenea, trebuie realizat screeningul clinic și de laborator regulat pentru infecția cu citomegalovirus. În plus, datorită riscului mai mare de infecții, s-a propus și o recomandare de reducere a dozei sau de întrerupere a tratamentului în cazul neutropeniei severe.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Zydelig rămâne favorabil, sub rezerva efectuării modificărilor provizorii aprobate în informațiile referitoare la produs și a luării altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor. Această recomandare nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de introducere pe piață pentru idelalisib.