

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 10. marts 2016 blev Europa-Kommissionen informeret om, at det uafhængige datasikkerhedsovervågningsudvalg i tre kliniske forsøg har observeret en øget risiko for død og en højere forekomst af alvorlige, uønskede hændelser (SAE'er) blandt idelalisib-behandlede patienter sammenholdt med kontrolgrupper. Forsøgene undersøgte kombinationer af kemoterapi og immunterapi, der endnu ikke er godkendt for Zydelig (idelalisib), samt en godkendt kombination af Zydelig og immunoterapi, men i en population med tidlige sygdomskendetegn, som ikke er omfattet af den aktuelt godkendte indikation. I lyset af de fremkomne sikkerhedsdata vurderede Europa-Kommissionen imidlertid, at fundene fra de kliniske forsøg og alle tilgængelige sikkerhedsdata vedrørende idelalisib skulle gennemgås for at vurdere deres eventuelle betydning for benefit/risk-forholdet for Zydelig i de godkendte indikationer og igangværende variationsprocedurer.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 11. marts 2016 en procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 20, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Zydelig (idelalisib) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden.

Den aktuelle anbefaling angår kun de midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet vedrørende idelalisib. Det skal bemærkes, at de data, som PRAC aktuelt råder over, er meget begrænsede og ikke gør det muligt for PRAC at fremsætte endelige konklusioner. Derfor anbefales det at iværksætte foreløbige foranstaltninger, idet der dog tages forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgangsprocedure i henhold til artikel 20, jf. ovenfor.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Zydelig (idelalisib) er et centralt godkendt produkt og er angives aktuelt i kombination med rituximab til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som har fået mindst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved tilstedeværelse af 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos patienter, der ikke er egnede til kemo-immunbehandling. Idelalisib er også angivet som monoterapi til behandling af voksne patienter med follikulært lymfom (FL), som er refraktært til tidligere behandlingsvalg.

PRAC har taget højde for de meget begrænsede nye sikkerhedsdata fra tre nu afsluttede undersøgelser (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 og GS-US-313-0125), som vurderede tilføjelsen af idelalisib til standardterapierne ved førstelinjebehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og recidiveret indolent non-Hodgkin-lymfom/småcellet lymfatisk lymfom (SLL). Foreløbige resultater af disse undersøgelser har vist en øget risiko for død og alvorlige, uønskede hændelser i de behandlingsgrupper, der fik idelalisib, sammenholdt med placebo. Med hensyn til undersøgelse -0123 bemærker PRAC, at idelalisib blev administreret i kombination med bendamustin og rituximab (hvilket ikke er en godkendt kombination), og CLL-patienterne havde ikke tidligere været behandlet, hvilket ikke er i overensstemmelse med den nuværende CLL-indikation. Tilsvarende er undersøgelserne -0124 og -0125 heller ikke i overensstemmelse med FL-indikationen, idet idelalisib blev kombineret med henholdsvis rituximab eller rituximab og bendamustin, hvilket ikke er godkendte kombinationer.

Betydningen af de nye sikkerhedsfund i de aktuelt godkendte indikationer og udvidelsen af indikationen til brug ved CLL i kombination med ofatumumab kan ikke vurderes endegyldigt på nuværende tidspunkt på grund af de begrænsede data, der er til rådighed. Det er desuden nødvendigt at gennemføre grundige vurderinger for at fastslå, hvilke faktorer der kan have udløst de dødelige udfald, og det er for tidligt at konkludere, om risikoen er størst i de første 6 måneder. Ikke desto

mindre vurderede PRAC, at de begrænsede tilgængelige data berettigede anbefalingen om midlertidige foranstaltninger, så det kan sikres, at patienter og sundhedspersoner er opmærksomme på disse risici og på, hvad de skal gøre for at opveje dem. PRAC foreslog derfor risikominimerende foranstaltninger, herunder ændringer i produktinformationen og en meddelelse til sundhedspersoner. Eftersom der kun er meget sparsomme oplysninger til rådighed, bør disse foranstaltninger kun indføres på midlertidig basis og med forbehold for den igangværende artikel 20-procedure.

PRAC har vurderet de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen mener, at der i undersøgelserne -0123, -0124 og -0125 (dvs. øget risiko i de tidlige sygdomsstadier) kan være en øget risiko for infektion ved samtidig behandling med forsøgslægemidlet og anden medicin (f.eks. bendamustin). Grunden til, at patienter i de tidlige sygdomsstadier kan have en øget risiko for død og alvorlig infektion med idelalisib, er ikke klarlagt, men sandsynligvis er der en forbindelse mellem benefit/risk-forholdet i forskellige populationer og deres niveau af sygdomsrelateret mortalitet. Som midlertidig forholdsregel anbefalede PRAC, at idelalisib ikke bør anvendes som førstelinjebehandling hos CLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation. For så vidt angår de CLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, som allerede er i behandling med idelalisib som førstelinjevalg, bør lægerne omhyggeligt overveje benefit/risk-forholdet for den enkelte patient og beslutte, om behandlingen skal fortsætte. Hvis dette beslutes, bør der gennemføres nye risikominimerende foranstaltninger (se nedenfor). Disse midlertidige foranstaltninger kan ændres under hensyntagen til de data, der bliver tilgængelige, og som vil blive vurderet i den igangværende artikel 20-procedure som de præcise faktorer for forskellene i sikkerhedsresultater mellem de tre nye undersøgelser (-0123, -0124 og -125) og dem, der er observeret i de undersøgelser, der understøttede den oprindelige markedsføringstilladelse og ansøgningen om udvidelse af indikationen til brug ved CLL i kombination med ofatumumab.

I betragtning af idelalisibs hæmmende virkning på PI3K-metaboliseringsvejen er det muligt, at den øgede risiko for alvorlig infektion, der er set i undersøgelserne -0123, -0124 og -0125, kan være relevant for de godkendte indikationer. Desuden indikerer indberetninger af bivirkninger til EudraVigilance efter markedsføringen, at infektioner (herunder sepsis og pneumocystis) udgør en stor del af de indberettede tilfælde, herunder tilfælde med dødeligt udfald. PRAC anbefalede derfor, at idelalisib-behandling ikke bør påbegyndes hos patienter med tegn på eksisterende systemisk bakterie-, svampe- eller virusinfektion. Der bør også gennemføres yderligere foranstaltninger til at minimere risikoen for infektion i klinisk praksis, herunder foranstaltninger, der blev anvendt i de undersøgelser, der understøttede den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, og som havde positive resultater. Disse omfatter:

- profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-lungebetændelse (PJP) til alle patienter i hele behandlingsforløbet
- overvågning af åndedrætsbesvær og lignende symptomer i hele behandlingsforløbet og indberetning af nye åndedrætssymptomer
- regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig screening for cytomegalovirus (CMV)-infektion. Behandling med idelalisib bør seponeres hos patienter med tegn på infektion eller viræmi
- overvågning af det absolutte neutrofiltal (ANC) hos alle patienter som minimum hver anden uge i de første seks måneder af behandlingen med idelalisib og mindst én gang om ugen hos patienter med et ANC på under 1 000 pr. mm³. Introduktion af en vejledende tabel til læger i administrationsafsnittet er blevet foreslået.

Disse anbefalinger bør medtages i produktinformationen og kommunikeres til sundhedspersoner i et særskilt brev. Foranstaltningerne vil blive yderligere gennemgået som led i den igangværende artikel 20-procedure.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

PRAC fremsatte sin anbefaling ud fra følgende:

- PRAC har taget højde for den midlertidige foranstaltning i henhold til artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 inden for rammerne af artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, for så vidt angår data fra bivirkningsovervågning af Zydelig (idelalisib).
- PRAC har gennemgået de meget sparsomme og foreløbige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt vedrørende de midlertidige resultater af forsøgene GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 og GS-US-313-0125, der peger på en øget risiko for død og alvorlig infektion ved behandling med idelalisib. PRAC har også gennemgået de tilgængelige sikkerhedsdata fra kliniske forsøg, der blev indsendt som understøttende dokumentation for den oprindelige markedsføringstilladelse og udvidelsen af indikationen, samt data fra EudraVigilance i forhold til den samlede risiko ved behandling med idelalisib.
- PRAC bemærker, at brugen af idelalisib i forsøgene -0123, -0124 og -0125 skete under andre betingelser end dem, som aktuelt er godkendt, og på tidlige stadier af sygdommene. Selvom den mulige indvirkning af disse nye sikkerhedsresultater på de aktuelt godkendte indikationer endnu ikke kendes, anbefalede PRAC en række midlertidige ændringer af indikationen for idelalisib, herunder at idelalisib-behandling af sikkerhedsmæssige årsager ikke bør påbegyndes som førstelinjebehandling hos CLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation. Udvalget anbefalede imidlertid, at behandlingen med idelalisib kan fortsættes hos de patienter, som allerede er begyndt at tage lægemidlet som førstelinjebehandling, efter en vurdering af benefit/risk-forholdet for den enkelte patient og med tilføjelse af nye risikominimerende foranstaltninger.
- PRAC bemærkede, at størstedelen af indberetningerne om alvorlige, uønskede bivirkninger i forsøgene -0123, -124 og -0125 er relateret til infektioner. Mens sagen undersøges nærmere, anbefaler PRAC, at der som midlertidig sikkerhedsforanstaltning gennemføres en opdatering af administrationsoplysningerne og advarslerne for at gøre lægerne opmærksomme på, at behandling ikke bør påbegyndes hos patienter med systemiske infektioner, at patienterne bør overvåges for symptomer på åndedrætsbesvær, og at de bør gives profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-lungebetændelse. Regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig screening for cytomegalovirus bør også gennemføres. Derudover tilrådes det i lyset af den højere risiko for infektion også at reducere dosis eller seponere behandling i tilfælde af svær neutropeni.

På grundlag af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Zydelig fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede midlertidige ændringer indføres i produktinformationen, og at der træffes yderligere risikominimerende foranstaltninger. Anbefalingen er med forbehold for de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for idelalisib ændres.