

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 10. marts 2016 blev Europa-Kommissionen underrettet om, at det uafhængige datasikkerhedsovervågningsudvalg i tre kliniske undersøgelser havde konstateret risiko for større dødelighed og større forekomst af alvorlige bivirkninger hos de personer, der fik idelalisib, end i kontrolgrupperne. I undersøgelserne vurderedes kombinationer med kemoterapi og immunterapi, som på nuværende tidspunkt ikke er godkendt for Zydelig (idelalisib), hos populationer med karakteristika svarende til sygdom på et tidligere stadie end den aktuelt godkendte indikation. På baggrund af de nye sikkerhedsdata fandt Europa-Kommissionen imidlertid, at resultaterne i de kliniske undersøgelser og alle foreliggende sikkerhedsdata vedrørende idelalisib bør gennemgås for at vurdere deres potentielle betydning for benefit/risk-forholdet for Zydelig ved de godkendte indikationer og i de relevante igangværende ændringsansøgninger.

Den 11. marts 2016 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Zydelig (idelalisib) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Zydelig (idelalisib) er godkendt ved den centrale procedure og er for øjeblikket indiceret, i kombination med rituximab, til at behandle voksne, der har kronisk lymfocytær leukæmi (CLL), og som har fået mindst én tidligere behandling, eller som førstevalgsbehandling af patienter, der har 17p-deletion eller *TP53*-mutation, og som er uegnede til kemo-immunterapi. Idelalisib er desuden indiceret som monoterapi hos voksne med follikulært lymfom (FL), der ikke har responderet på to tidligere behandlingstyper. CHMP vedtog for nylig en positiv udtalelse om også at godkende brugen af idelalisib ved CLL i kombination med et andet monoklonalt anti-CD20-antistof, ofatumumab.

Denne gennemgang blev indledt på grund af indberetninger om risikoen for større dødelighed og større forekomst af alvorlige bivirkninger hos personer, der får idelalisib, end i kontrolgrupperne, i tre kliniske undersøgelser (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC gennemgik de nye foreløbige sikkerhedsdata og meget begrænsede data om virkning fra de tre afsluttede undersøgelser (-0123, -0124, -0125) for at vurdere idelalisib som supplement til førstevalgs-standardbehandlingerne af CLL og recidiverende indolent non-Hodgkin lymfom (iNHL)/småcellet lymfocytært lymfom (SLL) samt resultaterne af alle andre relevante undersøgelser, herunder dem, der understøttede ovennævnte indikationer. PRAC bemærkede, at idelalisib i undersøgelse -0123 blev administreret i kombination med rituximab og bendamustin (en ikke godkendt kombination) til tidligere ubehandlede CLL-patienter med og uden 17p-deletion/*TP53*-mutation, hvilket ikke er samme population som i den gældende CLL-førstevalgsindikation. Tilsvarende blev idelalisib i undersøgelse -0124 og -0125 ikke anvendt som monoterapi svarende til den nuværende godkendelse, men i kombination med henholdsvis rituximab eller rituximab/bendamustin. I disse to undersøgelser blev der desuden inkluderet patienter med karakteristika på tidligere sygdomsstadie end den population, idelalisib er godkendt til.

Idelalisib vides meget hyppigt at medføre infektioner og neutropeni, og disse risici afspejles i produktinformationen. Disse risici blev tidligere anset for acceptable på grund af den gavnlige virkning, der er iagttaget i de undersøgelser, der lå til grund for den oprindelige markedsføringstilladelse og den senere udvidelse af indikationen. De tre nye undersøgelser viser imidlertid, at ved sygdom i tidligt

¹ GS-US-312-0123, en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-undersøgelse til vurdering af virkningen og sikkerheden ved idelalisib i kombination med bendamustin og rituximab til tidligere ubehandlet CLL
GS-US-313-0124, en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-undersøgelse til vurdering af virkningen og sikkerheden ved idelalisib i kombination med rituximab til tidligere behandlet iNHL
GS-US-313-0125, en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-undersøgelse til vurdering af virkningen og sikkerheden ved idelalisib i kombination med bendamustin og rituximab til tidligere behandlet iNHL

stadium (CLL eller iNHL) opvejer fordelene ikke risiciene (navnlig ved alvorlig infektion). Der var dog intet tegn på, at behandlingsnaive CLL-patienter udgør en population med større risiko for at udvikle idelalisib-relaterede bivirkninger end patienter med recidiv/refraktær sygdom. Disse resultater afspejler dog ikke desto mindre vigtigheden af at sikre, at risikoen for alvorlig infektion er tilstrækkeligt minimeret ved de godkendte indikationer på linje med de anvendte foranstaltninger i de undersøgelser, der godtgjorde det positive benefit/risk-forhold for idelalisib. I alle undersøgelser var navnlig forekomsten af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) højere i idelalisib-behandlingsformerne end i kontrolgrupperne. PJP medfører en høj risiko for sygelighed og død, som syntes at være betydeligt lavere hos patienter, der fik PJP-profylakse. Der kunne ikke fastlægges en lavrisikopopulation eller risikofri periode, og risikoen kan bestå efter behandlingens afslutning. Ud fra de gældende retningslinjer om PJP-profylakse og på linje med anvisningerne fra de konsulterede eksperter (den videnskabelige rådgivende gruppe) anbefalede PRAC derfor, at der gives PJP-profylakse til alle patienter i hele idelalisib-behandlingsperioden og efterfølgende i op til seks måneder, baseret på et klinisk skøn. Der blev især også rapporteret CMV-infektioner i idelalisib-behandlingsformerne, men indberetningsfrekvensen var lav i kontrollerede undersøgelser, hvor idelalisib blev administreret i kombination med rituximab eller ofatumumab og ikke bendamustin. På baggrund af alvorligheden af disse hændelser og efter anvisninger fra den videnskabelige rådgivende gruppe anbefalede PRAC ikke desto mindre, at patienter med tegn på tidligere CMV-infektion bør underkastes regelmæssig klinisk og laboratorieovervågning, og at patienter med CMV-viræmi bør overvåges nøje. Hvis der viser sig kliniske tegn på CMV-infektion, bør det overvejes at seponere idelalisib indtil infektionen har fortaget sig. Hvis fordelene ved at genoptage behandlingen med idelalisib skønnes at opveje risiciene for CMV, bør det overvejes at give forebyggende CMV-behandling. Skønt CMV og PJP er vigtige risici, tegner de sig i undersøgelserne kun for en relativt lille andel af de iagttagne alvorlige infektioner, hvorfor PRAC fandt det berettiget at anvende mere generelle foranstaltninger til at minimere risikoen for alvorlige infektioner, således som de er gennemført ved de foreløbige foranstaltninger. Navnlig anbefalede PRAC, at behandlingen ikke bør påbegyndes hos patienter med tegn på eksisterende systemisk infektion, og at patienterne i hele behandlingsperioden bør overvåges for luftvejssymptomer og tilrådes at meddele nye luftvejssymptomer omgående. Ligeledes bør patienternes blodtal overvåges i de første seks måneder af behandlingen, med en hyppighed der er tilpasset det absolutte neutrofilital (ANC). Ved meget lavt ANC (<500/mm³) bør behandlingen afbrydes. Den kan genoptages med lavere dosis, når problemet er forsvundet. Disse anbefalinger bør afspejles i produktinformationen sammen med en beskrivelse af infektionshændelserne, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre en undersøgelse for at vurdere sundhedspersoners kendskab til disse risikominimeringsforanstaltninger.

Resultaterne af undersøgelse -0123 anses for at have begrænset relevans for benefit/risk-forholdet for idelalisib ved den godkendte CLL-indikation på grund af den yderligere toksicitet af bendamustin. Desuden tyder dataene på, at disse resultater afspejler, at behandlingens velkendte toksicitet ikke blev opvejet af dens fordele som følge af den gode prognose og derfor lave sygdomsrelaterede mortalitet hos tidligere ubehandlede CLL-patienter. Da prognosen imidlertid er dårlig hos patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, rejses der ikke tvivl om ekstrapoleringen af de positive resultater, der er set hos patienter med recidiv/refraktær sygdom og 17p-deletion eller *TP53*-mutation, og som ligger til grund for den oprindelige godkendelse af indikationen hos patienter, som er uegnede til kemoimmunoterapi. På baggrund af de begrænsede foreliggende data hos denne undergruppe og i betragtning af, at der foreligger andre muligheder for førstevalgsbehandling af CLL-patienter, var det imidlertid PRAC's opfattelse, at idelalisib af sikkerhedshensyn kun bør anvendes hos patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, hvis de er uegnede til enhver anden behandling. Benefit/risk-forholdet for idelalisib i kombination med rituximab hos patienter, der er behandlingsnaive og har tilbagefald af/er refraktære over for CLL, betragtes derfor fortsat som positivt, forudsat at de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger anvendes. Ordlyden af indikationen ved

førstevalgsbehandling af CLL bør ændres, så den afspejler ovenstående anbefaling, og det bør angives, at den er baseret på de begrænsede foreliggende data for dette scenarie.

Af samme grunde anses resultaterne af undersøgelse -0123 for at have begrænset relevans for benefit/risk-forholdet for idelalisib kombineret med ofatumumab hos tilsvarende typer CLL-patienter. PRAC konkluderede, at de samme risikominimeringsforanstaltninger bør anvendes. Efter samme forsigtighedsprincip og i betragtning af, at der kun foreligger begrænsede data for behandlingsnaive patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, fandtes det endvidere, at idelalisib i kombination med ofatumumab kun bør være førstevalgsbehandling hos CLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, hvis de er uegnede til andre behandlinger.

De ugunstige resultater af undersøgelse -0124 og -0125 afspejler den behandlingsrelaterede toksicitet af denne supplerende anvendelse, en toksicitet, som ikke er den samme som ved den godkendte anvendelse som monoterapi. I disse undersøgelser er patientkarakteristika forenelige med en god prognose, herunder langsom sygdomsprogression, hvilket ligesom i undersøgelse -0123 fører til en afsløring af idelalisibs toksicitet. Relevansen af disse resultater er derfor ligeledes begrænset hvad angår den godkendte anvendelse hos patienter, der er refraktære over for de to foregående behandlingstyper for follikulært lymfom, hvor idelalisib er påvist at være effektivt og der ikke findes nogen anden effektiv behandling, men de understreger vigtigheden af at minimere risikoen for alvorlig infektion. PRAC fandt, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt ved denne indikation, forudsat at risikominimeringsforanstaltningerne gennemføres. Der er ikke udført en kontrolleret undersøgelse ved denne indikation. Derfor bør markedsføringstilladelsesindehaveren, på baggrund af vigtigheden af risikoen for alvorlige infektioner, desuden udføre en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring for at indsamle supplerende sikkerhedsdata fra disse patienter.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet ved de godkendte indikationer fortsat er positivt, forudsat at førstevalgsbehandling med idelalisib kun anvendes hos patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, hvis de er uegnede til alle andre behandlinger, og at ændringerne indgår i produktinformationen for at minimere risikoen for alvorlige infektioner. PRAC fandt, at disse foranstaltninger bør anvendes hos patienter med CLL, hos hvem idelalisib bruges i kombination med ofatumumab.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for Zydelig (idelalisib),
- PRAC gennemgik de foreløbige data, der var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaveren vedrørende de foreløbige resultater af undersøgelse GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 og GS-US-313-0125, som tydede på øget risiko for dødsfald og alvorlig infektion med idelalisib, PRAC gennemgik desuden alle de øvrige relevante data, der var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaveren, og de synspunkter, der var udtrykt af den rådgivende gruppe vedrørende onkologi,
- PRAC bemærkede, at undersøgelse -0123, -0124 og -0125 omfattede patientgrupper og behandlingskombinationer, der er forskellige fra dem, der omfattes af de godkendte indikationer for Zydelig, PRAC fandt, at resultaterne af disse undersøgelser har begrænset relevans for benefit/risk-forholdet for idelalisib ved de godkendte indikationer og for den igangværende udvidelse af indikationen til anvendelse i kombination med ofatumumab til behandling af CLL. Af sikkerhedshensyn og på baggrund af, at der kun foreligger begrænsede data for behandlingsnaive CLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, anbefalede

PRAC imidlertid, at idelalisib kun bør anvendes hos denne gruppe af patienter, hvis de er uegnede til andre behandlingsformer,

- PRAC bemærkede, at de fleste af de alvorlige bivirkninger i undersøgelse 0123, 0124 og 0125 vedrørte infektioner. PRAC fandt, at det var nødvendigt at indføre yderligere foranstaltninger for at minimere den kendte risiko for infektion ved anvendelse af idelalisib. Til dette formål anbefalede PRAC, at behandling med idelalisib ikke bør påbegyndes hos patienter med tegn på systemisk infektion, at patienterne bør overvåges for luftvejssymptomer, og at der bør gives profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni under hele behandlingen med idelalisib og efterfølgende. Desuden anbefales regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig overvågning for cytomegalovirus-infektion hos patienter med tegn på tidligere infektion. Derudover anbefales overvågning af neutrofiltal. Ved svær neutropeni bør behandlingen seponeres. Den kan genoptages med en lavere dosis, når neutropenien har fortaget sig,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Zydelig er gunstigt, forudsat at produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor,

anbefalede udvalget ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Zydelig.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.

Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CHMP drøftede den angivelse, der foreslås tilføjet i punkt 4.4 af produktresuméet, dvs. at de begrænsede data vedrørende virkning og sikkerhed forklarer, hvorfor idelalisib kun bør anvendes som førstevalgsbehandling hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation, hvis de er uegnede til alle andre behandlinger. Denne tekst blev ikke anset for at bidrage til oplysningernes tilstrækkelighed, da der allerede er tilstrækkelige oplysninger om benefit/risk-forholdet for idelalisib hos disse patienter i andre punkter af produktinformationen. CHMP konkluderede derfor, at denne angivelse ikke behøves i produktresuméet.

Overordnet konklusion

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Zydelig (idelalisib) fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages ændringer af produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Zydelig (idelalisib).