

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 10 mars 2016 informerades Europeiska kommissionen om att en ökad risk för dödsfall och högre incidens av allvarliga biverkningar hade observerats av den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee") bland patienter som administrerades idelalisib jämfört med kontrollgrupperna i tre kliniska prövningar. I prövningarna utvärderades kombinationer med kemoterapi och immunterapi som för närvarande inte är godkända för Zydelig (idelalisib) i populationer med tidigare sjukdomskaraktäristika än den för närvarande godkända indikationen. Mot bakgrund av de nya säkerhetsuppgifterna fann dock Europeiska kommissionen att det var nödvändigt att granska fynden från de kliniska prövningarna och alla tillgängliga säkerhetsuppgifter förknippade med idelalisib för att bedöma deras potentiella påverkan på nytta-riskförhållandet för Zydelig vid de godkända indikationerna och relevanta pågående ändringar.

Den 11 mars 2016 begärde Europeiska kommissionen, enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från myndigheten om huruvida godkännandet för försäljning av Zydelig (idelalisib) skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphöra eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Zydelig (idelalisib) är ett centralt godkänt läkemedel och är för närvarande indicerat i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling i närvaro av 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunoterapi. Idelalisib är även indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt för två tidigare behandlingslinjer. CHMP antog nyligen ett positivt yttrande om att även godkänna användningen av idelalisib vid KLL i kombination med en annan monoklonal antikropp riktad mot CD20, ofatumumab.

Denna granskning inleddes på grund av en rapporterad ökad risk för dödsfall och en högre incidens av allvarliga biverkningar bland patienter som fick idelalisib jämfört med kontrollgrupperna som observerats i tre kliniska prövningar (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). PRAC beaktade ny interimistisk säkerhetsdata och mycket begränsade effektdata från tre studier (-0123, -0124, -0125), som har avslutats, och utvärderade tillägget av idelalisib till standardbehandlingar i första linjen för KLL och recidiverande indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL)/småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL) liksom resultaten för alla andra relevanta prövningar inklusive de som gav stöd för ovan angivna indikationer. PRAC noterade att i studie -0123 administrerades idelalisib i kombination med rituximab och bendamustin (en ej godkänd kombination) till tidigare obehandlade KLL-patienter med och utan 17p-deletion/*TP53*-mutation, vilket inte är samma population som i den nuvarande KLL-indikationen i första linjen. På likartat sätt användes idelalisib i studierna -0124 och -0125 inte som monoterapi, vilket är godkänt för närvarande utan i kombination med rituximab respektive rituximab och bendamustin. I dessa två studier ingick dessutom patienter med tidigare sjukdomskaraktäristika än den population för vilken idelalisib är godkänt.

Det är känt att idelalisib mycket ofta orsakar infektioner och neutropeni och dessa risker återspeglas i produktinformationen. Medan dessa risker ansågs acceptabla på grund av den påvisade välgörande effekten som observerades i studierna till stöd för det inledande godkännandet för försäljning och den

¹ GS-US-312-0123, en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där man utvärderade effekten och säkerheten för idelalisib i kombination med bendamustin och rituximab för tidigare obehandlat KLL.
GS-US-313-0124, en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där man utvärderade effekten och säkerheten för idelalisib i kombination med rituximab för tidigare obehandlat iNHL.
GS-US-313-0125, en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där man utvärderade effekt och säkerhet för idelalisib i kombination med bendamustin och rituximab för tidigare obehandlat iNHL.

senare utvidgningen av indikationen, visar dessa tre nya studier att för patienter med tidig sjukdom (KLL eller iNHL) uppvägs inte riskerna (särskilt för allvarlig infektion) av nyttan. Det fanns dock ingen indikation om att behandlingsnaiva KLL-patienter skulle utgöra en population med högre risk för att utveckla idelalisibrelaterade biverkningar jämfört med recidiverade/refraktära patienter. Dessa resultat betonar icke desto mindre vikten av att säkerställa att risken för allvarlig infektion minimeras på ett adekvat sätt vid de godkända indikationerna, i linje med åtgärderna som vidtogs i studier som påvisade det positiva nytta-riskförhållandet för idelalisib. I synnerhet observerades en ökad incidens av PJP, vilket medför en hög risk för morbiditet och mortalitet, i behandlingsarmarna med idelalisib jämfört med kontroller i alla studierna, och verkade vara signifikant lägre för patienter som fick PJP-profylax. Ingen lågriskpopulation eller riskfri period kunde identifieras och risken kan kvarstå efter avslutad behandling, och därför, med beaktande av nuvarande riktlinjer för PJP-profylax och i linje med råden från experter som konsulterats under granskningen (vetenskaplig rådgivande grupp [SAG]), rekommenderade PRAC att PJP-profylax skulle administreras till alla patienter under hela behandlingen med idelalisib och förlängas efteråt i upp till sex månader baserat på klinisk bedömning. Det fanns även en märkbar rapportering av CMV-infektioner i behandlingsarmarna med idelalisib, men i kontrollerade studier där idelalisib administrerades i kombination med rituximab eller ofatumumab men inte bendamustin, var den rapporterade frekvensen låg. Med beaktande av dessa händelsers allvarlighetsgrad och i enlighet med råden från den vetenskapliga rådgivande gruppen, rekommenderade dock PRAC att patienter med evidens för tidigare CMV-infektion skulle kontrolleras regelbundet kliniskt och med laboratorietester och att patienter med CMV-virus i blodet (viremi) skulle övervakas noga. Om kliniska tecken på CMV-infektion uppkommer ska behandlingsavbrott med idelalisib övervägas tills infektionen har läkt ut. Om nyttan med att återuppta idelalisib bedöms uppväga riskerna för CMV ska administrering av förebyggande CMV-behandling övervägas. CMV och PJP är viktiga risker, men i studierna utgjorde de en relativt liten andel av de allvarliga infektionerna som observerades, och därför ansåg PRAC att mer allmänna åtgärder för att minimera risken för allvarliga infektioner, implementerade som en del av de provisoriska åtgärderna, var motiverade. I synnerhet rekommenderade PRAC att behandling inte skulle inledas för patienter med evidens för pågående systemisk infektion, att patienter skulle övervakas avseende respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen och uppmanas att genast rapportera nya respiratoriska symtom. Patienters blodstatus skulle också övervakas under de första sex månaderna med behandling, med anpassning av frekvensen till det absoluta neutrofiltalet (ANC). I fall av mycket lågt ANC ($<500/\text{mm}^3$) bör behandling avbrytas och kan återupptas med en lägre dos när värdet har återgått till det normala. Dessa rekommendationer ska återges i produktinformationen tillsammans med en beskrivning av de infektiösa händelserna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en studie för att bedöma hälso- och sjukvårdspersonalens medvetenhet om dessa riskminimeringsåtgärder.

Resultaten av studie -0123 anses vara av begränsad relevans för nytta-riskförhållandet för idelalisib i den godkända KLL-indikationen, på grund av den tillagda toxiciteten för bendamustin. Dessutom tyder data på att dessa resultat återspeglar det faktum att den kända toxiciteten för behandlingen inte uppvägdes av dess nytta på grund av den goda prognosen och därför låga sjukdomsrelaterade mortaliteten för tidigare obehandlade KLL-patienter. Eftersom patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation har en dålig prognos ifrågasätts emellertid inte extrapoleringen av de positiva resultaten som observerats hos recidiverade/refraktära patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som gav stöd åt det första beviljandet av indikationen för patienter som var olämpliga för kemoimmunterapi. Med tanke på de begränsade data som var tillgängliga i denna delgrupp och med tanke på tillgången på andra alternativ för första linjens behandling för KLL-patienter, ansåg PRAC icke desto mindre att idelalisib som en säkerhetsåtgärd endast bör användas till patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation om andra behandlingar är olämpliga. Nyttan-riskförhållandet för idelalisib i kombination med rituximab för behandlingsnaiv och recidiverad/refraktär KLL anses därför fortsatt vara positivt förutsatt att de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna införs. Ordalydelsen för indikationen i första linjen

KLL ska ändras för att återge ovanstående rekommendation och det ska specificeras att detta är kopplat till de begränsade data som är tillgängliga på det här området.

Av samma skäl anses relevansen för resultaten av studie -0123 vara begränsad avseende nytta-riskförhållandet för idelalisib i kombination med ofatumumab för samma typer av KLL-patienter. PRAC drog slutsatsen att samma riskminimeringsåtgärder ska användas. Enligt samma försiktighetsprincip ansåg man dessutom, med tanke på de begränsade data som är tillgängliga för behandlingsnaiva patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, att idelalisib i kombination med ofatumumab endast skulle användas i första linjen för KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som är olämpliga för andra typer av behandlingar.

De ogynnsamma resultaten av studierna -0124 och -0125 återspeglar toxiciteten vid användning av tilläggsbehandling, vilken inte är densamma som toxiciteten vid den godkända användningen med monoterapi. Kännetecknen för patienter i dessa studier är kompatibla med en god prognos, inklusive långsam sjukdomsutveckling, vilket som i studie -0123 leder till en avmaskering av idelalisibtoxiciteten. Medan relevansen för dessa resultat även är begränsad för den godkända användningen till patienter som är refraktära för två föregående behandlingslinjer för follikulärt lymfom, där idelalisib har visat sig vara effektivt och andra effektiva behandlingsalternativ saknas, betonar de därför vikten av att minimera risken för allvarlig infektion. PRAC ansåg att nytta-riskförhållandet vid denna indikation förblev positivt förutsatt att riskminimeringsåtgärderna införs. Eftersom ingen kontrollerad studie utfördes vid denna indikation, skulle innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom, med tanke på vikten av risken för allvarliga infektioner, utföra en säkerhetsstudie efter godkännandet för att samla in fler säkerhetsdata för dessa patienter.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet vid de godkända indikationerna förblev positivt, förutsatt att första linjens behandling med idelalisib endast används till patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som är olämpliga för andra behandlingar och att ändringar införs i produktinformationen för att minimera risken för allvarliga infektioner. PRAC ansåg att dessa åtgärder skulle införas för användningen av idelalisib i kombination med ofatumumab hos KLL-patienter.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansdata för Zydelig (idelalisib).
- PRAC granskade de preliminära data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning om interimresultaten av studie GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 och GS-US-313-0125 som tyder på en ökad risk för dödsfall och allvarlig infektion med idelalisib. PRAC granskade dessutom alla andra relevanta data som presenterades av innehavaren av godkännandet för försäljning och synpunkterna som uttrycktes av den vetenskapliga rådgivningsgruppen för onkologi.
- PRAC noterade att studierna -0123, -0124 och -0125 involverade patientgrupper och behandlingskombinationer som skilde sig från de godkända indikationerna för Zydelig. PRAC ansåg att resultaten av dessa studier var av begränsad relevans för nytta-riskförhållandet för idelalisib i dess godkända indikationer och pågående utvidgning av indikation i kombination med ofatumumab för behandlingen av KLL. Som en försiktighetsåtgärd och med tanke på det faktum att data för behandlingsnaiva KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation är begränsade, rekommenderade PRAC att idelalisib endast skulle användas i denna grupp av patienter om de är olämpliga för alla andra behandlingar.

- PRAC noterade att de flesta allvarliga biverkningar som rapporterades i studierna -0123, -0124 och -0125 gällde infektioner. PRAC ansåg att ytterligare minimeringsåtgärder för den kända risken för infektion i samband med användningen av idelalisib var nödvändiga. PRAC rekommenderade därför att behandling med idelalisib inte skulle inledas hos patienter med evidens för systemiska infektioner, att patienter skulle övervakas avseende respiratoriska symtom och att de skulle få profylax mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni under och efter behandling med idelalisib. Dessutom rekommenderas regelbunden övervakning (kliniskt och med laborietester) avseende infektion med cytomegalovirus för patienter med evidens för tidigare infektion. Även övervakning av neutrofilantalet rekommenderas. I händelse av svår neutropeni ska behandlingen avbrytas men kan återupptas med en lägre dos när neutropeni gått över.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Zydelig är gynnsamt förutsatt att ändringar enligt ovan införs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Zydelig ändras.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation

CHMP diskuterade uttalandet som föreslogs som tillägg i avsnitt 4.4 i produktresumén om att begränsade effekt- och säkerhetsdata förklarar varför idelalisib ska användas som första linjens behandling endast för de patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som är olämpliga för all annan behandling. Denna text ansågs inte bidra till något eftersom adekvat information om nytta-riskförhållandet för idelalisib för dessa patienter redan ingår i andra avsnitt i produktinformationen. CHMP drog därför slutsatsen att detta uttalande inte behöver inkluderas i produktresumén.

Övergripande slutsatser

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Zydelig (idelalisib) är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Zydelig (idelalisib).