

## **Liite IV**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Euroopan komissiolle ilmoitettiin 10. maaliskuuta 2016, että riippumaton seurantaryhmä (IDMC) oli havainnut, että idelalisibia saaneilla potilailla oli kolmessa kliinisessä tutkimuksessa suurempi kuoleman riski kuin verrokkiryhmien potilailla ja vakavat haittatapahtumat olivat heillä yleisempiä kuin verrokkiryhmissä. Näissä tutkimuksissa arvioitiin hoitoa yhdistettynä kemoterapiaan ja immuunihoitoon, jotka eivät ole tällä hetkellä Zydelerin (idelalisibi) hyväksyttyjä käyttöaiheita, tai hyväksyttyä Zydelerin ja immuunihoidon yhdistelmää potilailla, joiden sairaudelle ominaiset piirteet kuitenkin poikkesivat nykyisestä hyväksytystä käyttöaiheesta. Euroopan komissio katsoi uusien turvallisuustietojen valossa, että kliinisten tutkimusten löydöksiä ja kaikkia saatavissa olevia idelalisibiin liittyviä turvallisuustietoja on tarkasteltava jotta voidaan arvioida niiden mahdollista vaikutusta Zydelerin hyöty-riskisuhteeseen hyväksytyissä käyttöaiheissa ja käytössä olevissa variaatioissa.

Siksi Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 11. maaliskuuta 2016 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Zydelerin (idelalisibi) hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, edellyttääkö kansanterveyden suojeleminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Nykyinen suositus koskee ainoastaan PRAC:n suosittelemia idelalisibia koskevia väliaikaisia toimenpiteitä. On huomattava, että PRAC:lla on tällä hetkellä käytettävissään hyvin vähän tietoja, joten PRAC ei voi tehdä pitäviä johtopäätöksiä. Siksi väliaikaisia toimenpiteitä suositellaan, mutta ne eivät rajoita 20 artiklan mukaisen menettelyn mukaisen tarkastelun tulosta.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Zydelig (idelalisibi) on keskitetysti hyväksytty lääkevalmiste. Sen nykyiset käyttöaiheet ovat käyttö yhdistelmänä rituksimabin kanssa sellaisilla kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, tai käyttö ensisijaisena hoitona 17p-deletion tai TP53-mutaation yhteydessä potilailla, joille ei sovi kemo-immunoterapia. Idelalisibi on tarkoitettu myös monoterapiaksi sellaisten follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat hoitoresistenttejä kahdelle aiemmalle hoitolinjalle.

PRAC otti huomioon hyvin rajalliset uudet turvallisuustiedot kolmesta tutkimuksesta (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 ja GS-US-313-0125), jotka on nyt lopetettu ja joissa arvioitiin idelalisibin lisäämistä kroonisen lymfaattisen leukemian ensisijaiseen vakiohoitoon ja uusiutuneen indolenttiin non-Hodgkin-lymfooman (iNHL) / pienilymfosyyttisen lymfooman (SLL) hoitoon. Näiden tutkimusten väliaikatulokset ovat osoittaneet, että kuoleman ja vakavien haittatapahtumien riski on idelalisibitutkimushaaroissa suurempi kuin lumeryhmissä. PRAC pani merkille, että tutkimuksessa -0123 idelalisibia annettiin yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa (tätä yhdistelmää ei ole hyväksytty) kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Tämä ei vastaa nykyistä kroonista lymfaattista leukemiaa koskevaa käyttöaihetta. Vastaavasti tutkimukset -0124 ja -0125 eivät vastaa follikulaarista lymfoomaa koskevaa käyttöaihetta, sillä idelalisibi yhdistettiin tutkimuksessa 0124 rituksimabiin ja tutkimuksessa 0125 rituksimabiin ja bendamustiiniin, eikä kyseisiä yhdistelmiä ole hyväksytty.

Saatavissa on vain vähän tietoja, joten uusien turvallisuuslöydösten vaikutusta nykyisiin hyväksyttyihin käyttöaiheisiin ja käyttöaiheen laajentamiseen kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon yhdistelmänä ofatumumabin kanssa ei voida arvioida varmuudella. Lisäksi kuolleisuuteen mahdollisesti vaikuttaneiden tekijöiden luotettava määrittäminen edellyttää perusteellista arviointia, ja

on liian aikaista päätellä, että riski on ilmeisin ensimmäisen kuuden kuukauden aikana. Siitä huolimatta PRAC katsoi, että saatavissa olevat vähäiset tiedot tukevat suositusta väliaikaisista toimenpiteistä, joilla voidaan varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat ovat tietoisia riskeistä ja riskienpientämistoimista. PRAC suositteli riskinpientämistoimia, kuten tuotetietojen muuttamista ja tiedottamista terveydenhuollon ammattilaisille. Koska tietoja on saatavissa vain vähän, nämä toimet ovat väliaikaisia eivätkä ne rajoita meneillään olevaa 20 artiklan mukaista menettelyä.

PRAC huomioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot. Myyntiluvan haltija esitti, että tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 hoitolinjat (suurentunut riski sairauden alkuvaiheissa) ja samanaikainen lääkitys (kuten bendamustiini) ovat saattaneet lisätä infektioriskiä. Ei ole selvää, miksi idelalisibia saavilla potilailla voi sairauden alkuvaiheissa olla suurentunut kuoleman ja vakavan infektion riski, mutta eri potilasryhmien hyöty-riskisuhteella ja sairauteen liittyvällä kuolleisuudella on todennäköisesti keskinäinen vaikutus. PRAC suositteli väliaikaisena toimenpiteenä, että idelalisibia ei pidä aloittaa ensisijaisena hoitona kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio. Jos lymfaattista leukemiaa sairastava potilas, jolla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, saa jo idelalisibia ensisijaisena hoitona, lääkärin on arvioitava yksilöllinen hyöty-riskisuhde huolellisesti ja päätettävä, voidaanko hoitoa jatkaa. Jos hoitoa jatketaan, on noudatettava uusia riskien minimointitoimia (ks. jäljempänä). Näitä väliaikaisia toimia voidaan tarkistaa uusien tietojen perusteella ja niitä arvioidaan meneillään olevassa 20 artiklan mukaisessa menettelyssä, kun tarkastellaan täsmällisiä syitä kolmen uuden tutkimuksen (-0123, -0124 ja -0125) turvallisuutta koskevien tulosten eroille ja alkuperäistä myyntilupaa tukevissa tutkimuksissa havaituille eroille sekä arvioidaan ehdotettua käyttöaiheen laajentamista kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon yhdistelmänä ofatumumabin kanssa.

Koska idelalisibilla on estäviä vaikutuksia PI3K-reittiin, on mahdollista, että tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 havaittu vakavien infektioiden riski on oleellinen hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta. Lisäksi Eudragigilance-tietokannan markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset viittaavat siihen, että infektiot (mukaan lukien sepsis ja pneumocystis) aiheuttavat suuren osan ilmoitetuista tapauksista, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset. Siksi PRAC suositteli, että idelalisibihoitoa ei aloiteta potilaalla, jos systeemisestä bakteeri-, sieni- tai virusinfektiosta on yhtään näyttöä. Käytännön hoitotyössä on myös otettava käyttöön infektioriskin minimointiin tähtääviä lisätoimia, mukaan lukien toimet, joilla on saatu myönteisiä tuloksia alkuperäistä myyntilupaa tukevissa tutkimuksissa. Tällaisia toimia ovat seuraavat:

- *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen estohoito kaikilla potilailla hoidon ajan.
- Hengitysoireiden seuranta hoidon ajan ja uusista hengitysoireista ilmoittaminen.
- Säännöllinen kliininen ja laboratorioseulonta sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden varalta. Idelalisibihoito on keskeytettävä, jos on näyttöä infektiosta tai viremiasta.
- Neutrofiilien absoluuttista määrää (ANC) on seurattava kaikilla potilailla vähintään kahden viikon välein idelalisibihoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja vähintään kerran viikossa, jos potilaan ANC-arvo kuutiomillimetriä (mm<sup>3</sup>) kohden on alle 1 000. Annostusta koskevaan osioon esitettiin taulukkoa ohjeeksi lääkäreille.

Nämä suositukset on huomioitava tuotetiedoissa ja niistä on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla kirjeellä. Näitä toimenpiteitä tutkitaan tarkemmin meneillään olevassa 20 artiklan mukaisessa menettelyssä.

#### **Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) käsitteli Zydelligia (idelalisibi) koskevien lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisessa menettelyssä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaista väliaikaista toimenpidettä.
- PRAC tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittamia hyvin vähäisiä ja alustavia tietoja tutkimusten GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 ja GS-US-313-0125 väliaikatuloksista, jotka viittaavat siihen, että kuoleman ja vakavien infektioiden riski nousee idelalisibin käytön yhteydessä. PRAC tarkasteli myös kliinisistä tutkimuksista saatuja turvallisuustietoja, jotka toimitettiin alkuperäisen myyntiluvan tueksi, käyttöaiheen laajennuksia ja Eudravigilance-tietokannan tietoja, jotka liittyvät idelalisibihoidon riskeihin.
- PRAC totesi, että idelalisibin käyttöolosuhteet tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 poikkesivat hyväksytystä käyttöaiheesta ja että tutkimuksissa hoidettiin sairauden varhaisempia vaiheita. Vaikka näiden uusien turvallisuutta koskevien löydösten mahdollista vaikutusta hyväksyttyyn käyttöaiheeseen ei tunneta, PRAC suositteli väliaikaisia muutoksia idelalisibin käyttöaiheeseen ja katsoi, että varotoimenä idelalisibia ei pidä aloittaa ensisijaisena hoitona kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio. Lääkevalmistekomitean suosituksen mukaan idelalisibihoitoa voidaan kuitenkin jatkaa hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen potilailla, jotka ovat jo aloittaneet lääkkeen käytön ensisijaisena hoitona, kun uusia riskien minimointitoimia noudatetaan.
- PRAC totesi, että suurin osa tutkimuksissa -0123, -0124 ja -0125 ilmoitetuista vakavista haittatapahtumista liittyi infektioiden. Asian tutkinta jatkuu, mutta PRAC suositteli väliaikaisena toimenpiteenä annostuksen ja varoitusten päivittämistä, jotta käy selvästi ilmi, että hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on systeeminen infektio, että potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta ja että potilaille on annettava *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeeseen estohoitoa. Lisäksi on tehtävä säännöllistä kliinistä ja laboratorioseulontaa sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden varalta. Suurentuneen infektioriskin vuoksi ehdotettiin, että annosta neuvotaan pienentämään tai hoito keskeyttämään vakavan neutropenian ilmetessä.

Kaiken edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että Zydelligin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut väliaikaiset muutokset ja että muut riskien minimointitoimet toteutetaan. Tämä suositus ei vaikuta meneillään olevan asetuksen (EY) 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.

Näin ollen komitea suosittelee, että idelalisibin myyntilupien ehtoja muutetaan.