

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), eller en godkänd kombination av Zydelig och immunterapi, men i en population 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 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för Zydelig (idelalisib), samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att myndigheten skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att skydda folkhälsan.

Den aktuella rekommendationen gäller bara tillfälliga åtgärder som rekommenderats av PRAC för idelalisib. Det bör noteras att de data som PRAC för tillfället har tillgång till är mycket begränsade och inte medger några definitiva slutsatser från PRAC. Därför rekommenderas tillfälliga åtgärder men dessa påverkas inte av resultatet av den pågående granskningen enligt förfarandet i enlighet med artikel 20.

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.

PRAC beaktade de mycket begränsade nya säkerhetsuppgifterna från tre nu avslutade studier (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), där tillägg av idelalisib till standardbehandlingar utvärderades vid första linjens KLL och recidiverande indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL)/småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL). Interimsresultaten av dessa studier har visat på en förhöjd risk för dödsfall och allvarliga biverkningar i idelalisib-behandlingsarmarna jämfört med placebo. PRAC noterade att idelalisib i studie -0123 gavs i kombination med bendamustin och rituximab (som inte är en godkänd kombination) och att KLL-patienter var tidigare obehandlade, vilket inte är förenligt med den aktuella KLL-indikationen. På samma sätt är inte studierna -0124 och -0125 förenliga med FL-indikationen, eftersom idelalisib kombinerades med rituximab eller rituximab och bendamustin, som inte är godkända kombinationer.

Till följd av de begränsade tillgängliga uppgifterna är det just nu inte möjligt att med säkerhet utvärdera de nya säkerhetsfyndens påverkan vid de för närvarande godkända indikationerna och utvidgningen av indikationen till användning vid KLL i kombination med ofatumumab. Vidare behövs en grundlig utvärdering för att fastställa faktorer som kan ha drivit upp dödstalen och det är för tidigt att fastställa att risken är tydligast under de första sex månaderna. Trots detta fann PRAC att de begränsade tillgängliga uppgifterna motiverade rekommendationen om tillfälliga åtgärder för att

säkerställa att sjukvårdspersonalen och patienterna är medvetna om riskerna och åtgärderna för att minska dessa. PRAC föreslog därför åtgärder för riskminimering, däribland ändringar i produktinformationen och ett informationsbrev till sjukvårdspersonalen. Eftersom endast mycket begränsade data är tillgängliga, är dessa åtgärder bara tillfälliga och påverkas inte av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20.

PRAC beaktade de data som lämnats in innehavaren av godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att behandlingslinjer (dvs. förhöjd risk under tidigare sjukdomsstadier) och samtidig medicinering (t.ex. bendamustin) kan ha ökat risken för infektion i studierna -0123, -0124 och -0125. Skälet till varför patienter kan löpa högre risk för dödsfall och allvarlig infektion med idelalisib i sjukdomens tidigare stadier är inte klarlagt, även om det troligen finns ett samband mellan nytta-riskförhållandet i olika populationer och deras nivå av sjukdomsrelaterad mortalitet. Som en tillfällig åtgärd rekommenderade PRAC att idelalisib inte bör sättas in som en första linjens behandling hos KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation. För KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation som redan får första linjens idelalisib-behandling bör läkarna noga överväga det enskilda nytta-riskförhållandet och besluta om behandlingen ska fortsätta. Om behandlingen ska fortsätta bör dessutom en ny riskminimering (se nedan) genomföras. Dessa tillfälliga åtgärder kan ändras mot bakgrund av de data som kommer att bli tillgängliga och kommer att bedömas i det pågående förfarandet i enlighet med artikel 20, som de exakta faktorerna för skillnaderna i säkerhetsresultat mellan de tre nya studierna (0123, -0124 och -0125) och de som setts i studier till stöd för det första godkännandet för försäljning och den föreslagna utvidgningen av indikationen för användning vid KLL i kombination med ofatumumab.

Baserat på de hämmande effekterna av idelalisib på PI3K-vägen är det möjligt att den ökade risk för allvarlig infektion som setts i studierna 0123, -0124 och -0125 kan vara relevant för de godkända indikationerna. Dessutom visar biverkningsrapporter i EudraVigilance efter godkännande för försäljning att infektioner (däribland sepsis och pneumocystis) står för en stor andel av de rapporterade fallen, inräknat fatala fall. Därför rekommenderade PRAC att idelalisib inte bör sättas in till patienter med något slags belägg för pågående systemisk bakterie-, svamp- eller virusinfektion. Vidare bör åtgärder för att minimera infektionsrisken överföras till klinisk praxis, inräknat de som använts i studier till stöd för den första ansökan om godkännande för försäljning med gynnsamma resultat. Några exempel:

- profylax för *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) till alla patienter under hela behandlingen;
- övervakning avseende respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen och rapportering av nya respiratoriska symtom;
- regelbunden klinisk och laborativ screening avseende infektion med cytomegalovirus (CMV). Idelalisib-behandlingen bör avbrytas hos patienter där det finns belägg för infektion eller viremi;
- övervakning av absoluta antal neutrofiler (ANC) hos alla patienter minst varannan vecka under de första sex månadernas behandling med idelalisib, och minst varje vecka hos patienter medan ANC är lägre än 1 000 per mm³. En tabell för att vägleda läkare föreslogs för doseringsavsnittet.

Dessa rekommendationer bör återges i produktinformationen och meddelas till sjukvårdspersonalen via ett direktadresserat brev. Dessa åtgärder kommer att granskas närmare som del av det pågående förfarandet i enlighet med artikel 20.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har övervägt de tillfälliga åtgärderna i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 inom ramen för förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av säkerhetsövervakningsdata för Zydelig (idelalisib).
- PRAC granskade de mycket begränsade och preliminära data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning om interimresultaten av studie GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 som tyder på en ökad risk för dödsfall och allvarlig infektion med idelalisib. PRAC beaktade även tillgängliga säkerhetsdata från kliniska prövningar som lämnats in till stöd för det första godkännandet för försäljning och utvidgningar av indikationen och Eudravigilance-data för den totala risken för behandling med idelalisib.
- PRAC noterade att användningen av idelalisib i studierna -0123, -0124 och -0125 skedde vid andra tillstånd än dem som för närvarande är godkända och i tidigare stadier av sjukdomarna. Trots att dessa nya säkerhetsfynds påverkan vid de för närvarande godkända indikationerna just nu är okänd rekommenderade PRAC tillfälliga ändringar av indikationen för idelalisib och fann att idelalisib som en försiktighetsåtgärd inte bör sättas in som första linjens behandling till KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation. Kommittén rekommenderade dock att idelalisib kan användas för att fortsätta behandlingen hos de patienter som redan hade satts in på läkemedlet som första linjens behandling utifrån enskild bedömning av nytta-riskförhållandet och med tillägg av nya åtgärder för riskminimering.
- PRAC noterade att de flesta allvarliga biverkningar som rapporterades i studierna 0123, -0124 och -0125 gällde infektioner. Även om ärendet granskas närmare rekommenderade PRAC en uppdatering av doseringen och varningarna som tillfällig åtgärd, för att ta vederbörlig hänsyn till att behandling inte bör inledas hos patienter med systemiska infektioner, och att patienter bör övervakas avseende respiratoriska symtom och få profylax mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Regelbunden klinisk och laborativ screening avseende cytomegalovirus bör även utföras. Med tanke på den högre infektionsrisken föreslogs även att råd ges om dosminskning eller behandlingsavbrott om allvarlig neutropeni skulle inträffa.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Zydelig är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade tillfälliga ändringarna i produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering. Denna rekommendation påverkas inte av slutsatserna från det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) 726/2004.

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