

Gazyvaro

April 2014, v.1.2

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Obinutuzumab (Gazyvaro®) används för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och är avsett för att förlänga patientens remissionsperioder.

Mellan år 2000 och 2002 var den sammanlagda förekomsten av KLL och en annan typ av leukemi (småcelligt lymfocytärt lymfom) inom Europa cirka 5 fall per 100 000 personer (cirka 75 % av dessa patienter hade KLL). KLL är nästan två gånger vanligare hos män än hos kvinnor och förekomsten ökar med åldern. I USA är medianåldern vid diagnos av KLL 72 år.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

För patienter med tidigare obehandlad KLL som tolererar kraftig kemoterapi är förstahandsalternativet för tillfället rituximab i kombination med kemoterapi (fludarabin och cyklofosfamid). För patienter som på grund av andra sjukdomar eller åldersrelaterade problem inte kan ges fludarabinbaserad behandling är standardbehandlingen i Europa klorambucil eller rituximab i kombination med klorambucil.

Obinutuzumab ökade tiden utan försämring av KLL (progressionsfri överlevnadstid) då det gavs tillsammans med klorambucil. I nyckelstudien på tidigare obehandlade patienter var mediantiden för progressionsfri överlevnad 26,7 månader hos patienter som fick obinutuzumab och klorambucil och 11,1 månader hos patienter som fick enbart klorambucil. 14 % av patienterna som fick klorambucil och 76 % av patienterna som fick obinutuzumab och klorambucil var progressionsfria efter ett år.

Överlevnaden utvärderas fortfarande men information från nyckelstudien (i vilken uppföljningstiden var i genomsnitt 21,6 månader) tyder på att tillägg av obinutuzumab till klorambucil ökar den totala överlevnaden hos KLL-patienter: den senaste granskningen visade att 9,2 % av patienterna som fick obinutuzumab och klorambucil avlidit jämfört med 20,3 % av patienterna som enbart fick klorambucil.

Ytterligare information från denna studie som omfattar en större patientgrupp som behandlats med obinutuzumab tyder också på att den progressionsfria överlevnadstiden är längre hos patienter som ges obinutuzumab och klorambucil jämfört med patienter som ges rituximab och klorambucil. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 26,7 månader hos patienter som fick obinutuzumab och klorambucil och 15,2 månader hos patienter som fick rituximab och klorambucil. 64 % av patienterna som fick rituximab och klorambucil och 86 % av patienterna som fick obinutuzumab och klorambucil var progressionsfria efter ett år.

Resultaten från denna studie tyder även på att tillägg av obinutuzumab till klorambucil ökar den totala överlevnaden hos KLL-patienter jämfört med tillägg av rituximab till klorambucil: den senaste granskningen visade att 8,4 % av patienterna som fick obinutuzumab och klorambucil avlidit jämfört med 12,4 % av patienterna som fick rituximab och klorambucil. Det bör dock observeras att

uppföljningstiden för dessa patienter var i genomsnitt 19,2 månader och att utvärdering av överlevnaden fortfarande pågår.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Den huvudsakliga studien för obinutuzumab utfördes på vuxna patienter med milda till måttliga njurproblem och/eller andra sjukdomar utöver KLL. Informationen från denna nyckelstudie anses gälla för alla patienter med tidigare obehandlad KLL och någon annan sjukdom som gör att fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Infusionsrelaterade reaktioner	<p>Infusionsrelaterade reaktioner har förekommit hos de flesta patienter som behandlats med obinutuzumab. Dessa reaktioner förekommer främst under eller efter den första infusionen. Förekomst och allvarlighetsgrad minskar vid efterföljande infusioner.</p> <p>Hittills har huvudvärk, feber, rodnad, frossa, sjukdomskänsla, andfåddhet, lågt eller högt blodtryck, takykardi (hjärtklappning), illamående kräkning och diarré rapporterats.</p> <p>I mera sällsynta fall kan en del patienter uppleva väsande andning, svårighet att andas, trånghetskänsla i bröstet, halsirritation, svullnad i hals och andningsvägar samt oregelbundna hjärtslag.</p> <p>Reaktionerna har i de flesta fall varit milda till måttliga, men även några svåra och livshotande reaktioner har rapporterats.</p>	<p>Risken för infusionsrelaterade reaktioner kan minskas med hjälp av profylaktisk behandling (kortikosteroider, paracetamol, antihistaminer). Dessutom kan den första infusionen av obinutuzumab delas upp på två dagar.</p> <p>Vid svåra symtom kan infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas och lämplig läkemedelsbehandling påbörjas för behandling av symtomen.</p> <p>Patienter som använder blodtryckssänkande läkemedel kan behöva göra ett uppehåll i sin behandling före och under infusionen.</p>
Tumörlyssyndrom	<p>Behandling med obinutuzumab kan resultera i att tumörcellerna förstörs mycket snabbt vilket kan leda till biverkningar då kroppen försöker avlägsna nedbrytningsprodukterna från dessa celler (kalium, fosfat och urinsyra).</p> <p>Tumörlyssyndrom kan vara</p>	<p>Intag av rikligt med vätska och intag av allopurinol 12–24 timmar före infusion av obinutuzumab rekommenderas för patienter med ett stort antal cirkulerande vita blodkroppar för att minska risken för tumörlyssyndrom.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	allvarligt och leda till njursvikt.	
Lågt antal blodplättar (blodkroppar som hjälper blodet att levra sig) (Trombocytopeni)	Hos en del patienter har behandling med obinutuzumab lett till en avsevärd minskning av antalet blodplättar. I de flesta fall var detta inte allvarligt. Trombocytopeni kan dock ge upphov till blödningar vilket kan ha dödlig utgång.	Det går inte att förebygga lågt antal blodplättar. Transfusion av blodprodukter kan vara nödvändigt för att öka antalet blodplättar och minska risken för blödning.
Lågt antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) (Neutropeni)	Ökad förekomst av neutropeni har observerats hos patienter som behandlats med obinutuzumab. Lågt antal neutrofiler kan leda till infektioner. Hos patienter som behandlats med obinutuzumab var neutropeni i de flesta fall kortvarig och icke-allvarlig, men även några allvarliga fall (i vissa fall livshotande) som var förknippade med infektioner har rapporterats.	Det går inte att förebygga lågt antal neutrofiler. Patienter som drabbas av neutropeni ska kontrolleras noggrant tills neutrofilvärdena normaliserats.
Lågt antal neutrofiler som inträffar för första gången efter att behandling med obinutuzumab avslutats eller som varar mer än en månad efter att behandlingen avslutats (Sent insättande/förlängd neutropeni)	Antalet neutrofiler (vita blodkroppar) kan minska mer än 28 dagar efter avslutad behandling och det kan dröja länge innan låga neutrofilantal som upptäckts under behandlingen återgår till det normala (mer än en månad efter att behandlingen har avslutats). Detta kan öka infektionsrisken även om infektionerna som förekommit hos patienter som fått behandling med obinutuzumab och drabbats av sent insättande eller förlängd neutropeni i de flesta fall varit lindriga.	Det går inte att förebygga sent insättande eller förlängd neutropeni.
Fördröjd normalisering av antalet B-lymfocyter (vita blodkroppar som är viktiga för immunsvaret) (Förlängd uttömning av B-celler)	Obinutuzumab är avsedd för att minska antalet B-lymfocyter. Det kan dröja mycket länge (mer än ett år) innan nivån av B-lymfocyter i kroppen återgått till det normala. Förlängd uttömning av vita blodkroppar kan eventuellt öka infektionsrisken även om detta	Det går inte att förebygga förlängd uttömning men antalet blodkroppar kan övervakas för att kontrollera att nivåerna normaliseras.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	inte har bekräftats i studier med obinutuzumab.	
Infektioner	Vita blodkroppar hjälper kroppen att bekämpa infektioner. Infektionsrisken kan öka eftersom obinutuzumab avlägsnar B-celler (vita blodkroppar som är viktiga för immunsvaret) och eftersom neutropeni kan inträffa efter behandling med obinutuzumab. Vissa infektioner kan vara allvarliga eller t.o.m. ha dödlig utgång.	Obinutuzumab ska inte ges till patienter med aktiva infektioner. Infektionsrisken kan minskas genom god munhygien (vid behov görs en tandläkarkontroll före behandling) och genom att undvika förstoppning. Vid tecken eller symtom på infektion krävs omedelbar läkemedelsbehandling.
Återinsjuknande i hepatit B hos patienter som tidigare har haft hepatit B (Hepatit B-reakivering)	Hos patienter som tidigare har haft hepatit B kan behandling med obinutuzumab öka risken för återinsjuknande i hepatit B. Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som fått kemoterapi och hos patienter som behandlats med läkemedel som påminner om obinutuzumab. Risken för att utveckla aktiv hepatit B-infektion är låg men infektionen kan ibland vara allvarlig eller t.o.m. ha dödlig utgång.	Återinsjuknande i hepatit B hos patienter som tidigare har haft hepatit B (Hepatit B-reakivering)
En mycket sällsynt och livshotande virusinfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	PML orsakar hjärnskador och har nästan alltid dödlig utgång eller orsakar svår funktionsnedsättning. Denna sjukdom kan förekomma hos cancerpatienter även om de inte får någon cancerbehandling. PML har förekommit hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som påminner om obinutuzumab och en patient som behandlats med obinutuzumab har utvecklat denna infektion.	Det går inte att förebygga PML men patienterna kan övervakas för att upptäcka tillståndet.
Försämring av hjärtproblem (Hjärtat)	Försämring av befintliga hjärtproblem har setts hos några patienter som behandlats med obinutuzumab även om ett direkt samband med obinutuzumab inte har fastställts.	Patienter med hjärtproblem ska övervakas noga. Hos patienter med befintliga hjärtproblem kan mängden vätska som ges för att förebygga tumörlyssyndrom och hastigheten med vilken vätskan ges behöva justeras för att minska risken för försämring av hjärtproblem.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (<i>inklusive orsaken varför det anses vara en eventuell risk</i>)
Effekten av vaccinationer kan försämrans (Försämrat svar på immunisering)	Påverkan av obinutuzumab på vita blodkroppar kan minska effekten av vaccinationer. Inga vaccinationsstudier har utförts på patienter som behandlas med obinutuzumab.
Utveckling av antikroppar mot läkemedlet (Immunogenicitet)	Patienterna kan utveckla antikroppar mot obinutuzumab vilket kan påverka behandlingssvaret eller leda till biverkningar.
Ytterligare cancer (Sekundära maligniteter)	Patienter som behandlats med obinutuzumab kan på grund av uttömning av vita blodkroppar löpa ökad risk för att utveckla ytterligare cancer. Utveckling av ytterligare cancer har observerats hos vissa patienter som behandlats med obinutuzumab. Det finns emellertid andra riskfaktorer för utveckling av ytterligare cancer hos patienter med KLL såsom underliggande sjukdom och hög ålder (de flesta patienter med KLL är äldre).
Hål i tarmen (Gastrointestinal perforering)	Patienter som behandlas med obinutuzumab kan löpa ökad risk för utveckling av gastrointestinal perforering. Fall av gastrointestinal perforering har observerats hos patienter som behandlats med obinutuzumab för andra typer av leukemi (Non-Hodgkins lymfom, NHL). Hittills har inga fall observerats hos KLL-patienter som behandlats med obinutuzumab men fall har observerats hos KLL-patienter som behandlats med ett liknande läkemedel (MabThera®).
Njurpåverkan (Immunmedierad glomerulonefrit)	Njurpåverkan har observerats hos apor som behandlats med obinutuzumab. Dessa effekter anses vara specifika för djur och har inte observerats hos människor.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning hos barn	Obinutuzumab har inte undersökts hos barn.
Användning under graviditet och amning	<p>Obinutuzumab har inte undersökts hos gravida eller ammande kvinnor. Studier på apor tyder inte på några särskilda risker för gravida kvinnor men spädbarnen hade låga nivåer av vita blodkroppar (som är viktiga för immunsvaret) då de föddes. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod i 18 månader efter avslutad behandling med obinutuzumab.</p> <p>Om kvinnan behandlas med obinutuzumab under graviditeten kan spädbarnet ha låga nivåer av vita blodkroppar då det föds. Hos dessa spädbarn ska vaccinering med levande virus skjutas upp till dess att barnets nivåer av vita blodkroppar har normaliserats.</p> <p>Eftersom obinutuzumab kan utsöndras i bröstmjolk ska kvinnor avrådas från att amma under behandling med obinutuzumab och 18 månader efter behandling med obinutuzumab.</p>

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipackssedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Studie (studienummer, namn och klass [1–3]))	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet	Status	Planerat datum för interimsoch slutrapport
Studie BO21004: Obinutuzumab plus klorambucil jämfört med rituximab plus klorambucil eller enbart klorambucil hos tidigare obehandlade KLL-patienter med andra samtidiga sjukdomar. 3	Primärt mål: att påvisa kliniskt relevant statistisk överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad för obinutuzumab plus klorambucil jämfört med rituximab plus klorambucil eller enbart klorambucil samt för rituximab plus klorambucil jämfört med enbart klorambucil hos tidigare obehandlade KLL-patienter med andra samtidiga sjukdomar. Det sekundära målet är att utvärdera och jämföra patienternas säkerhetsprofiler.	Infusionsrelaterade reaktioner (bekräftelse på minskning av infusionsrelaterade reaktioner efter ändring av protokollet som möjliggör uppdelning av dosen, långsam infusion och förstärkning av befintliga riskminimeringsåtgärder) (slutförd) Förlängd uttömning av B-celler Immunogenicitet Immunmedierad glomerulonefrit	Studien pågår	Q1 2014 (fas 2 analys av klinisk studierapport) Q3 2022 (slutgiltig klinisk studierapport)
Studie BO21005: Obinutuzumab i kombination med CHOP jämfört med rituximab och CHOP hos tidigare obehandlade patienter med CD20-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) 3	Primärt mål: att påvisa överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad för obinutuzumab plus kemoterapi jämfört med rituximab plus kemoterapi hos tidigare obehandlade	Trombocytopeni Sent insättande eller förlängd neutropeni Förlängd uttömning av B-celler Immunogenicitet Immunmedierad glomerulonefrit	Studien pågår	Q1 2017

	<p>patienter med DLBCL. Det sekundära målet är att utvärdera och jämföra säkerhetsprofilerna hos patienter som behandlats med obinutuzumab i kombination med CHOP med säkerhetsprofilerna hos patienter som behandlats med rituximab och CHOP</p>			
<p>Studie BO21223: Obinutuzumab plus kemoterapi jämfört med rituximab plus kemoterapi hos tidigare obehandlade patienter med avancerat indolent lymfom åtföljt av underhållsbehandling med GA101²⁴ eller rituximab hos patienter som svarat på behandlingen 3</p>	<p>Primärt mål: att jämföra effekten av obinutuzumab plus kemoterapi åtföljt av underhållsbehandling med obinutuzumab med rituximab plus kemoterapi åtföljt av underhållsbehandling med rituximab vid tidigare obehandlat avancerat follikulärt lymfom. Det sekundära målet är att utvärdera och jämföra säkerhetsprofilerna mellan de två behandlingsgrupperna.</p>	<p>Trombocytopeni Sent insättande eller förlängd neutropeni Förlängd uttömning av B-celler Immunogenicitet Immunmedierad glomerulonefrit</p>	<p>Studien pågår</p>	<p>Q4 2017</p>
<p>Studie MO28543: Obinutuzumab i kombination med kemoterapi hos patienter med tidigare obehandlad eller återkommande/behandlingsresistent KLL 3</p>	<p>Primärt mål: att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten av enbart obinutuzumab eller obinutuzumab i kombination med kemoterapi</p>	<p>Infusionsrelaterade reaktioner</p>	<p>Studien pågår</p>	<p>Q4 2018</p>
<p>Studie GAO4753g: Obinutuzumab i kombination med bendamustin jämfört med bendamustin hos patienter med indolent non-Hodgkins lymfom som inte svarar på behandling med rituximab 3</p>	<p>Att utvärdera den kliniska nyttan med avseende på progressionsfri överlevnad (PFS) av obinutuzumab i kombination med bendamustin jämfört med enbart bendamustin hos patienter med</p>	<p>Trombocytopeni Förlängd uttömning av B-celler</p>	<p>Studien pågår</p>	<p>Q4 2016 (ungefärlig tidpunkt)</p>

	indolent NHL som inte svarar på behandling med rituximab. Inkluderar det sekundära målet att utvärdera och jämföra säkerhetsprofilerna hos patienter som behandlats med bendamustin och obinutuzumab samt enbart bendamustin.			
Läkemedelssäkerhetsrapport gällande blödningsepisoder i samband med trombocytopeni 3	Utvärdering av blödningsepisoderns förekomst, allvarlighetsgrad och tidssamband samt bedömning av samband med trombocytopeni	Trombocytopeni	Studien förbereds	Q1 2015 (senast, för inskickning i samband med periodisk rapport om utvärdering av nytta och risker)

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum (godkännandedatum)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	Utvärderad	Kända risker Infusionsrelaterade reaktioner Tumörlyssyndrom Trombocytopeni Neutropeni Sent insättande och förlängd neutropeni Förlängd uttömning av B-celler Infektioner Progressiv multifokal leukoencefalopati Försämring av befintliga hjärtproblem Eventuella risker Hepatit B-reaktivering Försämrat svar på immunisering Immunogenicitet Sekundära maligniteter	

Versionsnummer	Datum (godkännandedatum)*	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		Gastrointestinal perforering Immunmedierad glomerulonefrit	
1.1	Utvärdering pågår	Hepatit B-reaktivering ändrad till en känd risk. Användning hos barn och Användning under graviditet och amning tillagda bland information som saknas	Hepatit B-reaktivering är nu en känd risk baserat på fall som rapporterats hos patienter som utsatts för obinutuzumab.
1.2		-	Endast mindre uppdateringar. Inga större ändringar.

*Avser datum för positivt utlåtande från EMA:s vetenskapliga kommitté (CHMP). Observera att alla versioner av EU:s riskhanteringsplan (RMP) inte är godkända av CHMP.