

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 10. März 2016 wurde die Europäische Kommission informiert, dass bei mit Idelalisib behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen in drei klinischen Studien von der unabhängigen Gruppe für die Überwachung von Sicherheitsdaten ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) beobachtet wurde. In den Studien wurden Kombinationen aus Chemotherapie und Immuntherapie untersucht, die derzeit nicht für Zydelig (Idelalisib) zugelassen sind, oder zugelassene Kombinationen von Zydelig und Immuntherapie, die jedoch bei einer Population angewendet wurden, die frühere Erkrankungsmerkmale aufwies als bei der derzeit zugelassenen Indikation. Angesichts der resultierenden Sicherheitsdaten gelangte die Europäische Kommission jedoch zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der klinischen Studien und alle verfügbaren Sicherheitsdaten zu Idelalisib geprüft werden müssen, um deren potenzielle Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig in den zugelassenen Indikationen und relevante derzeit laufende Änderungen zu beurteilen.

Am 11. März 2016 leitete die Europäische Kommission daher ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC um eine Beurteilung der Auswirkungen der oben angeführten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig (Idelalisib) und um eine Empfehlung bezüglich der Frage, ob die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten. Darüber hinaus bat die Europäische Kommission die Agentur um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Die aktuelle Empfehlung bezieht sich nur auf vom PRAC empfohlene vorläufige Maßnahmen für Idelalisib. Es gilt zu beachten, dass dem PRAC derzeit nur in sehr begrenztem Umfang Daten vorliegen und der PRAC aufgrund dessen derzeit keine definitiven Schlussfolgerungen ziehen kann. Daher werden vorläufige Maßnahmen empfohlen, welche jedoch keine Auswirkungen auf den Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 haben.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Zydelig (Idelalisib) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel und wird derzeit in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei für eine Chemoimmuntherapie ungeeigneten Patienten. Idelalisib wird außerdem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gegenüber zwei vorherigen Therapielinien refraktärem follikulärem Lymphom (FL) angewendet.

Der PRAC prüfte die in sehr begrenztem Umfang vorliegenden neuen Sicherheitsdaten aus drei Studien (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), welche mittlerweile beendet wurden, und bewertete die Gabe von Idelalisib zusätzlich zu Standardtherapien als Erstlinientherapie bei CLL und rezidiertem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL)/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Die Zwischenergebnisse dieser Studien zeigten in den Idelalisib-Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Der PRAC stellte fest, dass in der Studie -0123 Idelalisib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (hierbei handelt es sich um keine zugelassene Kombination) verabreicht wurde und die CLL-Patienten zuvor nicht behandelt worden waren; dies entspricht nicht der derzeitigen CLL-Indikation. In vergleichbarer Weise entsprechen die Studien -0124 und -0125 nicht der FL-Indikation, da Idelalisib mit Rituximab bzw. Rituximab und Bendamustin kombiniert wurde; auch hier handelt es sich nicht um zugelassene Kombinationen.

Angesichts des begrenzten Umfangs der verfügbaren Daten können die Auswirkungen der neuen Sicherheitsergebnisse in den derzeit zugelassenen Indikationen und eine etwaige Indikationserweiterung zur Anwendung bei CLL in Kombination mit Ofatumumab derzeit nicht mit Gewissheit beurteilt werden. Darüber hinaus ist für die feste Etablierung von Faktoren, die möglicherweise für die erhöhte Inzidenz von Todesfällen verantwortlich sind, eine ausführliche Beurteilung notwendig. Des Weiteren ist es derzeit zu früh, um schlusszufolgern, dass das Risiko in den ersten sechs Monaten am höchsten ist. Trotz dieser Tatsache gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die in begrenztem Umfang verfügbaren Daten die Empfehlung temporärer Maßnahmen rechtfertigen, um sicherzustellen, dass das medizinische Fachpersonal und die Patienten sich der Risiken und der entsprechenden Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken bewusst sind. Der PRAC hat daher Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen, einschließlich Änderungen der Produktinformation und einer Mitteilung an medizinisches Fachpersonal. Da nur in sehr begrenztem Umfang Daten vorliegen, sind diese Maßnahmen ausschließlich vorübergehender Natur und haben keine Auswirkungen auf die derzeit laufende Prüfung gemäß Artikel 20.

Der PRAC berücksichtigte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) vorgelegten Daten. Der MAH wies darauf hin, dass in den Studien -0123, -0124 und -0125 die Therapieansätze (z. B. erhöhtes Risiko in früheren Krankheitsstadien) und die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente (z. B. Bendamustin) möglicherweise zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos geführt haben. Der Grund, weshalb bei Patienten in früheren Krankheitsstadien bei Verabreichung von Idelalisib möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und schwere Infektionen vorliegt, ist nicht geklärt; allerdings ist es wahrscheinlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Nutzen-Risiko-Verhältnis bei unterschiedlichen Populationen und deren Grad an krankheitsbedingter Mortalität besteht. Als vorläufige Maßnahme empfahl der PRAC, dass Idelalisib bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation nicht als Erstlinientherapie eingeleitet werden sollte. Bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation, die Idelalisib bereits als Erstlinientherapie erhalten, sollten die Ärzte eine sorgfältige Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchführen und entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt wird. Des Weiteren sollten bei einer Fortsetzung der Therapie neue Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe unten) umgesetzt werden. Diese vorläufigen Maßnahmen werden angesichts der in Zukunft verfügbar werdenden Daten unter Umständen überarbeitet und werden im derzeit laufenden Verfahren gemäß Artikel 20 bewertet; ferner werden im Rahmen dieses Verfahrens die genauen Faktoren beurteilt, welche die Unterschiede bezüglich der Sicherheitsergebnisse zwischen den drei neuen Studien (0123, -0124 und -0125) und den Studien zur Stützung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen und der vorgeschlagenen Indikationserweiterung zur Anwendung bei CLL in Kombination mit Ofatumumab zu verantworten haben.

Angesichts der hemmenden Wirkungen von Idelalisib auf den PI3K-Signalweg ist es möglich, dass das in den Studien 0123, -0124 und -0125 beobachtete erhöhte Risiko für schwere Infektionen für die zugelassenen Indikationen relevant ist. Außerdem legen Berichte zu unerwünschten Ereignissen nach der Markteinführung in EudraVigilance nahe, dass Infektionen (einschließlich Sepsis und Pneumocystis) für einen großen Teil der gemeldeten Fälle, einschließlich Todesfälle, verantwortlich sind. Daher empfahl der PRAC, dass eine Therapie mit Idelalisib nicht bei Patienten eingeleitet werden sollte, bei denen Anzeichen für eine derzeit vorliegende systemische Bakterien-, Pilz- oder Virusinfektion vorliegen. Außerdem sollten weitere Maßnahmen zur Risikominimierung an die klinische Praxis weitergegeben werden, einschließlich jener Maßnahmen, die in den Studien zur Stützung des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen mit positivem Ergebnis angewendet wurden. Hierzu zählen:

- Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) bei allen Patienten während der gesamten Behandlung;

- Überwachung auf die Atemwege betreffende Anzeichen und Symptome während der gesamten Behandlung und Meldung neuer Atemwegssymptome;
- regelmäßiges klinisches und Laborscreening auf eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV). Die Behandlung mit Idelalisib sollte bei Patienten, die Anzeichen für eine Infektion oder Virämie aufweisen, abgesetzt werden.
- Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) bei allen Patienten mindestens alle zwei Wochen während der ersten sechs Monate der Behandlung mit Idelalisib sowie mindestens wöchentlich bei Patienten, deren ANC niedriger als 1 000 pro mm³ ist. Für den Dosierungsabschnitt wurde eine Tabelle als Orientierungshilfe für Ärzte vorgeschlagen.

Diese Empfehlungen sollten in der Produktinformation enthalten sein und dem medizinischen Fachpersonal über ein spezielles Schreiben mitgeteilt werden. Im Rahmen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 werden diese Maßnahmen weiter geprüft.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte die vorläufige Maßnahme gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund der Pharmakovigilanzdaten zu Zydelig (Idelalisib).
- Der PRAC prüfte die in sehr begrenztem Umfang vorliegenden und vorläufigen Daten, welche vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu den Zwischenergebnissen der Studien GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 und GS-US-313-0125 vorgelegt wurden und im Zusammenhang mit Idelalisib ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und schwere Infektionen nahe legten. Der PRAC prüfte außerdem die verfügbaren Daten zur Sicherheit, welche zur Stützung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen und von Indikationserweiterungen vorgelegt wurden, sowie EudraVigilance-Daten in Bezug auf das im Zusammenhang mit Idelalisib vorliegende Gesamtrisiko.
- Der PRAC stellte fest, dass Idelalisib in den Studien -0123, -0124 und -0125 unter anderen als den derzeit zugelassenen Bedingungen sowie in früheren Krankheitsstadien angewendet wurde. Obwohl die potenziellen Auswirkungen dieser neuen Sicherheitsergebnisse in den derzeit zugelassenen Indikationen derzeit unbekannt sind, empfahl der PRAC vorläufige Änderungen der Indikation von Idelalisib und gelangte zu dem Schluss, dass Idelalisib als Vorsichtsmaßnahme nicht als Erstlinientherapie bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation eingeleitet werden sollte. Der Ausschuss empfahl jedoch, dass Idelalisib auf Grundlage einer individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und mit zusätzlichen, neuen Maßnahmen zur Risikominimierung zur Fortsetzung der Behandlung bei jenen Patienten angewendet werden kann, bei denen die Behandlung mit dem Arzneimittel bereits als Erstlinientherapie eingeleitet worden war.
- Der PRAC stellte fest, dass die meisten der in den Studien 0123, -0124 und -0125 berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse infektionsbedingt waren. Während diese Thematik weiter geprüft wird, empfahl der PRAC als vorläufige Maßnahme eine Aktualisierung des Dosierungsabschnittes und der Warnhinweise, um der Tatsache ausreichend Rechnung zu tragen, dass die Behandlung nicht bei Patienten mit systemischen Infektionen einzuleiten ist, dass Patienten auf Atemwegssymptome überwacht werden sollten und dass ihnen eine prophylaktische Behandlung gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie zu verabreichen ist. Außerdem sollte ein regelmäßiges klinisches und Laborscreening auf eine Infektion mit dem Zytomegalievirus erfolgen. Darüber hinaus wurden angesichts des erhöhten Infektionsrisikos

Hinweise zur Dosisreduzierung oder Behandlungsunterbrechung im Falle einer schweren Neutropenie vorgeschlagen.

Angesichts des oben Genannten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Änderungen der Produktinformation und weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist. Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Idelalisib aus.