

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 10. März 2016 wurde die Europäische Kommission informiert, dass von der unabhängigen Gruppe für die Überwachung von Sicherheitsdaten bei mit Idelalisib behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen in drei klinischen Studien ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) beobachtet worden war. In den Studien wurden Kombinationen aus Chemotherapie und Immuntherapie untersucht, die derzeit nicht für Zydelig (Idelalisib) zugelassen sind, und zwar bei Populationen, die frühere Erkrankungsmerkmale aufwiesen als bei der derzeit zugelassenen Indikation. Angesichts der resultierenden Sicherheitsdaten gelangte die Europäische Kommission (EK) 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 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Agentur um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zydelig (Idelalisib) aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

### 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, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer *TP53*-Mutation bei Patienten, für die keine Chemoimmuntherapie in Frage kommt. Idelalisib ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gegenüber zwei vorherigen Therapielinien refraktärem folliculärem Lymphom (FL) angezeigt. Der CHMP verabschiedete vor Kurzem ein positives Gutachten für die zusätzliche Zulassung der Anwendung von Idelalisib bei CLL in Kombination mit einem anderen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, Ofatumumab.

Diese Überprüfung wurde aufgrund eines Berichtes eingeleitet, der besagte, dass bei mit Idelalisib behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen in drei klinischen Studien (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125<sup>1</sup>) ein erhöhtes Risiko für Todesfälle und eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) beobachtet wurde. Der PRAC prüfte die neuen Zwischendaten zur Sicherheit und in sehr begrenztem Umfang vorliegende Wirksamkeitsdaten aus drei abgebrochenen Studien (-0123, -0124, -0125) zur Bewertung der Zugabe von Idelalisib zu Erstlinien-Standardtherapien bei CLL und rezidiviertem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL)/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) sowie die Ergebnisse aller anderen relevanten Studien, einschließlich jener, die die vorstehend aufgeführten Anwendungsgebiete stützten. Der PRAC stellte fest, dass Idelalisib in der Studie -0123 in Kombination mit Rituximab und Bendamustin (einer nicht zugelassenen Kombination) zuvor unbehandelten CLL-Patienten mit und ohne 17p-Deletion/*TP53*-Mutation verabreicht wurde; dies ist nicht dieselbe Population wie jene in der aktuellen Indikation zur Anwendung als Erstlinientherapie bei CLL. Analog dazu wurde in den Studien -0124 und -0125 Idelalisib nicht, wie derzeit zugelassen, als Monotherapie angewendet, sondern in Kombination mit

---

<sup>1</sup> GS-US-312-0123, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei zuvor unbehandelter CLL  
GS-US-313-0124, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei vorbehandeltem iNHL  
GS-US-313-0125, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei vorbehandeltem iNHL

Rituximab bzw. mit Rituximab und Bendamustin. Außerdem umfassten diese beiden Studien Patienten mit früheren Erkrankungsmerkmalen als die Population, für die Idelalisib zugelassen ist.

Idelalisib verursacht bekanntermaßen in sehr häufigen Fällen Infektionen und Neutropenie; diese Risiken sind in der Produktinformation wiedergegeben. Obwohl diese Risiken als akzeptabel angesehen wurden, und zwar aufgrund der in den Studien zur Stützung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen und der späteren Indikationserweiterung nachgewiesenen positiven Wirkung, legen diese drei neuen Studien nahe, dass der Nutzen bei Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (CLL oder iNHL) nicht gegenüber den Risiken (insbesondere dem Risiko für schwere Infektionen) überwiegt. Es gab jedoch keine Hinweise darauf, dass therapie-naive CLL-Patienten im Vergleich zu rezidivierten/refraktären Patienten eine Population darstellen, die ein höheres Risiko für das Auftreten von auf Idelalisib zurückzuführenden unerwünschten Ereignissen darstellen. Diese Ergebnisse heben dennoch hervor, wie wichtig es ist, zu gewährleisten, dass im Rahmen der zugelassenen Indikationen eine angemessene Minimierung des Risikos für schwere Infektionen stattfindet, und zwar im Einklang mit den Maßnahmen, die in jenen Studien ergriffen wurden, bei denen das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib nachgewiesen wurde. Insbesondere wurde in den Idelalisib-Behandlungsarmen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in allen Studien eine erhöhte Inzidenz der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) beobachtet, die wiederum mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht; diese Inzidenz schien bei Patienten, die eine PJP-Prophylaxe erhielten, signifikant niedriger. Es konnten keine Populationen mit geringem Risiko bzw. risikofreien Zeiträume ermittelt werden, und das Risiko kann über das Ende der Therapie hinaus fortbestehen; deshalb empfahl der PRAC unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien zur PJP-Prophylaxe und gemäß der Beratung durch die während der Überprüfung konsultierten Experten (wissenschaftliche Beratergruppe [SAG]), dass allen Patienten während der gesamten Behandlung mit Idelalisib und danach über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, je nach klinischem Ermessen, eine PJP-Prophylaxe zu verabreichen ist. In den Idelalisib-Behandlungsarmen wurde außerdem insbesondere über Fälle von Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) berichtet; die gemeldete Inzidenz war jedoch in kontrollierten Studien, in denen Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab und nicht mit Bendamustin verabreicht wurde, gering. Dennoch empfahl der PRAC unter Berücksichtigung der Schwere dieser Ereignisse und entsprechend der Beratung durch die SAG, dass Patienten mit Anzeichen auf eine frühere CMV-Infektion einer regelmäßigen klinischen Überwachung und regelmäßigen Laborkontrollen zu unterziehen und Patienten mit CMV-Virämie sorgfältig zu überwachen sind. Wenn klinische Anzeichen für eine CMV-Infektion auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit Idelalisib zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist. Wenn entschieden wird, dass der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib gegenüber den CMV-Risiken überwiegt, sollte die Verabreichung einer prophylaktischen CMV-Therapie in Erwägung gezogen werden. Zwar sind CMV und PJP bedeutende Risiken, jedoch waren sie in den Studien für einen relativ geringen Anteil der beobachteten schweren Infektionen verantwortlich; der PRAC war daher der Auffassung, dass allgemeinere Maßnahmen zur Minimierung der Risiken für schwere Infektionen, wie sie im Rahmen der vorläufigen Maßnahmen implementiert wurden, gerechtfertigt sind. Insbesondere empfahl der PRAC, die Behandlung nicht bei Patienten mit Anzeichen für eine andauernde systemische Infektion einzuleiten, Patienten während der gesamten Behandlung auf Anzeichen und Symptome für Erkrankungen der Atemwege hin zu beobachten und neue, die Atemwege betreffende Symptome unverzüglich zu melden. Darüber hinaus sollte das Blutbild der Patienten während der ersten 6 Behandlungsmonate überwacht und die Behandlungshäufigkeit an die absolute Neutrophilenzahl (ANC) angepasst werden. Im Falle einer sehr niedrigen ANC ( $< 500/\text{mm}^3$ ) ist die Behandlung zu unterbrechen und kann nach Abklingen dieses Problems mit einer geringeren Dosis wiederaufgenommen werden. Diese Empfehlungen sollten in der Produktinformation zusammen mit einer Beschreibung der Infektionen wiedergegeben werden, und der Inhaber der Genehmigung für das

Inverkehrbringen sollte eine Studie zur Beurteilung der Kenntnis von Angehörigen der Heilberufe für diese Maßnahmen zur Risikominimierung durchführen.

Den Ergebnissen von Studie -0123 wird aufgrund der zusätzlichen, von Bendamustin ausgehenden Toxizität nur eine eingeschränkte Relevanz für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib in der zugelassenen CLL-Indikation zugeschrieben. Darüber hinaus legen die Daten nahe, dass diese Ergebnisse die Tatsache widerspiegeln, dass der Nutzen der Behandlung aufgrund der guten Prognose und somit geringen krankheitsbedingten Mortalität zuvor unbehandelter CLL-Patienten nicht gegenüber der bekannten Toxizität der Behandlung überwiegt. Da die Prognose bei Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation jedoch schlecht ist, wird die Extrapolation der bei rezidivierten/refraktären Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation beobachteten positiven Ergebnisse, welche die ursprüngliche Zulassung der Indikation bei für Chemoimmuntherapien ungeeigneten Patienten stützten, nicht in Frage gestellt. Angesichts der nur in begrenztem Umfang vorliegenden Daten bei dieser Teilpopulation und in Anbetracht der Verfügbarkeit anderer Optionen für die Erstlinientherapie von CLL-Patienten war der PRAC jedoch der Ansicht, dass Idelalisib vorsichtshalber bei Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation nur dann angewendet werden sollte, wenn für diese keine anderen Therapien in Frage kommen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei therapienaiver und rezidivierter/refraktärer CLL wird daher weiterhin als positiv betrachtet, vorausgesetzt, die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung werden angewendet. Der Wortlaut der Indikation zur Behandlung von CLL als Erstlinientherapie sollte geändert werden, um die vorstehend ausgeführte Empfehlung widerzuspiegeln, und es sollte angegeben werden, dass dies auf die in dieser Konfiguration in begrenztem Umfang vorliegenden Daten zurückzuführen ist.

Aus denselben Gründen wird die Relevanz der Ergebnisse von Studie -0123 als eingeschränkt für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab bei denselben Arten von CLL-Patienten betrachtet. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass dieselben Maßnahmen zur Risikominimierung anzuwenden sind. Nach demselben Vorsichtsprinzip und angesichts der in begrenztem Umfang vorliegenden Daten zu therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation war man außerdem der Auffassung, dass Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab nur dann als Erstlinientherapie bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation angewendet werden sollte, wenn für diese keine anderen Therapien in Frage kommen.

Die ungünstigen Ergebnisse der Studien -0124 und -0125 spiegeln die Anwendung der zusätzlichen Behandlung im Kontext der Toxizität wider; diese unterscheidet sich von der Toxizität im Rahmen der zugelassenen Anwendung als Monotherapie. Die Merkmale der Patienten in diesen Studien sind mit einer guten Prognose vereinbar (einschließlich einer langsamen Krankheitsprogression); dies führte daher wie in Studie -0123 zur Aufdeckung der Toxizität von Idelalisib. Obwohl die Relevanz dieser Ergebnisse auch für die zugelassene Anwendung bei gegenüber zwei vorherigen Therapielinien zur Behandlung von follikulärem Lymphom refraktären Patienten begrenzt ist, bei denen gezeigt wurde, dass Idelalisib wirksam ist und keine anderen wirksamen Behandlungsoptionen existieren, heben diese Ergebnisse daher die Bedeutung einer Minimierung des Risikos für schwere Infektionen hervor. Der PRAC war der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis vorbehaltlich der Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung in dieser Indikation weiterhin positiv ist. Da außerdem keine kontrollierte Studie in dieser Indikation durchgeführt wurde und angesichts der Bedeutung des Risikos für schwere Infektionen sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) durchführen, um zusätzliche Sicherheitsdaten zu diesen Patienten zu sammeln.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den zugelassenen Indikationen nach wie vor positiv ist, vorausgesetzt, die Erstlinientherapie mit Idelalisib wird nur bei Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation angewendet, für die keine anderen Therapien in Frage

kommen, und an der Produktinformation werden Änderungen vorgenommen, um das Risiko für schwere Infektionen zu minimieren. Der PRAC war der Auffassung, dass diese Maßnahmen für die Anwendung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab bei CLL-Patienten angewendet werden sollten.

### Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Zydelig (Idelalisib).
- Der PRAC prüfte die vorläufigen Daten, die 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 hat außerdem alle anderen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgestellten relevanten Daten sowie die von der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie geäußerten Meinungen geprüft.
- Der PRAC stellte fest, dass die Studien -0123, -0124 und -0125 Patientengruppen und Behandlungskombinationen umfassten, die sich von jenen in den zugelassenen Indikationen von Zydelig unterschieden. Der PRAC war der Auffassung, dass die Ergebnisse aus diesen Studien für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib in dessen zugelassenen Indikationen und bezüglich der Indikationserweiterung in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von CLL von eingeschränkter Relevanz sind. Als Vorsichtsmaßnahme und angesichts der Tatsache, dass für therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion bzw. *TP53*-Mutation nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen, empfahl der PRAC, Idelalisib bei dieser Patientengruppe nur anzuwenden, wenn für sie keine anderen Therapien in Frage kommen.
- Der PRAC stellte fest, dass die meisten der in den Studien -0123, -0124 und -0125 berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse infektionsbedingt waren. Der PRAC war der Auffassung, dass weitere Maßnahmen zur Minimierung der bekannten Infektionsrisiken im Zusammenhang mit Idelalisib notwendig sind. Zu diesem Zweck empfahl der PRAC, die Behandlung mit Idelalisib nicht bei Patienten mit Anzeichen für systemische Infektionen anzuwenden, Patienten auf Atemwegssymptome hin zu überwachen und Patienten während der gesamten Behandlung mit Idelalisib und danach eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie zu verabreichen. Zusätzlich wird bei Patienten mit Anzeichen für eine frühere Infektion eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung hinsichtlich des Auftretens einer Infektion mit dem Zytomegalievirus empfohlen. Darüber hinaus wird die Überwachung der Neutrophilenzahl empfohlen. Im Falle einer schweren Neutropenie sollte die Behandlung unterbrochen werden und kann nach Abklingen der Neutropenie mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig vorbehaltlich der vorstehend beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

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

## **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC im Großen und Ganzen zu.

### ***Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC***

Der CHMP hat die für die Hinzufügung zu Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagene Aussage erörtert, dass in begrenztem Umfang vorliegende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erklären, weshalb Idelalisib nur bei jenen Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation als Erstlinientherapie angewendet werden sollte, für die keine anderen Therapien in Frage kommen. Man gelangte zu der Auffassung, dass dieser Wortlaut keinen wertvollen Beitrag leistet, da in anderen Abschnitten der Produktinformation bereits angemessene Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib bei diesen Patienten enthalten sind. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass diese Aussage nicht in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden muss.

### ***Gesamtschlussfolgerung***

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zydelig (Idelalisib) vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zydelig (Idelalisib).