

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 10 maart 2016 werd de Europese Commissie op de hoogte gesteld van het feit dat de onafhankelijke groep voor de bewaking van veiligheidsgegevens in drie klinische onderzoeken bij proefpersonen die idelalisib toegediend kregen, een hoger risico van overlijden en een hogere incidentie van ernstige ongewenste voorvallen had waargenomen dan in de controlegroepen. In de onderzoeken werden combinaties van chemotherapie en immunotherapie beoordeeld die momenteel niet zijn goedgekeurd voor Zydelig (idelalisib) in populaties met vroegere ziektekenmerken dan voor de thans goedgekeurde indicatie. In het licht van de nieuwe veiligheidsinformatie was de Europese Commissie (EC) echter van oordeel dat de bevindingen van de klinische onderzoeken en alle beschikbare veiligheidsinformatie met betrekking tot idelalisib moeten worden beoordeeld om de mogelijke invloed ervan op de baten/risicoverhouding van Zydelig vast te stellen voor de goedgekeurde indicaties en relevante lopende wijzigingen.

Op 11 maart 2016 verzocht de Europese Commissie derhalve op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 om de mening van het Geneesmiddelenbureau over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Zydelig (idelalisib) moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Zydelig (idelalisib) is een centraal goedgekeurd geneesmiddel en is in combinatie met rituximab momenteel geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste eenmaal eerder werden behandeld, of als eerstelijnsbehandeling bij aanwezigheid van 17p-deletie of *TP53*-mutatie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie. Idelalisib is ook geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met folliculair lymfoom (FL) dat refractair is voor twee eerdere behandellijnen. Het CHMP nam onlangs een positief standpunt in over het eveneens goedkeuren van het gebruik van idelalisib voor CLL in combinatie met een ander anti-CD20-monoklonaal antilichaam, ofatumumab.

Deze beoordeling werd geïnitieerd omdat werd gemeld dat een hoger risico van overlijden en een hogere incidentie van ernstige ongewenste voorvallen werd waargenomen bij proefpersonen die idelalisib toegediend kregen in vergelijking met de controlegroepen in drie klinische onderzoeken (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). Het PRAC heeft de nieuwe tussentijdse veiligheidsinformatie en zeer beperkte werkzaamheidsinformatie van drie onderzoeken (-0123, -0124, -0125) die zijn beëindigd, meegewogen en de toevoeging van idelalisib aan standaardbehandelingen bij eerstelijns CLL en gerecidiveerd indolent non-hodgkinlymfoom (iNHL)/klein lymfocytair lymfoom (SLL) beoordeeld, evenals de resultaten van alle andere relevante onderzoeken, waaronder degene die de bovengenoemde indicaties ondersteunden. Het PRAC merkte op dat idelalisib in onderzoek -0123

¹ GS-US-312-0123: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase-3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van idelalisib in combinatie met bendamustine en rituximab voor niet eerder behandelde CLL
GS-US-312-0124: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase-3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van idelalisib in combinatie met rituximab voor eerder behandeld iNHL
GS-US-313-0125: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase-3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van idelalisib in combinatie met bendamustine en rituximab voor eerder behandeld iNHL

werd toegediend in combinatie met rituximab en bendamustine (een niet goedgekeurde combinatie) bij niet eerder behandelde CLL-patiënten met en zonder 17p-deletie/*TP53*-mutatie, hetgeen niet dezelfde populatie is als in de huidige eerstelijns CLL-indicatie. Evenzo werd in onderzoeken -0124 en -0125 idelalisib niet als monotherapie gebruikt, zoals momenteel goedgekeurd, maar in combinatie met respectievelijk rituximab of rituximab en bendamustine. Verder deden aan deze twee onderzoeken patiënten mee met vroegere ziektekenmerken dan de populatie waarvoor idelalisib is goedgekeurd.

Het is bekend dat idelalisib zeer vaak infecties en neutropenie veroorzaakt en deze risico's zijn terug te vinden in de productinformatie. Hoewel deze risico's als aanvaardbaar werden gezien vanwege het aangetoonde gunstige effect dat werd waargenomen in de onderzoeken die de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen en de latere uitbreiding van de indicatie ondersteunden, wijzen deze drie nieuwe onderzoeken erop dat bij patiënten met vroege ziekteverschijnselen (CLL of iNHL) het voordeel niet groter is dan de risico's (in het bijzonder van ernstige infectie). Er waren echter geen aanwijzingen dat niet eerder behandelde CLL-patiënten een populatie vormen die meer risico loopt op het ontwikkelen van idelalisib-gerelateerde ongewenste voorvallen dan recidiverende/refractaire patiënten. Deze resultaten ondersteunen niettemin dat het belangrijk is ervoor te zorgen dat het risico van ernstige infecties adequaat wordt geminimaliseerd bij de goedgekeurde indicaties, in overeenstemming met de maatregelen die zijn genomen in onderzoeken die de positieve baten/risicoverhouding van idelalisib hebben aangetoond. In alle onderzoeken werd met name een hogere incidentie van PJP, met een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit, waargenomen in de behandelarmen met idelalisib in vergelijking met de controlegroepen, en deze bleek significant lager te zijn bij patiënten die PJP-profylaxe toegediend kregen. Er kon geen populatie met laag risico of risicovrije periode worden geïdentificeerd en het risico kan blijven bestaan na afloop van de behandeling. Rekening houdend met de geldende richtlijnen voor PJP-profylaxe en in overeenstemming met het advies van deskundigen die tijdens de beoordeling werden geraadpleegd (de wetenschappelijke adviesgroep), heeft het PRAC derhalve aanbevolen om PJP-profylaxe toe te dienen aan alle patiënten gedurende de gehele idelalisib-behandeling en langere tijd daarna, tot maximaal 6 maanden op basis van een klinische beoordeling. CMV-infecties werden ook met name gemeld in de behandelarmen met idelalisib. In gecontroleerde studies waarbij idelalisib werd toegediend in combinatie met rituximab of ofatumumab en niet met bendamustine, was de gerapporteerde frequentie echter laag. Gezien de ernst van deze voorvallen, en in navolging van het advies van de wetenschappelijke adviesgroep, heeft het PRAC niettemin aanbevolen om patiënten met tekenen van voorafgaande CMV-infectie te onderwerpen aan een regelmatige klinische en laboratoriumcontrole en om patiënten met CMV-viremie nauwlettend in de gaten te houden. Indien zich klinische symptomen van CMV-infectie voordoen, moet worden overwogen om het geven van idelalisib te onderbreken totdat de infectie is verdwenen. Als wordt geoordeeld dat de voordelen van het hervatten van idelalisib groter zijn dan de risico's van CMV, moet worden overwogen om pre-emptieve CMV-therapie te geven. Hoewel CMV en PJP belangrijke risico's zijn, waren ze in de onderzoeken verantwoordelijk voor een relatief klein deel van de waargenomen ernstige infecties. Het PRAC was daarom van mening dat meer algemene maatregelen om het risico van ernstige infecties te minimaliseren, zoals geïmplementeerd als onderdeel van de voorlopige maatregelen, gerechtvaardigd waren. Met name beval het PRAC aan om geen behandeling te beginnen bij patiënten met bewijs van een lopende systemische infectie, om patiënten gedurende de behandeling te controleren op

respiratoire tekenen en symptomen, en om hen te adviseren nieuwe respiratoire symptomen onmiddellijk te melden. Tijdens de eerste zes maanden van de behandeling dient ook het bloedbeeld van de patiënten te worden gecontroleerd, waarbij de frequentie wordt aangepast aan het absolute aantal neutrofielen (ANC). In het geval van een zeer lage ANC ($<500/\text{mm}^3$) dient de behandeling te worden onderbroken, en deze mag met een lagere dosis worden hervat wanneer dit is opgelost. Deze aanbevelingen moeten worden weerspiegeld in de productinformatie, samen met een beschrijving van de voorvallen van besmetting, en de houder van de handelsvergunning moet een onderzoek uitvoeren om het bewustzijn van zorgverleners met betrekking tot deze risicobeperkende maatregelen te beoordelen.

De resultaten van onderzoek -0123 worden van beperkte relevantie geacht voor de baten/risicoverhouding van idelalisib bij de goedgekeurde CLL-indicatie, ten gevolge van de aanvullende toxiciteit van bendamustine. Daarnaast suggereren de gegevens dat deze resultaten het feit weerspiegelen dat de bekende toxiciteit van de behandeling niet teniet werd gedaan door de voordelen ervan vanwege de goede prognose en daardoor geringe ziektegerelateerde mortaliteit van niet eerder behandelde CLL-patiënten. Aangezien patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie echter een slechte prognose hebben, wordt de extrapolatie van de positieve resultaten die werden waargenomen bij recidiverende/refractaire proefpersonen met 17p-deletie of *TP53*-mutatie die de oorspronkelijke toekenning van de indicatie ondersteunde bij patiënten die ongeschikt zijn voor chemo-immunotherapie, niet in twijfel getrokken. Gelet op de beperkte beschikbare informatie voor deze subgroep en rekening houdend met de beschikbaarheid van andere opties voor eerstelijnsbehandeling voor CLL-patiënten, was het PRAC niettemin van mening dat als voorzorgsmaatregel idelalisib alleen zou mogen worden gebruikt bij patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie als ze niet in aanmerking komen voor andere therapieën. De baten/risicoverhouding van idelalisib in combinatie met rituximab in niet eerder behandelde en recidiverende/refractaire CLL wordt derhalve nog steeds als positief gezien, mits de aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden toegepast. De formulering van de indicatie bij eerstelijns CLL moet worden aangepast om de bovengenoemde aanbeveling te weerspiegelen en er dient te worden gespecificeerd dat dit is gekoppeld aan de beperkte informatie die beschikbaar is voor deze situatie.

Om dezelfde redenen worden de resultaten van onderzoek -0123 van beperkte relevantie geacht voor de baten/risicoverhouding van idelalisib in combinatie met ofatumumab bij dezelfde typen CLL-patiënten. Het PRAC concludeerde dat dezelfde risicobeperkende maatregelen dienen te worden toegepast. Op basis van hetzelfde voorzorgsbeginsel werd in het licht van de beperkte informatie die beschikbaar is over niet eerder behandelde patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie ook geoordeeld dat idelalisib in combinatie met ofatumumab alleen mag worden gebruikt bij eerstelijns CLL-patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie die niet in aanmerking komen voor andere therapieën.

De ongunstige resultaten van onderzoeken -0124 en -0125 weerspiegelen het gebruik van de aanvullende behandelingsgerelateerde toxiciteit, die niet dezelfde is als die van het goedgekeurde gebruik bij monotherapie. De kenmerken van de patiënten in deze onderzoeken stemmen overeen met een goede prognose, met inbegrip van een langzame progressie van de ziekte, hetgeen net zoals in onderzoek -0123 tot een ontmaskering van de toxiciteit van idelalisib leidt. Hoewel de relevantie van deze resultaten eveneens beperkt is voor het goedgekeurde gebruik bij patiënten die refractair zijn

voor twee eerdere behandellijnen van folliculair lymfoom, waarvoor is aangetoond dat idelalisib werkzaam is en er geen andere werkzamebehandelopties bestaan, onderstrepen zij derhalve het belang van het minimaliseren van de risico's van ernstige infectie. Het PRAC oordeelde dat de baten/risicoverhouding voor deze indicatie positief blijft mits de risicobeperkende maatregelen worden getroffen. Aangezien geen gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij deze indicatie en gelet op het belang van het risico van ernstige infecties, dient de vergunninghouder bovendien na de vergunningverlening een veiligheidsonderzoek uit te voeren om aanvullende veiligheidsinformatie bij deze patiënten te verzamelen.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding voor de goedgekeurde indicaties positief blijft, mits eerstelijnsbehandeling met idelalisib alleen wordt gebruikt bij patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie die niet in aanmerking komen voor andere therapieën en mits wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd om het risico van ernstige infecties te minimaliseren. Het PRAC was van oordeel dat deze maatregelen dienen te worden toegepast voor het gebruik van idelalisib in combinatie met ofatumumab bij CLL-patiënten.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004, voortvloeiend uit gegevens omtrent geneesmiddelenbewaking, voor Zydelig (idelalisib) in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC de door de vergunninghouder verstrekte voorlopige gegevens heeft beoordeeld betreffende de tussentijdse resultaten van onderzoeken GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 en GS-US-313-0125 die wezen op een verhoogd risico op overlijden en ernstige infectie bij gebruik van idelalisib. Het PRAC beoordeelde ook alle andere relevante informatie die werd gepresenteerd door de vergunninghouder, evenals de standpunten die werden geuit door de wetenschappelijke adviesgroep oncologie;
- het PRAC opmerkte dat onderzoeken -0123, -0124 en -0125 betrekking hadden op patiëntengroepen en behandelcombinaties die verschillen van de groepen en combinaties voor de goedgekeurde indicaties van Zydelig. Het PRAC achtte de resultaten van deze onderzoeken van beperkte relevantie voor de baten/risicoverhouding van idelalisib bij de goedgekeurde indicaties en lopende uitbreiding van de indicatie in combinatie met ofatumumab voor de behandeling van CLL. Als voorzorgsmaatregel en gelet op het feit dat beperkte informatie beschikbaar is over niet eerder behandelde CLL-patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie, heeft het PRAC niettemin aanbevolen dat idelalisib alleen mag worden gebruikt bij deze groep patiënten als zij niet in aanmerking komen voor andere therapieën;
- het PRAC opmerkte dat de meeste ernstige, ongewenste voorvallen die werden gemeld in onderzoeken -0123, -0124 en -0125 betrekking hadden op infecties. Het PRAC achtte verdere maatregelen ter minimalisering van het bekende risico van infectie in verband met het gebruik van idelalisib noodzakelijk. Met het oog hierop heeft het PRAC aanbevolen om geen behandeling met idelalisib te beginnen bij patiënten met tekenen van systemische infecties, dat

patiënten moeten worden gecontroleerd op respiratoire symptomen en dat aan hen profylaxe van *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie zou moeten worden toegediend tijdens en na behandeling met idelalisib. Regelmatige klinische en laboratoriumcontrole op infectie met cytomegalovirus wordt ook aanbevolen bij patiënten met tekenen van een eerdere infectie. Bovendien wordt controle van het aantal neutrofielen aanbevolen. In het geval van ernstige neutropenie moet de behandeling worden onderbroken en mag deze pas worden hervat met een lagere dosis nadat dit probleem is opgelost,

heeft het PRAC, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van Zydelig gunstig is mits wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie, zoals hierboven beschreven.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Zydelig aanbevolen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Gedetailleerde toelichting betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Het CHMP besprak de verklaring waarvan wordt voorgesteld deze toe te voegen in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken, dat beperkte werkzaamheids- en veiligheidsinformatie verklaart waarom idelalisib uitsluitend als eerstelijnsbehandeling mag worden gebruikt bij patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie die niet in aanmerking komen voor andere therapieën. Deze tekst werd geacht geen verdere bijdrage te leveren, aangezien adequate informatie over de baten/risicoverhouding van idelalisib bij deze patiënten reeds in andere delen van de productinformatie is opgenomen. Het CHMP concludeerde derhalve dat het niet nodig is om deze verklaring in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen.

Algemene conclusie

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten/risicoverhouding van Zydelig (idelalisib) gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Zydelig (idelalisib) aan.