Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 10 maart 2016 werd de Europese Commissie op de hoogte gesteld van het feit dat de Independent Safety Data Monitoring Group in drie klinische onderzoeken bij proefpersonen die idelalisib toegediend kregen, een hoger risico van overlijden en een hogere incidentie van ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) had waargenomen dan in de controlegroepen. In de onderzoeken werden combinaties met chemotherapie en immunotherapie beoordeeld die momenteel niet zijn goedgekeurd voor Zydelig (idelalisib), of een goedgekeurde combinatie van Zydelig en immunotherapie maar dan in een populatie 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 proeven 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.

Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de EC op 11 maart 2016 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg deze het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten-risicoverhouding van Zydelig (idelalisib) te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast heeft de Europese Commissie het Geneesmiddelenbureau gevraagd een advies uit te brengen over de noodzaak van voorlopige maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid.

De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die het PRAC heeft aanbevolen voor idelalisib. Er moet worden opgemerkt dat de gegevens die het PRAC momenteel tot zijn beschikking heeft zeer beperkt zijn en het PRAC niet in staat stellen definitieve conclusies te trekken. Er worden derhalve voorlopige maatregelen voorgesteld maar deze laten de uitkomst van de lopende beoordeling in het kader van de procedure krachtens artikel 20 onverlet.

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 PRAC heeft de zeer beperkte nieuwe veiligheidsinformatie van de drie onderzoeken (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 en GS-US-313-0125) die inmiddels zijn beëindigd, meegewogen en de toevoeging van idelalisib aan standaardbehandelingen bij eerstelijns CLL en gerecidiveerd indolent non-hodgkinlymfoom (iNHL)/klein lymfocytair lymfoom (SLL) beoordeeld. Tussentijdse resultaten van deze onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op overlijden en ernstige ongewenste voorvallen in de behandelarmen met idelalisib ten opzichte van placebo. Het PRAC merkte op dat idelalisib in onderzoek --0123 werd toegediend in combinatie met bendamustine en rituximab (hetgeen een niet goedgekeurde combinatie is) en dat de CLL-patiënten niet eerder waren behandeld, wat niet in overeenstemming is met de huidige CLL-indicatie. Evenzo komen onderzoek -0124 en -0125 niet overeen met de FL-indicatie omdat idelalisib werd gecombineerd met respectievelijk rituximab of rituximab en bendamustine, wat geen goedgekeurde combinaties zijn.

Het effect van de nieuwe veiligheidsbevindingen voor de thans goedgekeurde indicaties en uitbreiding van de indicatie voor gebruik bij CLL in combinatie met ofatumumab kan momenteel niet met zekerheid worden beoordeeld vanwege de beperkte beschikbare gegevens. Verder is een diepgaande beoordeling noodzakelijk om de factoren met zekerheid vast te stellen die mogelijk van invloed zijn

geweest op de sterftecijfers en het is te vroeg om te concluderen dat het risico het duidelijkst was in de eerste zes maanden. Desondanks was het PRAC van oordeel dat de beperkte beschikbare gegevens de aanbeveling van tijdelijke maatregelen rechtvaardigden om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten zich bewust zijn van de risico's en van de maatregelen ter verkleining ervan. Het PRAC stelde daarom risicobeperkende maatregelen voor, waaronder wijzigingen in de productinformatie en communicatie gericht aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Aangezien alleen zeer beperkte gegevens beschikbaar zijn, zijn deze maatregelen slechts tijdelijk en laten ze de lopende beoordeling in het kader van de procedure krachtens artikel 20 onverlet.

Het PRAC hield rekening met de gegevens die zijn ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De vergunninghouder wees erop dat therapielijnen (d.w.z. verhoogd risico tijdens vroegere stadia van de ziekte) en gelijktijdige medicatie (zoals bendamustine) het risico van infectie in onderzoek -0123, -0124 en -0125 mogelijk hebben verhoogd. De reden dat patiënten in de vroegere stadia van de ziekte bij gebruik van idelalisib mogelijk een verhoogd risico van overlijden en ernstige infectie hebben is niet duidelijk, hoewel het waarschijnlijk is dat er een interactie optreedt tussen de baten-risicoverhouding in verschillende populaties en het niveau van de ziektegerelateerde mortaliteit in deze populaties. Als tijdelijke maatregel deed het PRAC de aanbeveling de behandeling met idelalisib niet te starten als eerstelijnsbehandeling bij CLL-patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie. Voor CLL-patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie die al een eerstelijnsbehandeling met idelalisib krijgen, dienen artsen de individuele baten-risicoverhouding zorgvuldig te overwegen en te besluiten of de behandeling moet worden voortgezet. Verder dienen nieuwe risicobeperkende maatregelen (zie hieronder) te worden genomen indien de therapie wordt voortgezet. Deze tijdelijke maatregelen kunnen worden herzien in het licht van de gegevens die beschikbaar zullen komen en zullen worden beoordeeld in de lopende procedure krachtens artikel 20, aangezien de precieze factoren voor de verschillen tussen de veiligheidsuitkomsten van de drie nieuwe onderzoeken (-0123, -0124 en -0125) en de veiligheidsuitkomsten die werden waargenomen in onderzoeken ter ondersteuning van de oorspronkelijke handelsvergunning en de voorgestelde uitbreiding van de indicatie voor gebruik bij CLL in combinatie met ofatumumab niet bekend zijn.

Op basis van het remmende effect van idelalisib op de PI3K-route is het mogelijk dat het verhoogde risico van ernstige infectie dat werd waargenomen in onderzoek -0123, -0124 en -0125, relevant kan zijn voor de goedgekeurde indicaties. Ook wijzen meldingen van ongewenste voorvallen na het in de handel brengen in EudraVigilance erop dat infecties (waaronder sepsis en pneumocystis) verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de gemelde gevallen, waaronder fatale gevallen. Het PRAC deed daarom de aanbeveling de behandeling met idelalisib niet te starten bij patiënten met aanwijzingen voor de aanwezigheid van systemische bacteriële, schimmel- of virusinfectie. Er dienen ook verdere maatregelen ter beperking van het risico van infectie te worden genomen in de klinische praktijk, waaronder de maatregelen die met gunstige resultaten werden genomen in onderzoeken ter ondersteuning van de oorspronkelijke vergunningaanvraag. Deze omvatten de volgende maatregelen:

- profylaxe van *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP) bij alle patiënten gedurende de gehele behandeling;
- controle op respiratoire tekenen en symptomen gedurende de gehele behandeling en melding van nieuwe ademhalingssymptomen;
- regelmatige klinische en laboratoriumcontrole op infectie met cytomegalovirus (CMV). De behandeling met idelalisib moet worden stopgezet bij patiënten met tekenen van infectie of viremie;
- controle van de absolute neutrofielentelling (ANC) bij alle patiënten ten minste elke twee weken gedurende de eerste zes maanden van de behandeling met idelalisib en ten minste

eenmaal per week bij patiënten bij wie de ANC lager is dan 1000 per mm^3. Voor de rubriek over de dosering werd een tabel voorgesteld als richtlijn voor artsen.

Deze aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de productinformatie en via een speciale brief te worden medegedeeld aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze maatregelen zullen verder worden beoordeeld als onderdeel van de lopende procedure krachtens artikel 20.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de voorlopige maatregel krachtens artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 in het kader van een procedure op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voortvloeiend uit gegevens omtrent geneesmiddelenbewaking voor Zydelig (idelalisib) heeft beoordeeld;
- het PRAC de door de vergunninghouder verstrekte zeer beperkte en voorlopige gegevens heeft beoordeeld betreffende de tussentijdse resultaten van onderzoek 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 heeft ook beschikbare gegevens van klinische onderzoeken in overweging genomen die werden ingediend ter ondersteuning van de oorspronkelijke handelsvergunning en uitbreidingen van de indicatie en EudraVigilance-gegevens met betrekking tot het algehele risico van de behandeling met idelalisib;
- het PRAC opmerkte dat het gebruik van idelalisib in onderzoek -0123, -0124 en -0125 plaatsvond onder andere omstandigheden dan thans goedgekeurd, en in vroegere stadia van de ziekten. Hoewel de mogelijke invloed van deze nieuwe veiligheidsbevindingen op de huidige goedgekeurde indicaties momenteel niet bekend is, adviseerde het PRAC tijdelijke wijzigingen van de indicatie van idelalisib en was het van oordeel dat idelalisib uit voorzorg niet moet worden gestart als eerstelijnsbehandeling bij CLL-patiënten met 17p-deletie of *TP53*-mutatie. Het Comité heeft echter geadviseerd dat idelalisib kan worden gebruikt voor de voortzetting van de behandeling bij patiënten bij wie het geneesmiddel reeds als eerstelijnsbehandeling was gestart op basis van een individuele beoordeling van de baten-risicoverhouding en met toevoeging van nieuwe risicobeperkende maatregelen;
- het PRAC opmerkte dat de meeste ernstige ongewenste voorvallen die werden gemeld in onderzoek -0123, -0124 en -0125 betrekking hadden op infecties. Terwijl de kwestie verder wordt beoordeeld, deed het PRAC als tijdelijke maatregel een aanbeveling voor aanpassing van de dosering en waarschuwingen om aan te geven dat de behandeling niet moet worden gestart bij patiënten met systemische infecties, dat patiënten dienen te worden gecontroleerd op respiratoire symptomen en dat ze profylaxe voor *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie krijgen toegediend. Er dient ook een regelmatige klinische en laboratoriumcontrole op infectie met cytomegalovirus te worden uitgevoerd. Bovendien werd, met het oog op het hogere risico van infectie, ook een aanbeveling gedaan voor dosisverlaging of onderbreking van de behandeling in geval van ernstige neutropenie,

heeft het Comité, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Zydelig gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en extra risicobeperkende maatregelen worden genomen. Deze aanbeveling laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

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