

22 Aug 2016

1101-16-451

Zydelig (idelalisib): Opdateret rådgivning efter EMA's konklusion på sikkerhedsgennemgang

Kære sundhedspersonale

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA og Lægemiddelstyrelsen ønsker Gilead at informere jer om udfaldet af en gennemgang af Zydelig (idelalisib) der er foretaget i hele EU, og som blev udført efter at interimresultater fra tre kliniske studier viste et øget antal dødsfald relateret til infektioner i armen med idelalisib-behandling. Studierne er nu blevet stoppet. Disse kliniske studier omfattede patientpopulationer og behandlingskombinationer, som ikke er godkendt i EU.

I dette brev opstilles EMA's konklusion af gennemgangen, og der gives en opdatering af rådgivningen, som blev udsendt pr. brev i marts.

Resumé

Indikationen for idelalisib som førstevalgsbehandling hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er nu blevet opdateret på følgende måde:

- *i kombination med rituximab til behandling af voksne patienter med CLL som førstevalgsbehandling hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation, som ikke er egnede til at få andre behandlinger.*

Idelalisib er fortsat indiceret i kombination med rituximab til behandling af voksne patienter med CLL, som har fået mindst én tidligere behandling og som monoterapi til behandling af voksne patienter med follikulært lymfom (FL), som er refraktære til to tidligere behandlingsvalg.

Foranstaltningerne til at minimere risikoen for infektion i alle indikationer er blevet opdateret. Yderligere vejledning hvad angår *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) og cytomegalovirus (CMV)-infektion er tilføjet på følgende måde:

- Alle patienter skal have profylakse mod PJP under behandlingen med idelalisib. Den bør fortsættes i op til 2 til 6 måneder efter seponering af Zydelig. Varigheden af profylakse efter behandlingen skal baseres på klinisk vurdering, som tager patientens risikofaktorer i betragtning, såsom samtidig kortikosteroidbehandling og langvarig neutropeni.
- Der anbefales regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig overvågning for CMV-infektion hos patienter, som er CMV-seropositive ved starten af behandlingen med idelalisib, eller har andet bevis for tidligere CMV-infektion. Patienter med CMV-viræmi, men uden tegn på CMV-infektion, bør også overvåges nøje. For patienter med evidens for CMV-viræmi og kliniske tegn på CMV-infektion, skal det overvejes at afbryde idelalisib. Zydelig kan genstartes, hvis infektionen er gået væk, og hvis fordelene ved at genoptage idelalisib skønnes at opveje risici. Forebyggende CMV-behandling bør imidlertid overvejes ved genstart.

Baggrunden for sikkerhedsovervejelserne

Der var en større forekomst af alvorlige bivirkninger og en øget risiko for dødsfald blandt patienter, som fik idelalisib, sammenlignet med kontrolgrupperne i tre fase 3 kliniske studier, der evaluerede tilføjesen af idelalisib til førstevalgs-standardbehandling af CLL og tidlig linie behandlinger af indolent non-Hodgkin lymfom/småcellet lymfocytisk lymfom (iNHL/SLL). De ekstra dødsfald blev primært forårsaget af infektioner, herunder PJP- og CMV-infektioner.

Studierne med iNHL/SLL omfattede patienter med andre sygdomskaraktistika end dem, der er dækket af aktuelt godkendte indikationer, eller undersøgte en behandlingskombination med idelalisib, der ikke aktuelt er godkendt.

Udfald efter sikkerhedsgennemgangen

På baggrund af EMA-gennemgangen vurderes det, at benefit/risk-forholdet for idelalisib i kombination med rituximab til behandling af recidiveret CLL, herunder patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation og idelalisib-monoterapi til behandling af refraktær FL stadig er positivt.

Ved starten af gennemgangen, baseret på de meget begrænsede tilgængelige data, anbefalede EMA som en forholdsregel, at idelalisib-behandlingen ikke burde påbegyndes som førstevalgsbehandling hos patienter med CLL med 17p-deletion eller TP53-mutation, mens EMA undersøgte sagen yderligere. Efter gennemgangen har EMA konkluderet, at de nye studieresultater ikke er relevante for den godkendte anvendelse af Zydelig hos disse patientundergrupper med CLL, og derfor anbefaler EMA, at Zydelig nu igen kan påbegyndes hos disse patienter. Da data for virkning og sikkerhed imidlertid er begrænset hos behandlingsnaive CLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation, bør førstevalgsbehandling med idelalisib i kombination med rituximab kun overvejes for disse patienter, hvis de ikke egner sig til andre behandlinger. EMA konkluderede også, at risikoen for alvorlig infektion er relevant for alle indikationer, og derfor skal forholdsreglerne beskrevet i dette brev implementeres, for at minimere denne risiko.

Produktresuméet for Zydelig blev opdateret i marts 2016 for at afspejle de midlertidige forsigtighedsregler. Efter konklusionen af EMAs sikkerhedsgennemgang vil produktresuméet blive yderligere opdateret, så indikationen for førstevalgsbehandling af CLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation ændres. Yderligere sikkerhedsoplysninger om alvorlige infektioner, herunder PJP, vil blive inkluderet. Følgende tidligere udstedte vejledning er uændret:

- Patienterne skal informeres om risikoen for alvorlige og/eller dødelige infektioner i forbindelse med behandling med idelalisib.
- Idelalisib bør ikke initieres hos patienter med evidens for aktuel systemisk bakterie-, svampe- eller virusinfektion.
- Patienterne skal monitoreres for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingen med idelalisib, og skal informeres om straks at rapportere nye respiratoriske symptomer.
- Alle patienter skal have deres absolutte neutrofilantal (ANC) monitoreret mindst hver 14. dag i de første 6 måneder af idelalisib-behandlingen, og mindst én gang ugentligt hos patienterne, når ANC er under 1.000 pr. mm³. Behandlingen skal seponeres, hvis ANC falder til under 500 pr. mm³. Når ANC igen stiger til over 500 pr. mm³, kan behandlingen genstartes ved en lavere dosis (100 mg to gange dagligt).

Opfordring til indberetning

Sundhedspersonale bedes fortsat indberette formodede bivirkninger forbundet med dette lægemiddel via: Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted:

www.meldenbivirkning.dk, E-mail: dkma@dkma.dk

Virksomhedens kontaktoplysninger

Kontakt Gilead Medical Information på e-mail: Nordics.SafetyMailbox@gilead.com eller telefon: + 46 (0)8-50571800, hvis I har yderligere spørgsmål.

Bilag

Der kan fås flere oplysninger om EMAs gennemgang af Zydelig her:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/human_referral_prac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Med venlig hilsen



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.