

22 Aug 2016

1101-16-451

▼ Zydelig (idelalisib): oppdaterte råd etter sikkerhetsgjennomgang

Kjære helsepersonell,

I enighet med Det europeiske ledemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk vil Gilead informere om resultatet av en gjennomgang av Zydelig (idelalisib) i alle EU-land. Gjennomgangen er utført etter foreløpige resultater fra tre kliniske studier som viste økt antall dødsfall relatert til infeksjoner i behandlingsgruppen med idelalisib, og som nå er stanset. Disse kliniske studiene brukte pasientpopulasjoner og behandlingsskemasjoner som ikke er godkjent i EU og Norge.

Dette brevet oppsummerer konklusjonen av gjennomgangen og gir en oppdatering på rådene som ble publisert i et brev som vi sendte ut i mars.

Sammendrag

Indikasjonen for idelalisib som førstelinjebehandling hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er nå oppdatert som følger:

- *i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for noen andre behandlinger.*

Idelalisib er fortsatt indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én behandling tidligere og til monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer.

Tiltak for risikominimering for å forebygge infeksjon ved alle indikasjoner er oppdatert som følger med videre veiledning med tanke på *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og cytomegalovirusinfeksjon (CMV):

- Alle pasienter skal gis forebyggende behandling mot PJP gjennom hele behandlingsforløpet med idelalisib. Dette skal fortsettes i en periode på 2 til 6 måneder etter seponering av Zydelig. Varigheten av forebyggende behandling etter avsluttet behandling skal baseres på klinisk vurdering og ta hensyn til pasientens risikofaktorer som for eksempel samtidig behandling med kortikosteroider og vedvarende nøytropeni.
- Regelmessig klinisk overvåking og laboratorieovervåking av CMV-infeksjon anbefales hos pasienter med positiv CMV-serologi ved starten av behandlingen med idelalisib, eller som har andre tegn på

en historie med CMV-infeksjon. Pasienter med CMV-viremi, men uten tegn til CMV-infeksjon skal også overvåkes nøye. Når det gjelder pasienter med påvist CMV-viremi og kliniske tegn på CMV-infeksjon, skal det vurderes å seponere idelalisib. Behandling med Zydelig kan startes igjen hvis infeksjonen har gitt seg, og hvis fordelene med å gjenoppta behandlingen med idelalisib vurderes til å veie opp for risikoene. Hvis behandlingen startes på nytt, bør forebyggende CMV-behandling vurderes.

Bakgrunn for sikkerhetsbekymringen

En høyere forekomst av alvorlige bivirkninger og en økt risiko for død forekom hos pasienter som fikk idelalisib, sammenlignet med kontrollgruppene i tre kliniske fase 3-studier. Studiene så på idelalisib som et tillegg til standardbehandlinger i førstelinje for KLL og tidlig linje for indolent non-Hodgkins lymfom/småcellet lymfocytært lymfom (iNHL/SLL). Den økte dødeligheten ble hovedsakelig forårsaket av infeksjoner, inkludert PJP og CMV-infeksjoner.

Studiene av iNHL/SLL inkluderte pasienter med andre sykdomskarakteristika enn de som omfattes av de gjeldende godkjente indikasjonene, eller undersøkte en behandlingskombinasjon med idelalisib som foreløpig ikke er godkjent for bruk.

Resultat etter sikkerhetsgjennomgangen

Etter at EMA-gjennomgangen er fullført, er nytte-risikoforholdet for idelalisib i kombinasjon med rituksimab til behandling av tilbakefall av KLL, herunder pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, og idelalisib som monoterapi til behandling av refraktær FL fortsatt positivt.

Ved starten av gjennomgangen, basert på svært begrensede tilgjengelige data, anbefalte EMA som forsiktighetsregel at behandling med idelalisib ikke skal initieres som førstelinjebehandling hos KLL-pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon mens EMA undersøkte dette nærmere. Etter at gjennomgangen er fullført, har EMA konkludert med at de nye studieresultatene ikke synes å være relevante for godkjent bruk av Zydelig i disse undergruppene av KLL-pasienter, og anbefaler derfor at behandling med Zydelig nå igjen kan startes hos disse pasientene. Men fordi effekt- og sikkerhetsdata er begrenset hos behandlingsnaive KLL-pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, skal førstelinjebehandling med idelalisib i kombinasjon med rituksimab kun vurderes for disse pasientene når de ikke er egnet for noen andre behandlinger. Likevel konkluderte EMA med at risikoen for alvorlig infeksjon er relevant for alle indikasjoner, og at tiltakene for å redusere risikoen til et minimum som er oppsummert i dette brevet, derfor skal implementeres.

Preparatomtalen for Zydelig ble oppdatert i mars 2016 for å gjenspeile foreløpige forholdsregler. Ut fra konklusjonen for sikkerhetsgjennomgangen som ble gjennomført av EMA, vil preparatomtalen bli oppdatert ytterligere for å endre indikasjonen for førstelinjebehandling av KLL-pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon. Ytterligere sikkerhetsinformasjon om alvorlige infeksjoner, herunder PJP, vil bli inkludert. Følgende tidlige publiserte veiledning er uendret:

- Pasienter skal informeres om risikoen for alvorlige og/eller dødelige infeksjoner under behandling med idelalisib.

- Idelalisib skal ikke initieres hos pasienter med tegn på pågående systemisk bakterie-, sopp- eller virusinfeksjon.
- Pasienter skal overvåkes for respiratoriske tegn og symptomer gjennom hele behandlingen med idelalisib og rådes til umiddelbart å rapportere nye luftveissymptomer.
- Absolutt nøytrofittall (ANC) skal overvåkes hos alle pasienter minst hver 2. uke i de første 6 månedene av behandlingen med idelalisib, og minst ukentlig hos pasienter mens ANC er lavere enn 1000 per mm³. Behandlingen skal seponeres dersom ANC faller til under 500 per mm³. Hvis ANC stiger til over 500 per mm³ igjen, kan behandlingen startes på nytt med lavere dose (100 mg to ganger daglig).

Oppfordring til rapportering

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning forbundet med dette legemidlet til RELIS. Meldeskjema finnes på www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller www.relis.no/meldeskjema.

▼ Dette legemidlet er under tilleggsovervåking. Dette gjør at ny sikkerhetsinformasjon kan fremskaffes raskere.

Selskapets kontaktpunkt

Kontakt Gilead Medical Information på e-mail: Nordics.SafetyMailbox@gilead.com eller telefon: + 46 (0)8-50571800 dersom du har ytterligere spørsmål.

Tillegg

Du finner mer informasjon om EMA sin evaluering av Zydelig her:

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

Vennlig hilsen,



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.