

Dátum: 22.8.2016

Referenčné číslo: 1101-16-451

Zydelig (idelalisib): aktualizovaný pokyn po uzavretí preskúmania bezpečnosti

Vážená pani doktorka, Vážení pán doktor,

po dohode s Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) Vás chce spoločnosť Gilead informovať o výsledku preskúmania lieku Zydelig (idelalisib) v rámci celej EÚ, vykonaného po získaní predbežných výsledkov z troch klinických skúšaní, ktoré preukázali zvýšené počty úmrtí súvisiacich s infekciami v skupine liečenej idelalisibom a ktoré boli teraz zastavené. Tieto klinické skúšania zahŕňali populácie pacientov a liečebné kombinácie, ktoré nie sú schválené v EÚ.

Tento list obsahuje prehľad záverov tohto skúmania a poskytuje aktualizáciu pokynov vydaných v liste odoslanom v marci.

Zhrnutie

Indikácia idelalisibu ako liečby prvej línie u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou (CLL) bola teraz aktualizovaná nasledovne:

- *v kombinácii s rituximabom na liečbu dospelých pacientov s CLL ako liečba prvej línie v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie TP53 u pacientov, ktorí nie sú vhodní na žiadne iné liečby.*

Idelalisib je naďalej indikovaný v kombinácii s rituximabom na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, a ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom (FL) rezistentným voči dvom predchádzajúcim líniam liečby.

Opatrenia na minimalizáciu rizík na zabránenie vzniku infekcie pri všetkých indikáciách boli aktualizované a doplnené ďalšími pokynmi týkajúcimi sa pneumónie spôsobenej hubou *Pneumocystis jirovecii* (PJP) a infekcie cytomegalovírusom (CMV) nasledovne:

- Všetci pacienti majú dostávať počas liečby idelalisibom profylaxiu PJP. Tá má pokračovať až do 2 až 6 mesiacov po ukončení liečby Zydeligom. Trvanie profylaxie po liečbe sa má zakladať na klinickom úsudku so zohľadnením rizikových faktorov pacienta, ako je súbežná liečba kortikosteroidmi a dlhotrvajúca neutropénia.
- U pacientov, ktorí sú CMV-séropozitívni na začiatku liečby idelalisibom alebo u ktorých existuje nejaký iný dôkaz infekcie CMV v anamnéze sa odporúča pravidelné klinické a laboratórne sledovanie infekcie CMV. Pacienti s virémiou CMV, no bez prejavov

infekcie CMV, sa majú tiež pozorne sledovať. U pacientov s preukázanou virémiou CMV a klinickými prejavmi infekcie CMV sa má zvážiť prerušenie užívania idelalisibu. Zydelig sa môže začať podávať znova po ustúpení infekcie a ak sa prínosy pokračovania v podávaní idelalisibu vyhodnotia ako prevyšujúce riziká. Pri opätovnom začatí podávania sa má však zvážiť preventívna liečba CMV.

Informácie týkajúce sa bezpečnostného rizika

V troch klinických skúšaní fázy 3 vyhodnocujúcich pridanie idelalisibu k štandardným liečbam prvej línie CLL a liečbam skorej línie indolentného non-Hodgkinovho lymfómu/lymfómu z malých lymfocytov (iNHL/SLL) dochádzalo k vyššiemu výskytu závažných nežiaducich príhod a k zvýšenému riziku úmrtia u pacientov dostávajúcich idelalisib v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tieto dodatočné úmrtia boli spôsobené najmä infekciami vrátane infekcií PJP a CMV.

Skúšania s iNHL/SLL zahŕňali pacientov s charakteristikami ochorenia inými, ako sú tie, ktoré pokrývajú súčasne schválené indikácie, alebo skúmali liečebnú kombináciu s idelalisibom, ktorá v súčasnosti nie je schválená na používanie.

Výsledok preskúmania bezpečnosti

Po ukončení preskúmania agentúrou EMA zostáva pomer prínosu a rizika idelalisibu v kombinácii s rituximabom pri liečbe relapsujúceho CLL, vrátane pacientov s deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*, a monoterapie idelalisibom pri liečbe rezistentného FL pozitívny.

Na začiatku skúmania odporučila agentúra EMA na základe veľmi obmedzených dostupných údajov preventívne opatrenie spočívajúce v tom, že liečba idelalisibom sa nemá začínať ako liečba prvej línie u pacientov s CLL s deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*, kým EMA ďalej nepreskúma tento problém. Po ukončení skúmania vyvodila agentúra EMA záver, že nové výsledky štúdie sa nezdajú byť relevantné pre schválené používanie Zydeligu v týchto podskupinách pacientov s CLL, a preto agentúra EMA odporúča, že Zydelig sa môže znova začať podávať u týchto pacientov. Keďže sú však u pacientov s CLL s deléciou 17p alebo mutáciou *TP53* bez predchádzajúcej liečby údaje o účinnosti a bezpečnosti obmedzené, u týchto pacientov sa môže zvážiť liečba prvej línie idelalisibom v kombinácii s rituximabom iba v prípade, ak nie sú spôsobilí podstúpiť žiadne iné liečby. Napriek tomu EMA vyvodila záver, že riziko závažnej infekcie je relevantné pre všetky indikácie, a preto sa majú zaviesť opatrenia uvedené v tomto liste zamerané na minimalizáciu tohto rizika.

Súhrn charakteristických vlastností lieku Zydelig bol aktualizovaný v marci 2016, aby odrážal dočasné bezpečnostné opatrenia. Po uzavretí preskúmania bezpečnosti agentúrou EMA sa súhrn charakteristických vlastností lieku ďalej aktualizuje s cieľom upraviť indikáciu liečby prvej línie u pacientov s CLL s deléciou 17p alebo mutáciou *TP53*. Budú zahrnuté ďalšie bezpečnostné informácie o závažných infekciách vrátane PJP. Nasledovné predtým vydané pokyny zostávajú bez zmeny:

- Pacientov treba oboznámiť s rizikom výskytu závažných a/alebo smrteľných infekcií počas liečby idelalisibom.

- Liečba idelalisibom sa nemá začínať u pacientov s akýmkoľvek dôkazom prebiehajúcej systémovej bakteriálnej, plesňovej alebo vírusovej infekcie.
- U pacientov sa majú počas celej liečby idelalisibom sledovať respiračné prejavy a príznaky a pacienti majú byť poučení, aby urýchlene hlásili nové respiračné príznaky.
- U všetkých pacientov sa má počas prvých 6 mesiacov liečby idelalisibom sledovať absolútny počet neutrofilov (ANC) aspoň každé 2 týždne a aspoň raz týždenne u pacientov, ktorí majú ANC nižšie ako $1\ 000\ 10^9\ l^{-1}$. Ak ANC klesne pod $500\ 10^9\ l^{-1}$, liečba sa má prerušiť. Keď ANC znova stúpne nad $500\ na\ mm^3$, liečba sa môže znova začať s nižšou dávkou (100 mg dvakrát denne).

Výzva na podávanie hlásení o nežiaducich účinkoch

Zdravotníckym pracovníkom pripomínáme, aby naďalej hlásili podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím tohto lieku v súlade s národnými požiadavkami na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
825 08 Bratislava 26
Tel.: +421 2 507 01 206
Fax: +421 2 507 01 237
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločnosti

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie, kontaktujte, prosím, medinfo.cz@gilead.com alebo tel. číslo +421 232 121 210.

Prílohy

Ďalšie informácie o preskúvaní Zydeligu agentúrou EMA môžete nájsť na:

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

S pozdravom,



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.