

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

22.8.2016

Referenční číslo: 1101-16-451

Zydelig (idelalisib): Aktualizace doporučení vyplývající z přehodnocení přípravku

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost Gilead ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (a Evropskou lékovou agenturou) by Vás ráda informovala o ukončení evropského přehodnocení přípravku Zydelig (idelalisibu) provedeného na základě průběžných výsledků ze tří klinických studií, které ukázaly vyšší počty úmrtí souvisejících s infekcemi u pacientů ve skupině užívající idelalisib. Tyto klinické studie probíhaly u pacientů nebo hodnotily léčebné kombinace, které nejsou v současné době v EU schváleny.

Tento dopis rozesíláme jako aktualizaci informací, které jsme Vám zaslali v březnu tohoto roku, a obsahuje závěry přehodnocení.

Shrnutí

Indikace pro použití idelalisibu jako léčby první linie u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií (CLL) je aktualizována následovně:

- *v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s CLL jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba.*

Idelalisib je i nadále indikován v kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby.

Opatření pro minimalizaci rizik, jejichž cílem je zamezení infekce u všech indikací, byly aktualizovány a doplněny dalšími doporučeními týkajícími se infekce vyvolané mikroorganismem *Pneumocystis jirovecii pneumoniae* (PJP) a infekce způsobené cytomegalovirem (CMV) následovně:

- Všem pacientům má být během léčby idelalisibem podávána profylaxe PJP. V profylaxi se má pokračovat po dobu 2 až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Zydelig. Doba trvání profylaxe po ukončení léčby má být založena na klinickém úsudku; u pacienta mají být zváženy rizikové faktory, jako je souběžná léčba kortikosteroidy a déletrvající neutropenie.

- U pacientů s pozitivními sérologickými výsledky CMV na počátku léčby idelalisibem nebo s jinou prokázanou infekcí CMV v anamnéze se doporučuje pravidelné klinické a laboratorní sledování infekce CMV. Pacienty s virémií CMV bez souvisejících známek infekce CMV, je třeba pečlivě sledovat. U pacientů s prokázanou virémií CMV a klinickými známkami infekce CMV je třeba zvážit přerušení léčby idelalisibem. V léčbě přípravkem Zydelig je možné opět pokračovat po odeznění infekce za předpokladu, že přínosy opětovného zahájení léčby idelalisibem převáží nad riziky. V případě opětovného zahájení léčby je však třeba zvážit podávání preventivní léčby infekce CMV.

Základní informace o bezpečnostní otázce

Ve třech studiích fáze 3 hodnotících přidání idelalisibu ke standardním léčbám první linie u CLL a u časných linií léčby u pacientů s indolentním non-Hodgkinovým lymfomem / lymfomem z malých lymfocytů (iNHL/SLL) došlo u pacientů, kterým byl podáván idelalisib, k vyššímu výskytu závažných nežádoucích příhod (SAE) a zvýšenému riziku úmrtí v porovnání s pacienty v kontrolních skupinách. Zvýšená četnost úmrtí byla způsobena především infekcemi, včetně infekcí způsobených PJP a CMV.

Studie u pacientů s iNHL/SLL zahrnovaly pacienty s charakteristikami onemocnění odlišnými od těch, které jsou v současnosti zahrnuty ve schválených indikacích, nebo hodnotily léčebné kombinace s idelalisibem, které nejsou v současnosti schváleny pro použití.

Výsledky přehodnocení

Na základě přehodnocení provedeného EMA je zachován příznivý poměr přínos/riziko u idelalisibu v kombinaci s rituximabem k léčbě pacientů s relabující CLL, včetně pacientů s delecí 17p nebo mutací *TP53*, a idelalisibu v monoterapii u refrakterního FL.

Na začátku přehodnocení doporučila EMA jako preventivní opatření vzhledem k velmi omezeným dostupným údajům nezahajovat léčbu první linie idelalisibem u pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací *TP53* po dobu evropského přehodnocení. Během přehodnocení přípravku dospěla EMA k závěru, že nové výsledky studie nejsou relevantní pro schválené používání přípravku Zydelig u této podskupiny pacientů s CLL, a proto vydává doporučení, že u těchto pacientů může být léčba přípravkem Zydelig znovu zahájena. Avšak vzhledem k tomu, že údaje o účinnosti a bezpečnosti u dosud neléčených pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací *TP53* jsou omezené, má být léčba první linie idelalisibem v kombinaci s rituximabem zvážena jen u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba. EMA nicméně dospěla k závěru, že riziko závažných infekcí je relevantní ve všech indikacích, a proto mají být uplatněna opatření pro minimalizaci tohoto rizika, která jsou popsána v tomto dopise.

Aktualizací Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro přípravek Zydelig z března 2016 a byla zavedena dočasná bezpečnostní opatření. Na základě přehodnocení provedeného EMA je Souhrn údajů o přípravku nově aktualizován pro indikaci první linie léčby pacientů s CLL s delecí 17p nebo mutací *TP53*. Jsou doplněny další bezpečnostní informace pro závažné infekce včetně PJP. Následující dříve zavedená doporučení se nemění a zůstávají i nadále v platnosti:

- Pacienti mají být informováni o riziku závažných a/nebo fatálních infekcí během léčby idelalisibem.
- Podávání idelalisibu nemá být zahájeno u pacientů při známkách probíhající bakteriální, mykotické nebo virové infekce.
- U pacientů mají být v průběhu léčby idelalisibem sledovány známky respirační infekce a pacienti mají být informováni, aby ihned hlásili nové respirační příznaky.
- Absolutní počet neutrofilů (ANC) má být sledován u všech pacientů minimálně jednou za 2 týdny po dobu prvních 6 měsíců léčby idelalisibem a minimálně jednou týdně u pacientů s ANC nižším než $1\,000/\text{mm}^3$. Jestliže hodnota ANC klesne pod $500/\text{mm}^3$, musí být léčba přerušena. Pokud se hodnota ANC znovu zvýší nad $500/\text{mm}^3$, je možné léčbu znovu zahájit nižší dávkou (100 mg dvakrát denně).

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tento léčivý přípravek, který byly v EU schválen v roce 2014, podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Kontaktní údaje držitele rozhodnutí o registraci

Máte-li nějaké otázky, nebo potřebujete další informace, kontaktujte prosím medinfo.cz@gilead.com nebo tel. číslo: +420 222 191 546

Doplňující údaje

Další informace o přehodnocení přípravku Zydelig najdete na webových stránkách EMA:

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

S pozdravem



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.