

Zydelig (idelalisib): uppdaterade råd efter avslutad säkerhetsgranskning

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Gilead vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket informera dig om resultaten från en EU-omfattande granskning av Zydelig (idelalisib), som utförts efter att interimresultat från tre kliniska prövningar som visade ett ökat antal dödsfall i samband med infektioner i den behandlingsarm som fick idelalisib, och som nu har avslutats. Dessa kliniska prövningar involverade patientpopulationer och behandlingskombinationer som inte är godkända i EU.

Detta brev sammanfattar slutsatsen av granskningen och ger en uppdatering till de råd som gavs i ett brev utskickat i mars.

Sammanfattning

Indikationen för idelalisib som första linjens behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har nu uppdaterats enligt följande:

- i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med KLL vid första linjens behandling vid 17p-deletion eller *TP53*-mutation då inga andra lämpliga behandlingar är tillgängliga.

Idelalisib är fortsatt indicerat i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling och som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer.

Riskminimeringsåtgärder för att förebygga infektion för alla indikationer har uppdaterats med ytterligare vägledning avseende pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (PJP) och cytomegalovirus (CMV)-infektion enligt följande:

- Alla patienter ska få profylax mot PJP under behandlingen med idelalisib. Detta ska fortsätta i upp till 2 till 6 månader efter utsättning av Zydelig. Varaktighet av profylax efter behandling ska baseras på klinisk bedömning i vilken patientens riskfaktorer, t.ex. samtidig kortikosteroidbehandling och långvarig neutropeni, tas med i beräkning.
- Regelbunden klinisk och laboratoriemässig övervakning för CMV-infektion rekommenderas till patienter som är CMV-seropositiva i början av behandling med idelalisib eller uppvisar andra tecken på tidigare CMV-infektion. Patienter med CMV-viremi men utan tecken på CMV-infektion ska också övervakas noga. Hos patienter med tecken på CMV-viremi och kliniska tecken på CMV-

infektion ska avbrott i behandling med idelalisib övervägas. Zydelig kan sättas in på nytt om infektionen har gått tillbaka och om fördelarna med att återuppta behandlingen bedöms uppväga riskerna. Om behandling återupptas ska dock förebyggande CMV-behandling övervägas.

Bakgrund till farhågorna om säkerheten

En högre incidens av allvarliga biverkningar och en ökad risk för dödsfall uppstod bland patienter som fick idelalisib jämfört med kontrollgruppen i tre kliniska fas 3-prövningar för att utvärdera tillägg av idelalisib till första linjens standardbehandling av KLL och till tidig linjes behandling av relapserat indolent B-cells non-Hodgkins lymfom/småcelligt lymfocytärt lymfom (iNHL/SLL). Det ytterligare antalet dödsfall orsakades främst av infektioner, däribland PJP och CMV-infektioner.

Prövningarna på iNHL/SLL inkluderade patienter med sjukdomskaraktäristika som skiljde sig från de som omfattas av de för närvarande godkända indikationerna eller undersökte en behandlingskombination med idelalisib som för närvarande inte är godkänd för användning.

Resultat efter säkerhetsgranskningen

Efter slutförandet av EMA:s granskning förblir nytta-riskbalansen positiv för idelalisib i kombination med rituximab för behandling av relapserat KLL, inkluderande patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, och idelalisib i monoterapi för behandling av refraktärt FL .

I början av granskningen, baserat på mycket begränsade tillgängliga data, rekommenderade EMA som en försiktighetsåtgärd att behandling med idelalisib inte skulle sättas in som första linjens behandling hos KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation medan EMA fortfarande undersökte frågan. Efter granskningens avslutande har EMA dragit slutsatsen att de nya studieresultaten inte verkar vara relevanta för den godkända användningen av Zydelig hos dessa subgrupper av KLL-patienter, och EMA rekommenderar därför att Zydelig återigen kan sättas in hos dessa patienter. Eftersom data avseende säkerhet och effekt är begränsade hos tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation kan dock första linjens behandling med idelalisib i kombination med rituximab övervägas för dessa patienter endast då ingen annan behandling är lämplig. Likväl har EMA dragit slutsatsen att risken för allvarlig infektion är relevant för alla indikationer och de riskminimerande åtgärder som beskrivs i detta brev ska därför implementeras.

Produktresumén för Zydelig uppdaterades i mars 2016 för att spegla tillfälliga försiktighetsåtgärder. Produktresumén har ytterligare uppdaterats för att ändra indikationen för första linjens behandling av KLL-patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation. Ytterligare säkerhetsinformation om allvarliga infektioner, inkluderande PJP, kommer också att inkluderas. Nedanstående tidigare utgivna riktlinjer är oförändrade:

- Patienter ska informeras om risken för allvarliga och/eller livshotande infektioner under behandling med idelalisib.
- Idelalisib ska inte sättas in hos patienter med någon form av tecken på pågående systemisk infektion orsakad av bakterier, svamp eller virus.

- Patienterna ska kontrolleras för respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen med idelalisib och uppmanas att utan dröjsmål rapportera nya respiratoriska symtom.
- Absolut neutrofilantal (ANC) ska kontrolleras hos alla patienter minst varannan vecka under de första 6 behandlingsmånaderna med idelalisib och minst en gång i veckan hos patienter med ANC under 1 000 per mm³. Behandlingen ska avbrytas om ANC sjunker under 500 per mm³. När ANC stiger till över 500 per mm³ igen kan behandlingen påbörjas på nytt i en lägre dos (100 mg två gånger dagligen).

Anmodan om rapportering

Hälso- och sjukvårdpersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar associerade med denna produkt till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Kontaktuppgifter

Kontakta Gilead Medical Information på Nordics.SafetyMailbox@gilead.com eller telefon 08-50571800 om du har fler frågor.

Bilagor

Mer information om EMA:s granskning av Zydelig finns här:

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

Vänliga hälsningar



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.