

22. ágúst 2016

1101-16-451

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Zydelig (idelalisib): Uppfærðar ráðleggingar í kjölfar niðurstöðu úr öryggismati

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Með samþykki Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) og Lyfjastofnunar (IMA) vill Gilead upplýsa þig um niðurstöður úr samevrópskri endurskoðun á Zydelig (idelalisib). Endurskoðunin var framkvæmd í kjölfar bráðabirgðaniðurstaðna úr þremur klínískum rannsóknum sem sýndu fram á fjölgun dauðsfalla í tengslum við sýkingar í meðferðarminum sem fékk idelalisib og sem nú hefur verið hætt. Þessar klínísku rannsóknir tóku til sjúklingahópa og meðferðarsamsetninga sem eru ekki leyfð innan Evrópusambandsins.

Í þessu bréfi er niðurstöðu endurskoðunarinnar lýst og eru ráðleggingar úr bréfi sem gefið var út í mars uppfærðar.

Samantekt

Ábendingin fyrir idelalisibi sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði hefur nú verið uppfærð sem hér segir:

- Til samtímis notkunar með rituximabi við meðferð fullorðinna sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með 17p brottfall eða *TP53* stökkbreytingar sem uppfylla ekki skilyrði fyrir neinar aðrar meðferðir.

Idelalisib er áfram ætlað til samtímis notkunar með rituximabi við meðferð fullorðinna sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem hafa fengið meðferð minnst einu sinni áður og sem einlyfjameðferð til notkunar við meðferð fullorðinna sjúklinga með risaeitlingasarkmein (follicular lymphoma, FL) sem hafa ekki svarað tveimur fyrri meðferðaráætlunum.

Aðgerðir til að lágmarka áhættu og koma í veg fyrir sýkingu, í tengslum við allar ábendingar, voru uppfærðar með frekari leiðbeiningum hvað varðar *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu (PJP) og sýkingu af völdum stórfrumuveiru (cýtómegalóveiru, CMV), sem hér segir:

- Allir sjúklingar eiga að fá fyrirbyggjandi meðferð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu meðan á meðferð með idelalisibi stendur. Þessu skal haldið áfram í allt að 2 til 6 mánuði eftir að meðferð með Zydelig lýkur. Tímalengd fyrirbyggjandi aðgerða eftir meðferð skal byggjast á klínísku mati og taka tillit til áhættuþátta sjúklings eins og samhliða barksterameðferðar og langvarandi daufkyrningafæðar.
- Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknarniðurstöðum hvað varðar sýkingu af völdum stórfrumuveiru hjá sjúklingum með jákvæða mótefnagreiningu fyrir stórfrumuveiru við upphaf meðferðar með idelalisibi eða þegar til staðar eru aðrar vísbendingar um sögu um sýkingu af völdum stórfrumuveiru. Einnig skal fylgjast vel með sjúklingum með veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru án klínískra einkenna. Hjá sjúklingum með vísbendingar um veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru og klínísk merki um sýkingu af völdum stórfrumuveiru, skal íhuga að hætta meðferð með idelalisibi. Hefja má notkun Zydelig á ný ef sýkingin hefur gengið til baka og ef ávinningur þess að halda áfram meðferð með idelalisibi vegur þyngra en áhættan. Ef notkun er hafin á ný skal íhuga að gefa fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu af völdum stórfrumuveiru.

Nánari upplýsingar

Hærra nýgengi alvarlegra aukaverkana og aukin hætta á dauðsföllum komu fram hjá sjúklingum sem fengu idelalisib samanborið við samanburðarhópa í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum. Í rannsóknunum var lagt mat á að bæta idelalisibi við hefðbundna fyrstu meðferð við langvinnu eítílfrumuhvítblæði og við meðferð við snemmkomnu, hægvaðandi eítílfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð/litlu eítílfrumuæxli (iNHL/SLL). Viðbótardauðsföll voru að mestu af völdum sýkinga, þ.m.t. sýkinga vegna *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu og stórfrumuveiru.

Í rannsóknum á eítílfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð/litlu eítílfrumuæxli tóku annað hvort þátt sjúklingar með önnur sjúkdómseinkenni en fram koma í samþykktum ábendingum eða þar voru rannsakaðar meðferðarsamsetningar með idelalisibi sem ekki eru samþykktar til notkunar.

Niðurstaða í kjölfar öryggismatsins

Að loknu endurmati EMA er hlutfallið á milli ávinnings og áhættu enn jákvætt fyrir notkun idelalisibs samtímis notkun með rituximabi til að meðhöndla langvinnu eítílfrumuhvítblæði, þ.m.t. hjá sjúklingum með 17p brottfall eða *TP53* stökkbreytingu, og fyrir einlyfjameðferð með idelalisibi til meðferðar við risaeitlingasarkmeini sem ekki hefur svarað fyrri meðferðum.

Við upphaf endurmatsins ráðlagði EMA, byggt á mjög takmörkuðum upplýsingum og sem varúðarráðstöfun, að ekki skyldi hefja meðferð með idelalisibi sem fyrstu meðferð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 17p brottfall eða TP53 stökkbreytingu meðan EMA rannsakaði málið frekar. Að loknu endurmati hefur EMA komist að þeirri niðurstöðu að nýjar rannsóknarniðurstöður virðast ekki skipta máli fyrir samþykktu notkun Zydelig hjá þessum undirhópum sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og því veitir EMA þær ráðleggingar að hefja megi notkun Zydelig á ný hjá þessum sjúklingum. Þó ber þess að geta að þar sem upplýsingar um verkun og öryggi eru takmarkaðar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru með 17p brottfall eða TP53 stökkbreytingu skal eingöngu íhuga meðferð með idelalisibi ásamt rituximabi sem fyrstu meðferð hjá þessum sjúklingum ef þeir eru ekki tækir í neina aðra meðferð. EMA komst samt að þeirri niðurstöðu að hættan á alvarlegri sýkingu sé fyrir hendi hvað varðar allar ábendingar og því skal hefja allar aðgerðir til að lágmarka áhættu sem lýst er í þessu bréfi.

Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Zydelig var uppfærð í mars 2016 til að endurspeгла varúðarráðstafanir til bráðabirgða. Í kjölfar niðurstöðu öryggismats EMA er unnið að því að uppfæra samantekt á eiginleikum lyfs enn frekar og breyta ábendingunni fyrir fyrstu meðferð hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 17p brottfall eða TP53 stökkbreytingu. Viðbótaröryggisupplýsingar um alvarlegar sýkingar, þar á meðal *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu, munu fylgja með. Eftirfarandi tilmæli sem áður voru gefin út eru óbreytt:

- Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á alvarlegum og/eða banvænum sýkingum meðan á meðferð með idelalisibi stendur.
- Ekki skal hefja meðferð með idelalisib hjá sjúklingum sem sýna merki um viðvarandi altækar bakteríu-, sveppa- eða veirusýkingar.
- Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar merki og einkenni í öndunarfærum meðan á meðferð með idelalisibi stendur og þeim skal ráðlagt að tilkynna tafarlaust um ný einkenni í öndunarfærum.
- Fylgjast skal með heildarfjölda daufkyrninga (Absolute neutrophil counts, ANC) hjá öllum sjúklingum a.m.k. á 2 vikna fresti á fyrstu 6 mánuðum meðferðar með idelalisibi og a.m.k. vikulega hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 1.000 á mm³. Hætta skal meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga fer niður fyrir 500 í mm³. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga hækkar upp fyrir 500 á mm³ á ný má hefja meðferð að nýju með minni skammti (100 mg tvisvar á dag).

Óskað eftir tilkynningum um aukaverkanir

Heilbrigðisstarfsmenn eru minntir á að halda áfram að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

Tengiliðir

Vinsamlegast hafið samband við Gilead Medical Information á netfangið: Nordics.Safetymailbox@gilead.com eða í síma: +46 8 505 718 00 ef frekari spurningar vakna.

Viðaukar

Nánari upplýsingar um endurskoðun EMA á Zydelig má finna hér:

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

Virðingarfyllst,



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.