



22. August 2016

1101-16-451

Zydelig (Idelalisib): Aktualisierte Empfehlungen nach Abschluss der Überprüfung der Sicherheitsdaten

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Gilead Sie über das Ergebnis einer EU-weiten Überprüfung von Zydelig (Idelalisib) informieren, die aufgrund von Zwischenergebnissen aus drei klinischen Studien durchgeführt wurde. In den Studien, die mittlerweile abgebrochen worden sind, zeigte sich eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib. Diese klinischen Studien umfassten Patientenpopulationen und Behandlungskombinationen, die in der EU nicht zugelassen sind.

In diesem Rote-Hand-Brief werden die Schlussfolgerungen, die sich aus der Überprüfung ergeben haben, zusammengefasst und die im März mittels eines Rote-Hand-Briefs herausgegebenen Empfehlungen aktualisiert.

Zusammenfassung

Das Anwendungsgebiet von Idelalisib als Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wurde nun wie folgt aktualisiert:

- *In Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.*

Idelalisib wird weiterhin in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung zur Vorbeugung von Infektionen in allen Anwendungsgebieten wurden mit weiteren Empfehlungen bezüglich einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) und einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) wie folgt aktualisiert:

- Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Dies sollte über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach dem Ende der Behandlung mit Zydelig fortgesetzt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung sollte sich nach der klinischen Beurteilung richten, unter Berücksichtigung der Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie.
- Bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Patienten mit einer CMV-Virämie, aber ohne Anzeichen einer CMV-Infektion, sind ebenfalls sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erwogen werden. Die Behandlung mit Zydelig kann wieder aufgenommen werden, wenn die Infektion abgeklungen ist und wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung sollte jedoch eine vorbeugende CMV-Therapie erwogen werden.

Hintergrundinformationen

In drei klinischen Studien der Phase 3 ist bei Patienten, die Idelalisib erhalten haben, im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und ein erhöhtes Risiko für Todesfälle aufgetreten. In diesen Studien wurde Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL bzw. frühen Therapielinie bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom/kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (iNHL/SLL) eingesetzt. Die zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen, einschließlich Infektionen mit PJP und CMV, zurückzuführen.

Die Studien zum iNHL/SLL umfassten Patienten mit Krankheitsmerkmalen, die von den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten abweichen, oder es wurde eine derzeit nicht zugelassene Kombination von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln untersucht.

Ergebnis der Überprüfung der Sicherheitsdaten

Nach Abschluss der Überprüfung durch die EMA ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Idelalisib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung einer vorbehandelten CLL, einschließlich Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation, sowie von Idelalisib als Monotherapie zur Behandlung des refraktären FL weiterhin positiv.

Als Vorsichtsmaßnahme und begrenzt für die Dauer dieser Überprüfung empfahl die EMA aufgrund der sehr begrenzten Datenlage, dass die Behandlung mit Idelalisib nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation angefangen werden sollte. Nach Abschluss der Überprüfung ist die EMA zu dem Schluss gekommen, dass die neuen Studienergebnisse für die zugelassene Anwendung von Zydelig bei diesen Untergruppen von CLL-Patienten nicht relevant zu sein scheinen. Daher empfiehlt die EMA, dass bei diesen Patienten jetzt wieder eine Behandlung mit Zydelig begonnen werden kann. Da jedoch nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation vorliegen, sollte eine Erstlinientherapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab nur bei Patienten in Erwägung gezogen werden, für die keine anderen Therapien geeignet sind. Insgesamt kommt die EMA jedoch zu dem Schluss, dass das Risiko einer schwerwiegenden Infektion für alle Anwendungsgebiete relevant ist und daher die in diesem Rote-Hand-Brief beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt werden sollten.

Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Zydelig wurde im März 2016 aktualisiert, um den vorläufigen Vorsichtsmaßnahmen Rechnung zu tragen. Aufgrund der Schlussfolgerungen, die sich aus der Überprüfung der Sicherheitsdaten durch die EMA ergeben haben, wird die Fachinformation derzeit erneut aktualisiert, um das Anwendungsgebiet für die Erstlinientherapie von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation zu ergänzen. Es werden zusätzliche Sicherheitsinformationen über schwerwiegende Infektionen, einschließlich PJP, aufgenommen. Folgende bereits herausgegebenen Empfehlungen bleiben unverändert:

- Die Patienten sollten über das Risiko schwerwiegender und/oder tödlich verlaufender Infektionen während der Behandlung mit Idelalisib aufgeklärt werden.
- Die Behandlung mit Idelalisib sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine bestehende systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht angefangen werden.
- Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden und angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.
- Bei allen Patienten sollte die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm^3 mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die ANZ unter 500 pro mm^3 fällt. Wenn die ANZ wieder über 500 pro mm^3 steigt, kann die Behandlung mit einer geringeren Dosierung (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Zydelig an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, elektronisch über das Internet: <http://www.bfarm.de> >Pharmakovigilanz >Formulare, Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Kontakt

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die Gilead Sciences GmbH, Fraunhoferstraße 17, 82152 Martinsried, Tel.-Nr.: 089/899890-0.

Anhänge

Weitere Informationen zur Überprüfung von Zydelig durch die EMA sind auf folgender Internetseite zu finden:

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

Mit freundlichen Grüßen,



John McHutchison, MD
Executive Vice President,
Clinical Research
Gilead Sciences, Inc.



Carsten Nowotsch
Geschäftsführer
Gilead Sciences GmbH



Dr. med. Bastian Schubert
Stufenplanbeauftragter
Gilead Sciences GmbH