



23. März 2016

1101-16-208

Wichtige Information zu Zydelig

Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien

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 wichtige Maßnahmen bei der Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des folliculären Lymphoms (FL) informieren. Die EMA nimmt gegenwärtig eine umfassende Überprüfung des Sachverhalts vor. Zwischenergebnisse aus drei laufenden Studien zur Untersuchung von Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms/kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (iNHL/SLL) zeigten eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib. In diesen mittlerweile abgebrochenen klinischen Studien wurde das Arzneimittel nicht in seinen derzeit zugelassenen Kombinationsschemata oder Patientenpopulationen untersucht.

In diesem Rote-Hand-Brief werden die zu befolgenden Vorsichtsmaßnahmen dargestellt, während die EMA die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die derzeit zugelassene Anwendung des Arzneimittels weiter untersucht.

Zusammenfassung

Vorläufige Empfehlungen:

- Idelalisib sollte nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen eine 17p-Deletion oder eine *TP53*-Mutation vorliegt, angewendet werden.
- Bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation, die Idelalisib bereits als Erstlinientherapie erhalten, ist die Entscheidung, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, nach einer sorgfältigen, individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu treffen.

Unveränderte Anwendungsgebiete:

- Die Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab kann bei Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapielinie erhalten haben, angefangen oder fortgesetzt werden.
- Die Behandlung mit Idelalisib als Monotherapie kann außerdem bei erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angefangen oder fortgesetzt werden.

Neue Maßnahmen zur Risikominimierung für alle Patienten mit CLL oder FL:

- Die Patienten sind über das Risiko schwerwiegender und/oder tödlich verlaufender Infektionen aufzuklären.
- Die Behandlung mit Idelalisib sollte bei Patienten mit Verdacht auf bestehende systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektionen nicht angefangen werden.
- Alle Patienten sind über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) zu behandeln.
- Die Patienten sind über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen zu überwachen und anzuweisen, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.
- Es sind regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen.
- Bei allen Patienten ist die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen zu bestimmen, während die Überwachung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal pro Woche erfolgen sollte (siehe nachstehende Tabelle).

ANZ 1.000 bis < 1500/mm ³	ANZ 500 bis < 1.000/mm ³	ANZ < 500/mm ³
Einnahme von Zydelig fortsetzen.	Einnahme von Zydelig fortsetzen. ANZ mindestens einmal pro Woche überprüfen.	Einnahme von Zydelig unterbrechen. ANZ mindestens einmal pro Woche überprüfen, bis die ANZ einen Wert von $\geq 500/\text{mm}^3$ erreicht hat. Danach kann die Einnahme von Zydelig mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Hintergrundinformationen

In drei laufenden Phase 3 - Studien zur Untersuchung von Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidierten iNHL/SLL ist bei Patienten, die Idelalisib erhalten haben, im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und ein erhöhtes Risiko für Todesfälle aufgetreten. Der kombinierte prozentuale Anteil der Todesfälle in diesen drei Studien betrug im Idelalisib-Behandlungsarm 7,4 % und im Placebo-Arm 3,5 %. Die zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen (einschließlich Infektionen mit PJP und CMV) sowie auf Atemwegsereignisse zurückzuführen, von denen einige möglicherweise infektiösbedingt waren.

Die Studien zum iNHL/SLL umfassten Patienten mit Krankheitsmerkmalen, die von denen in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten abweichen, oder es wurde eine bei Patienten mit iNHL derzeit nicht zugelassene Anwendung einer Kombinationsbehandlung mit Idelalisib untersucht. In der klinischen Studie zur CLL wurde Idelalisib in einer derzeit nicht zugelassenen Kombinationsbehandlung untersucht. In dieser Studie waren jedoch zuvor unbehandelte Patienten eingeschlossen, von denen einige eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufwiesen.

Die Fachinformation von Zydelig wird derzeit aktualisiert, um den oben erläuterten vorläufigen Vorsichtsmaßnahmen Rechnung zu tragen. Die EMA prüft die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die derzeit zugelassene Anwendung und wird neue Empfehlungen unverzüglich mitteilen.

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.

Kontakte

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

Mit freundlichen Grüßen,



John McHutchison, MD

Executive Vice President,

Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.



Carsten Nowotsch

Geschäftsführer

Gilead Sciences GmbH



Dr. Bastian Schubert

Stufenplanbeauftragter

Gilead Sciences GmbH