

März 2016

Wichtige Mitteilung

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 Absprache mit Swissmedic möchte Gilead Sciences Switzerland Sàrl Sie über wichtige Massnahmen bei der Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) informieren. 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 lymphozytischem 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 Kombinationen oder Patientenpopulationen untersucht.

In diesem Brief werden die zu befolgenden Vorsichtsmassnahmen erläutert, während Swissmedic die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die derzeit zugelassene Anwendung des Arzneimittels weiter untersucht.

Zusammenfassung

Vorläufige Empfehlungen:

- Idelalisib darf bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nicht als Erstlinientherapie eingesetzt werden, wenn eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt.
- Bei Patienten mit CLL und 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 zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer B-Zell Leukämie (B-CLL) und Komorbidität:
 - die mindestens eine Vortherapie erhalten haben
- Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem follikulärem Lymphom (FL), die zwei vorausgegangene Therapielinien erhalten haben.

Neue 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 darf bei Patienten mit Verdacht auf bestehende systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektionen nicht eingeleitet 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 Hinweisen 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 1000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe nachstehende Tabelle).

ANZ 1000 bis < 1500/mm³	ANZ 500 bis < 1000/mm³	ANZ < 500/mm³
Einnahme von Zydelig fortsetzen.	Einnahme von Zydelig fortsetzen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen.	Einnahme von Zydelig unterbrechen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bis die ANZ einen Wert von $\geq 500/\text{mm}^3$ erreicht. Danach kann die Einnahme von Zydelig in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Hintergrundinformationen

In drei laufenden Studien der Phase 3 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. Die kombinierte prozentuale Anzahl der Todesfälle in diesen drei Studien betrug im Behandlungsarm unter Idelalisib 7,4 % und unter Placebo 3,5 %. Die zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen (einschliesslich Infektionen mit PJP und CMV) sowie auf Atemwegsereignisse zurückzuführen, von denen einige möglicherweise infektionsbedingt 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 diese Studie waren jedoch zuvor unbehandelte Patienten eingeschlossen, von denen einige eine 17p-Deletion oder eine *TP53*-Mutation aufwiesen.

Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Zydelig wird derzeit aktualisiert, um den oben erläuterten vorläufigen Vorsichtsmassnahmen Rechnung zu tragen. Die Swissmedic prüft die Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die derzeit zugelassene Anwendung und wird neue Empfehlungen unverzüglich mitteilen.

Aufforderung zur Meldung

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (ELViS) können UAW direkt erfasst werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular ans regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden oder kann direkt bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23).

Alle erforderlichen Informationen finden Sie unter

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00160/index.html?lang=de>

Kontakte

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen steht Ihnen Gilead Sciences Switzerland Sàrl unter der Telefonnummer 041 580 02 00 bzw. der Postadresse Turmstrasse 28, 6300 Zug, gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüssen

John McHutchison, MD

Executive Vice president, Clinical Research

Gilead Sciences Inc.

André Lüscher

General Manager

Gilead Sciences Switzerland Sàrl