



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 25.08.2016
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über aktualisierte Empfehlungen nach Abschluss der Überprüfung der Sicherheitsdaten

Zydelig 100 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/14/938/001

Zydelig 150 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/14/938/002

Wirksamer Bestandteil: Idelalisib

Zulassungsinhaber: Gilead

Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.



Mit diesem Schreiben wird über das Ergebnis einer EU-weiten Überprüfung von Zydelig (Idelalisib) informiert, 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.

Damit werden die Schlussfolgerungen, die sich aus der Überprüfung ergeben haben, zusammengefasst und die im März (siehe Bundesamtsschreiben vom 29.03.2016) mittels eines Schreibens an medizinische Fachkreise 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 zur Untersuchung von Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und frühen Therapielinie bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom/kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (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 zusätzlichen Todesfälle waren hauptsächlich auf Infektionen, einschließlich Infektionen mit PJP und CMV zurückzuführen.

Die Studien zum iNHL/SLL umfassten Patienten mit Krankheitsmerkmalen, die von denen in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten abweichen, oder es wurde eine derzeit nicht zugelassene Anwendung einer Kombinationsbehandlung mit Idelalisib 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.

Zu Beginn der Überprüfung empfahl die EMA aufgrund der sehr begrenzten Datenlage als Vorsichtsmaßnahme, dass die Behandlung mit Idelalisib nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation angefangen werden sollte, während die EMA die Angelegenheit weiter untersuchte. 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, kann eine Erstlinientherapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab nur bei Patienten in Erwägung gezogen werden, für die keine anderen Therapien geeignet sind. Dennoch kommt die EMA zu dem Schluss, dass das Risiko einer schwerwiegenden Infektion für alle Anwendungsgebiete relevant ist und daher die in diesem 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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



- 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 mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die ANZ unter 500 pro mm³ fällt. Wenn die ANZ wieder über 500 pro mm³ steigt, kann die Behandlung mit einer geringeren Dosierung (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Zydelig dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 25.8.2016

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>hbmbnbnP22i0aszuuk1DBmsn2ApTt5De rhibWal/aaufTzcuScmwbGBlAudlho/wl 5bna/GBcStPu5BzzfiGp/a2clzGD iiupWavt0</p>