

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

22 Agosto 2016

Zydelig (idelalisib): aggiornamento a seguito della conclusione della revisione dei dati di sicurezza

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Gilead desidera informarla dell'esito della rivalutazione relativo a Zydelig (idelalisib), condotta a livello dell'UE in seguito ai risultati preliminari di tre studi clinici che hanno mostrato un aumento del numero di decessi associati ad infezioni nei bracci trattati con idelalisib. Tali sperimentazioni cliniche, ad oggi interrotte, non valutavano il medicinale nelle associazioni terapeutiche o nelle popolazioni di pazienti attualmente autorizzate.

Questa lettera riporta le conclusioni della rivalutazione e fornisce un aggiornamento alla precedente comunicazione diffusa nel mese di marzo.

Riepilogo

L'indicazione per idelalisib come trattamento di prima linea per i pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) è stata ora aggiornata come segue:

- *in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da LLC come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie.*

Idelalisib continua ad essere indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da LLC che abbiano ricevuto almeno una terapia precedente, e continua ad essere indicato altresì in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) refrattario a due precedenti linee di trattamento.

Le misure di minimizzazione del rischio per la prevenzione delle infezioni in tutte le indicazioni sono state aggiornate con ulteriori istruzioni riguardanti la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e l'infezione da citomegalovirus (CMV):

- Tutti i pazienti devono ricevere una profilassi per la PJP durante il trattamento con idelalisib. La profilassi deve proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione di Zydelig. La durata della profilassi successiva al trattamento deve basarsi sul giudizio clinico e deve tener conto dei fattori di rischio del paziente, quali un trattamento concomitante con corticosteroidi e una neutropenia prolungata.
- Si raccomanda un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o che presentino evidenze di infezione da CMV all'anamnesi. I pazienti con viremia da CMV che non presentano segni clinici di infezione da CMV devono essere altresì monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib. L'assunzione di Zydelig può essere ripresa se l'infezione si risolve e se i benefici di una ripresa di idelalisib sono considerati

superiori ai rischi. Tuttavia, in caso di ripresa, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.

Premessa sui dati di sicurezza

In tre studi clinici di Fase III volti a valutare l'aggiunta di idelalisib a terapie standard di prima linea per la LLC e alla terapia precoce per il linfoma non Hodgkin indolente/linfoma a piccoli linfociti (iNHL/SLL) si è verificata una maggiore incidenza di eventi avversi gravi (SAE) e un maggior rischio di decessi nei pazienti che ricevevano idelalisib rispetto ai gruppi di controllo. Tali decessi sono stati principalmente causati da infezioni, tra cui infezioni da PJP e CMV.

Negli studi su iNHL/SLL sono stati inclusi pazienti con caratteristiche della malattia diverse da quelle attualmente previste nelle indicazioni autorizzate o sono state utilizzate associazioni terapeutiche con idelalisib non attualmente approvate per l'uso.

Esito della rivalutazione dei dati di sicurezza

A seguito della rivalutazione da parte dell'EMA, il rapporto beneficio/rischio di idelalisib in associazione con rituximab per il trattamento della LLC recidivata, compresi i pazienti con delezione 17p o mutazione *TP53*, e di idelalisib in monoterapia per il trattamento del LF refrattario, rimane positivo.

All'inizio della rivalutazione, sulla base di dati disponibili molto limitati, l'EMA raccomandava, a titolo precauzionale, che il trattamento con idelalisib non fosse iniziato come trattamento di prima linea in pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione *TP53* mentre procedeva da parte di EMA la revisione dei dati. A seguito del completamento della rivalutazione, l'EMA ha concluso che i nuovi risultati dello studio non appaiono rilevanti per l'uso autorizzato di Zydelig in questi sottogruppi di pazienti con LLC e raccomanda quindi che Zydelig possa nuovamente essere utilizzato in questi pazienti. Tuttavia, dal momento che i dati di efficacia e sicurezza sono limitati nei pazienti con LLC con delezione 17p o mutazione *TP53* naïve al trattamento, il trattamento di prima linea con idelalisib in associazione con rituximab può essere preso in considerazione per questi pazienti solo quando tali pazienti non risultino essere idonei ad altre terapie. Ciononostante, l'EMA ha concluso che il rischio di infezioni gravi risulta essere rilevante per tutte le indicazioni e che quindi è necessario attuare tutte le misure definite nella presente lettera affinché tale rischio possa essere ridotto al minimo.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Zydelig è stato aggiornato nel mese di marzo 2016 per rispecchiare le misure precauzionali provvisorie. Dopo la conclusione del riesame sulla sicurezza da parte dell'EMA, l'RCP viene nuovamente aggiornato per modificare l'indicazione per il trattamento di prima linea nei pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione *TP53*. Saranno inoltre incluse ulteriori informazioni sulla sicurezza riguardanti le infezioni gravi, tra cui PJP. Le seguenti indicazioni, già rilasciate, rimangono invariate:

- I pazienti devono essere informati del rischio di infezioni gravi e/o fatali durante il trattamento con idelalisib.
- Il trattamento con idelalisib non deve essere iniziato in pazienti con evidenze di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso.
- I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi respiratori durante tutto il trattamento con idelalisib e devono essere invitati a segnalare tempestivamente nuovi sintomi respiratori.
- La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere monitorata in tutti i pazienti almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib e almeno ogni settimana nei pazienti con CAN inferiore a 1.000 per mm^3 . Il trattamento deve essere interrotto se il valore della CAN scende al di sotto di 500 per mm^3 . Quando il valore della CAN aumenta oltre i

500 per mm³ il trattamento può essere nuovamente ripreso ad una dose più bassa (100 mg due volte al giorno).

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli operatori sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate a questo prodotto tramite il sistema nazionale di segnalazione spontanea.

La segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci dopo l'Autorizzazione del prodotto medicinale è importante. Essa permette una continua valutazione del rapporto beneficio rischio del prodotto.

Allegati

Per ulteriori informazioni sul riesame di Zydelig da parte dell'EMA, si rimanda a:

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

Distinti saluti

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.