

Zydelig-valmiste (idelalisibi): turvallisuusselvityksen pohjalta päivitetty ohjeistus

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Gilead on sopinut Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa tiedottavansa EU:n laajuisen, Zydelig-valmistetta (idelalisibi) koskevan selvityksen tuloksista. Selvitys tehtiin kolmen kliinisen tutkimuksen välitulosten johdosta. Tutkimuksissa havaittiin infektioihin liittyvien kuolemantapausten määrän lisääntyneen idelalisibihoitohaarassa, ja tutkimukset on nyt keskeytetty. Näissä tutkimuksissa käytettiin sellaisia potilaspopulaatioita ja hoitoyhdistelmiä, jotka eivät ole hyväksytyjä EU:ssa.

Tässä kirjeessä esitellään selvityksen johtopäätökset pääpiirteittäin ja päivitetään maaliskuussa lähetetyssä kirjeessä annettuja ohjeita.

Yhteenveto

Kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla idelalisibin käyttöaihe ensilinjan hoitoon on nyt päivitettyssä muodossa seuraavanlainen:

- *yhdistelmänä rituksimabin kanssa sellaisten kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille mikään muu hoito ei tule kyseeseen.*

Idelalisibi on edelleen tarkoitettu yhdistelmänä rituksimabin kanssa aikuisille KLL-potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet ainakin yhtä muuta hoitoa, ja monoterapiana aikuispotilaille, joiden follikulaarinen lymfooma (FL) on ollut hoitoresistentti kahdelle aiemmalle hoitolinjalle.

Infektioiden ehkäisemiseen tarkoitetuista riskien minimointitoimenpiteistä annetut ohjeet on päivitetty kaikkien käyttöaiheiden osalta, ja *Pneumocystis jirovecii* (PJP) -keuhkokuumeen sekä sytomegalovirus (CMV) -infektion osalta annetaan lisäohjeita seuraavasti:

- Kaikille potilaille on annettava PJP:n estohoitoa idelalisibihoidon ajan. Estohoitoa on jatkettava 2–6 kuukauden ajan Zydelig-hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidonjälkeisen estohoidon kesto on määritettävä kliinisen harkinnan pohjalta, ja määrityksessä on huomioitava potilaan riskitekijät, kuten samanaikainen kortikosteroidihoito tai pitkittynyt neutropenia.
- Jos potilaan CMV-serologia on positiivinen idelalisibihoitoa aloitettaessa tai on olemassa muuta näyttöä siitä, että potilaalla on ollut CMV-infektio, suositellaan potilaan seuranta säännöllisin kliinisin tutkimuksin ja laboratoriokokein CMV-infektion varalta.

Myös potilaita, joilla todetaan CMV-viremia ilman merkkejä CMV-infektiosta, on tarkkailtava huolellisesti. Jos potilaalla todetaan näyttöä CMV-viremiasta ja kliinisiä merkkejä CMV-infektiosta, idelalisibihoidon keskeyttämistä on harkittava. Zydelig-hoitoa voidaan jatkaa, jos infektio on parantunut ja jos idelalisibihoidon jatkamisen hyötyjä pidetään riskejä suurempina. Jos hoitoa jatketaan, on kuitenkin harkittava ennakoivaa CMV-hoitoa.

Turvallisuuteen liittyvän huolen taustaa

Vakavia hättätapahtumia ilmaantui enemmän ja kuoleman riski oli lisääntynyt potilailla, jotka saivat idelalisibia, verrattuna vertailuryhmien potilaisiin kolmessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, joissa tutkittiin idelalisibia vakiintuneiden hoitojen lisälääkkeenä ensilinjan KLL-hoidossa ja indolentin non-Hodgkin-B-solulymfooman/pienilymfosyyttisen lymfooman (iNHL/SLL) varhaislinjan hoidossa. Ylimääräiset kuolemat johtuivat pääasiassa infektiosta, PJP- ja CMV-infektiot mukaan lukien.

iNHL/SLL-tutkimuksissa oli mukana potilaita, joiden sairaus ei ollut nykyisen myyntiluvan käyttöaiheiden mukainen, tai niissä tutkittiin sellaista idelalisibihoidon yhdistelmää, jota ei tällä hetkellä ole hyväksytty käyttöön.

Turvallisuusselvityksen tulokset

EMA:n selvityksen johtopäätöksenä on, että idelalisibilla on edelleen positiivinen hyöty-riskisuhde sekä yhdistelmänä rituksimabin kanssa relapsoituneen KLL:n hoidossa, mukaan lukien potilaat, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, että monoterapiana refraktorisen FL:n hoidossa.

Selvityksen alussa EMA suositteli hyvin vähäisten saatavilla olevien tietojen perusteella varotoimena, että idelalisibihoidoa ei tulisi aloittaa ensilinjan hoitona KLL-potilailla, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, kunnes EMA on tutkinut asiaa tarkemmin. Selvityksen valmistuttua EMA on todennut, että uudet tutkimustulokset eivät näytä olevan merkityksellisiä Zydelig-valmisteen myyntiluvan mukaisen käytön kannalta kyseisillä KLL-potilaiden alaryhmillä, ja sen vuoksi EMA:n suositus on, että Zydelig-hoito voidaan jälleen aloittaa näillä potilailla. Saatavilla on vain vähän tehoa ja turvallisuutta koskevia tietoja sellaisten KLL-potilaiden hoidosta, joita ei ole aiemmin hoidettu ja joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio, joten ensilinjan hoitoa idelalisibilla yhdistelmänä rituksimabin kanssa voidaan harkita näille potilaille ainoastaan, mikäli mikään muu hoitomuoto ei tule heille kyseeseen. EMA toteaa kuitenkin, että vakavan infektion riski koskee kaikkia käyttöaiheita, ja sen vuoksi tässä kirjeessä annettuja ohjeita on noudatettava tämän riskin minimoimiseksi.

Zydelig-valmisteen valmisteyhteenveto päivitettiin maaliskuussa 2016 siten, että tilapäiset varotoimenpiteet sisältyvät siihen. Valmisteyhteenvetoa päivitetään EMA:n suorittaman turvallisuusselvityksen pohjalta muokkaamalla käyttöaihetta sellaisten KLL-potilaiden ensilinjan hoidon osalta, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio. Valmisteyhteenvetoon lisätään turvallisuustietoja vakavista infektiosta, kuten PJP-infektiosta. Seuraavat aiemmin annetut ohjeet ovat edelleen voimassa:

- Potilaille on kerrottava vakavien ja/tai kuolemaan johtavien infektioiden vaarasta idelalisibihoidon yhteydessä.

- Idelalisibihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joilla todetaan viitteitä aktiivisesta systeemisestä bakteeri-, sieni- tai virusinfektiosta.
- Potilaita on tarkkailtava koko idelalisibihoidon ajan hengitystieoireiden ja -löydösten varalta ja heitä on neuvottava ilmoittamaan viipymättä uusista hengitystieoireista.
- Neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut) on tutkittava kaikilta potilailta vähintään 2 viikon välein idelalisibihoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja vähintään kerran viikossa potilailta, joiden B-Neut on alle 1,0 E9/l. Hoito on keskeytettävä, jos B-Neut alittaa arvon 0,5 E9/l. Kun B-Neut ylittää uudelleen arvon 0,5 E9/l, hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (100 mg kaksi kertaa päivässä).

Haittavaikutusraportointi

Terveystieteen ammattilaisia muistutetaan jatkamaan tähän valmisteeseen liittyvien haittavaikutusepäilyjen ilmoittamista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ilmoittamalla kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea

Yrityksen yhteystiedot

Jos sinulla on lisäkysymyksiä, ota yhteys Gilead Medical Information -osastoon, sähköpostitse: Nordics.SafetyMailbox@gilead.com tai puhelimitse: +46 (0)8 5057 1800.

Liitteet

Lisätietoja EMA:n suorittamasta Zydelig-selvityksestä on saatavana täältä:

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

Ystävällisesti



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences Limited