

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

23 maart 2016

Document ref nr: 1101-16-208

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Beperkingen met betrekking tot het gebruik van Zydelig (idelalisib) voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) en recidief van folliculair lymfoom (FL) na nieuwe resultaten van klinisch onderzoek

Geachte mevrouw, mijnheer

Geachte dokter,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) wil Gilead u informeren over belangrijke maatregelen voor het gebruik van Zydelig (idelalisib) bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) en folliculair lymfoom (FL), terwijl het EMA een diepgaand onderzoek uitvoert. Tussentijdse resultaten van drie nog lopende studies die de toevoeging van idelalisib aan standaard eerstelijns therapie van CLL en aan de behandeling van recidief van indolent non-hodgkinlymfoom/klein lymfocytair lymfoom (iNHL/SLL) evalueren, toonden een verhoging aan van het aantal gevallen van overlijden gerelateerd aan infecties in de behandelingsgroep met idelalisib. Deze klinische onderzoeken, die nu zijn stopgezet, evalueerden het geneesmiddel niet binnen de actueel vergunde combinaties of patiëntenpopulaties.

In deze brief worden de voorzorgsmaatregelen beschreven die moeten worden gevolgd terwijl het EMA verder onderzoek verricht naar de invloed van deze bevindingen op het op dit moment vergunde gebruik van de geneesmiddelen.

Samenvatting

Tussentijdse aanbevelingen:

- Idelalisib mag niet worden ingesteld als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die een 17p-deletie of *TP53*-mutatie hebben.
- Voor patiënten met CLL die een 17p-deletie of *TP53*-mutatie hebben en idelalisib al als eerstelijnsbehandeling krijgen, moeten klinici zorgvuldig per patiënt de voordelen tegen de risico's afwegen en beslissen over het wel of niet voortzetten van de behandeling.

Indicaties die ongewijzigd zijn:

- Idelalisib in combinatie met rituximab kan worden ingesteld of voortgezet bij patiënten met CLL die ten minste één eerdere therapielijn hebben gekregen.

- Idelalisib mag ook worden ingesteld of voortgezet als monotherapie bij volwassen patiënten met FL dat refractair is voor twee eerdere therapielijnen.

Nieuwe risicobeperking voor alle patiënten bij CLL en FL:

- Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico van ernstige en/of fatale infecties.
- Idelalisib mag niet worden ingesteld bij patiënten met enig bewijs van nog aanwezige, systemische bacteriële infectie, schimmelinfectie of virale infectie.
- Gedurende de gehele behandeling met idelalisib moet bij alle patiënten profylaxe voor *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) worden toegediend.
- Patiënten moeten gedurende de gehele behandeling worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen met betrekking tot de ademhaling, en moeten het advies krijgen dat ze nieuwe respiratoire symptomen onmiddellijk moeten melden.
- Er moet regelmatig een klinische screening en laboratoriumscreening voor infectie met cytomegalovirus (CMV) worden uitgevoerd. Behandeling met idelalisib moet worden gestaakt bij patiënten met bewezen infectie of viremie.
- Bij alle patiënten moeten absolute neutrofieltellingen (ANC) worden gecontroleerd, ten minste om de 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling met idelalisib, en bij patiënten bij wie de ANC minder dan 1.000 per mm³ bedraagt, moet dit ten minste elke week worden gecontroleerd (zie tabel hieronder).

ANC 1.000 tot < 1.500/mm ³	ANC 500 tot < 1.000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Dosering van Zydelig handhaven.	Dosering van Zydelig handhaven. ANC minstens wekelijks controleren.	Dosering van Zydelig onderbreken. ANC minstens wekelijks controleren tot ANC ≥ 500/mm ³ ; daarna mag dosering van Zydelig worden hervat bij 100 mg tweemaal daags.

Achtergrondinformatie over de veiligheidskwestie

In drie lopende fase 3-studies die de toevoeging van idelalisib aan standaard eerstelijnstherapieën van CLL en recidief van INHL/SLL evalueren, kwamen in vergelijking met de controlegroepen een hogere incidentie van ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en een verhoogd risico van overlijden voor bij patiënten die idelalisib kregen. Het gecombineerde percentage gevallen van overlijden in deze drie onderzoeken bedroeg in de groep met idelalisib 7,4% ten opzichte van 3,5% in de groep met placebo. Het hogere percentage gevallen van overlijden werd hoofdzakelijk veroorzaakt door infecties,

waaronder PJP- en CMV-infecties, alsook respiratoire voorvallen, waarvan sommige mogelijk verband hielden met infecties.

De onderzoeken naar iNHL/SLL omvatten patiënten opgenomen met andere ziektekenmerken dan die onder de op dit moment vergunde indicaties vallen, ze onderzochten een gecombineerde behandeling met idelalisib die op dit moment niet is vergund voor gebruik bij patiënten met iNHL. Het klinische onderzoek bij CLL was een onderzoek met idelalisib bij een gecombineerde behandeling die op dit moment niet is vergund, hoewel de patiënten die erin waren opgenomen nog niet eerder werden behandeld en sommigen een 17p-deletie of *TP53*-mutatie hadden.

De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) van Zydelig wordt zo aangepast dat de hierboven vermelde voorlopige voorzorgsmaatregelen erin worden opgenomen. Het EMA voert verder onderzoek uit naar de invloed van deze bevindingen voor het op dit moment goedgekeurde gebruik; nieuw advies zal onmiddellijk worden meegedeeld.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Zydelig te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – Afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Gilead op het telefoonnummer 02/401.35.85 of per e-mail naar benelux.safety@gilead.com.

Contactpunten van het bedrijf

Neem contact op met Gilead Medical Affairs, Thierry Marysael via tel +32 (0)2 401 3573 of via e-mail: Thierry.Marysael@gilead.com indien u nog vragen hebt.

Hoogachtend,



John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.