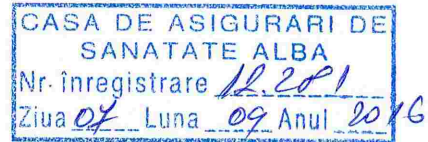




**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  
**CABINET PREȘEDINTE**

Calca Călărășilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București  
 E-mail: cabinet\_președinte@cnas.ro, Tel. 0372/309.270, Fax 0372/309.231

P6967/06.08.2016



**Către,**  
 Casa de Asigurări de Sănătate .....

**În atenția,**  
 Doamnei/Domnului Președinte - Director General

În conformitate cu adresa ANDM nr. 30219E/11.08.2016, înregistrată la C.N.A.S. – cu nr. P6967/17.08.2016 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Gilead Sciences International Ltd., pentru informarea corpului medical referitoare la recomandările actualizate în urma închiderii reevaluării privind siguranța administrării medicamentelor Zydellg (Idelalisib) de 100mg și Zydellg (Idelalisib) 150mg, comprimate filmate.

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății – Zydellg (Idelalisib): recomandări actualizate în urma închiderii reevaluării privind siguranța..”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

p. Președinte  
**Radu TIBICHI**  
 DIRECTOR GENERAL

August 2016

**Zydelig (idelalisib): recomandări actualizate în urma încheierii  
reevaluării privind siguranța**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Gilead dorește să vă informeze despre rezultatul unei reevaluări la nivelul Uniunii Europene (UE) cu privire la medicamentul Zydelig (idelalisib), efectuată în urma rezultatelor intermediare provenite din trei studii clinice care au indicat un număr crescut de decese asociate infecțiilor în grupul de tratament cu idelalisib, și care sunt acum oprite. Aceste studii clinice au implicat categorii de pacienți și asocieri de tratamente care nu sunt autorizate în UE.

Această scrisoare prezintă concluzia reevaluării și furnizează o actualizare a recomandărilor prezentate într-o scrisoare transmisă în luna martie.

**Rezumat**

Indicația pentru idelalisib ca tratament de primă linie al pacienților cu leucemie limfocitară cronică (LLC) a fost actualizată după cum urmează:

- *în asociere cu rituximab pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC ca tratament de primă linie în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienții care nu sunt eligibili pentru nicio altă terapie.*

Idelalisibul este indicat în continuare în asociere cu rituximab pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o schemă anterioară de tratament și în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament.

Măsurile de reducere la minimum a riscului pentru prevenirea infecțiilor în toate indicațiile au fost actualizate cu recomandări suplimentare privind pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) și infecția cu citomegalovirus (CMV), după cum urmează:

- Toți pacienții trebuie să primească tratament profilactic pentru PPJ, pe tot parcursul tratamentului cu idelalisib. Acesta trebuie continuat timp de până la 2 până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu Zydelig. Durata profilaxiei după tratament trebuie stabilită în funcție de evaluarea clinică, luând în considerare factorii de risc ai pacientului, cum sunt tratamentul concomitent cu corticosteroizi și neutropenia prelungită.
- La pacienții seropozitivi CMV la începutul tratamentului cu idelalisib sau care prezintă alte dovezi de antecedente de infecție cu CMV, se recomandă monitorizare regulată clinică și de laborator pentru infecția cu CMV. Pacienții cu viremie CMV, dar fără semne de infecție cu CMV trebuie monitorizați, de asemenea, cu atenție. Pentru pacienții cu dovezi de viremie CMV și semne clinice de infecție cu CMV trebuie luată în considerare întreruperea administrării de idelalisib. Administrarea Zydelig poate fi reluată dacă infecția s-a remis și dacă se consideră că beneficiile reluării administrării idelalisibi depășesc riscurile. Cu toate acestea, dacă administrarea este reluată, trebuie luată în considerare administrarea prealabilă de tratament pentru CMV.

#### *Informații de referință privind problema de siguranță*

La pacienții cărora li s-a administrat idelalisib a existat o incidență mai mare a evenimentelor adverse grave (EAG) și un risc crescut de deces, comparativ cu grupurile de control, în trei studii clinice de fază 3 de evaluare a adăugării de idelalisib la terapiile standard pentru tratamentul de primă linie al LLC și tratamentul de linie timpurie al limfomului non-Hodgkin indolent/limfomului cu limfocite mici (LNHi/LLM). Numărul suplimentar de decese a fost cauzat, în principal, de infecții, inclusiv PPJ și infecții cu CMV.

Studiile efectuate pentru LNHi/LLM au inclus pacienți cu caracteristici ale bolii diferite de cele incluse în indicațiile autorizate în prezent sau au investigat o asociere de tratament cu idelalisib care nu este aprobată în prezent pentru utilizare.

#### *Rezultatul în urma reevaluării privind siguranța*

În urma finalizării reevaluării de către EMA, raportul beneficiu/risc al idelalisibului în asociere cu rituximab pentru tratamentul LLC recidivate, incluzând pacienți care prezintă deleția 17p sau mutația TP53, și al monoterapiei cu idelalisib pentru tratamentul LF refractar rămâne pozitiv.

La începutul reevaluării, pe baza datelor disponibile foarte limitate, EMA a recomandat ca măsură de precauție ca tratamentul cu idelalisib să nu fie inițiat ca tratament de primă linie la pacienții cu LLC care prezintă deleția 17p sau mutația TP53, în timp ce EMA investighează aceste aspecte în continuare. În urma finalizării reevaluării, EMA a concluzionat că noul rezultat al studiului par să nu fie relevante pentru utilizarea autorizată a Zydelig la aceste subgrupe de pacienți cu LLC



și, prin urmare, EMA recomandă ca tratamentul cu Zydelig poate fi acum din nou inițiat la acești pacienți. Cu toate acestea, deoarece datele privind eficacitatea și siguranța sunt limitate la pacienții cu LLC netratați anterior, care prezintă deleția 17p sau mutația TP53, tratamentul de primă linie cu idelalisib în asociere cu rituximab poate fi luat în considerare la acești pacienți numai în cazul în care nu sunt eligibili pentru alte terapii. Cu toate acestea, EMA a concluzionat că riscul de infecții grave este relevant pentru toate indicațiile și, prin urmare, trebuie puse în aplicare măsurile descrise în această scrisoare, în vederea reducerii la minimum a riscului.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Zydelig a fost actualizat în luna martie 2016 pentru a reflecta măsurile de precauție provizorii. În urma concluziei reevaluării privind siguranța efectuată de către EMA, RCP este actualizat suplimentar în vederea modificării indicației pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu LLC care prezintă deleția 17p sau mutația TP53. Vor fi incluse informații suplimentare privind siguranța, cu privire la infecțiile grave, inclusiv PPJ. Următoarele recomandări emise anterior rămân nemodificate:

- Pacienții trebuie informați despre riscul apariției unor infecții grave și/sau letale în timpul tratamentului cu idelalisib.
- Tratamentul cu idelalisib nu trebuie inițiat la pacienții cu orice dovezi ale prezenței unei infecții sistemice bacteriene, fungice sau virale în evoluție.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor respiratorii pe tot parcursul tratamentului cu idelalisib și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția unor noi simptome respiratorii.
- Numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie monitorizat la toți pacienții cel puțin o dată la 2 săptămâni, în primele 6 luni de tratament cu idelalisib, și cel puțin săptămânal la pacienții cu valoarea NAN mai mică de 1000 pe  $\text{mm}^3$ . Tratamentul trebuie întrerupt dacă valoarea NAN scade sub 500 pe  $\text{mm}^3$ . Atunci când valoarea NAN crește din nou peste 500 pe  $\text{mm}^3$ , tratamentul poate fi reluat cu o doză mai mică (100 mg, de două ori pe zi).

#### *Apel la raportarea de reacții adverse*

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Zydelig (idelalisib), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale la secțiunea Raportarea o reacție adversă, trimisă către:

**Centrul Național de Farmacovigilență**  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,  
011478 București, România  
fax: +4 021 316 34 97  
tel: +4 0757 117 259  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

S.C. ROMASTRU TRADING S.R.L  
Departamentul Regulatory Affairs & Pharmacovigilance  
Telefon: + 4 021 233 17 81  
Fax: + 4 021 233 17 82  
E-mail: [pharmacovigilance@neolapharma.ro](mailto:pharmacovigilance@neolapharma.ro)

*Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață*

Contactați Gilead Medical Information la următoarele date de contact dacă aveți întrebări suplimentare:

Lucian Oprea, MD  
Medical Manager  
Telefon: + 4 021 233 27 60  
Fax: + 4 021 233 27 61  
Email: [lucian.oprea@neolapharma.ro](mailto:lucian.oprea@neolapharma.ro)

*Anexe*

Informații suplimentare privind reevaluarea EMA cu privire la Zydelig pot fi găsite aici:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/human\\_referral\\_prac\\_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/human_referral_prac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Cu stimă,



John McHutchison, MD  
Executive Vice President, Clinical Research  
Gilead Sciences, Inc.