P6964/06.09.2016

C.N.A.S.
Casa de Asigurări de Sănătate Constanța
DATA: 07 SEP 2016
INTRARE / IEȘIRE Nr. 8124

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 **Zydelig** (idelalisib) de 100mg și Zydelig (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* – Zydelig (idelalisib): recomandări actualizate în urma închiderii reevaluării privind siguranța.."

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

p. Președinte

Radu TIBICAI

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 jiroveci* (PPJ) și infecția cu citomegalovirus (CMV), după cum urmează:

- Toţi pacienţii 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 funcţie de evaluarea clinică, luând în considerare factorii de risc ai pacientului, cum sunt tratamentul concomitent cu corticosteroizi şi neutropenia prelungită.
- La pacienţii seropozitivi CMV la începutul tratamentului cu idelalisib sau care prezintă alte dovezi de antecedente de infecţie cu CMV, se recomandă monitorizare regulată clinică şi de laborator pentru infecţia cu CMV. Pacienţii cu viremie CMV, dar fără semne de infecţie cu CMV trebuie monitorizaţi, de asemenea, cu atenţie. Pentru pacienţii cu dovezi de viremie CMV şi semne clinice de infecţie cu CMV trebuie luată în considerare întreruperea administrării de idelalisib. Administrarea Zydelig poate fi reluată dacă infecţia s-a remis şi dacă se consideră că beneficiile reluării administrării idelalisibi depăşesc riscurile. Cu toate acestea, dacă administrarea este reluată, trebuie luată în considerare administrarea prealabilă de tratament pentru CMV.

Informaţii de referinţă privind problema de siguranţă

La pacienţii cărora li s-a administrat idelalisib a existat o incidenţă mai mare a evenimentelor adverse grave (EAG) şi 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 şi 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 infecţii, inclusiv PPJ şi infecţii cu CMV.

Studiile efectuate pentru LNHi/LLM au inclus pacienţi cu caracteristici ale bolii diferite de cele incluse în indicaţiile 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 siguranţa

În urma finalizării reevaluării de către EMA, raportul beneficiu/risc al idelalisibului în asociere cu rituximab pentru tratamentul LLC recidivate, incluzând pacienţi care prezintă deleţia 17p sau mutaţia *TP53*, şi 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 precauţie ca tratamentul cu idelalisib să nu fie iniţiat ca tratament de primă linie la pacienţii cu LLC care prezintă deleţia 17p sau mutaţia *TP53*, în timp ce EMA investighează aceste aspecte în continuare. În urma finalizării reevaluării, EMA a concluzionat că noile rezultate ale studiului par să nu fie relevante pentru utilizarea autorizată a Zydelig la aceste subgrupe de pacienţi cu LLC

și, prin urmare, EMA recomandă că 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 mm^3. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valoarea NAN scade sub 500 pe mm^3. Atunci când valoarea NAN crește din nou peste 500 pe 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), 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 Raportează 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

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

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizațiile 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

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

Cu stimă,

John McHutchison, MD

Executive Vice President, Clinical Research

Gilead Sciences, Inc.