

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

Limitazioni all'uso di Zydelig (idelalisib) per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) e del linfoma follicolare (LF) recidivato in seguito ai nuovi risultati delle sperimentazioni cliniche

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Gilead desidera informarla di importanti misure di sicurezza relative all'uso di Zydelig (idelalisib) nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) e del linfoma follicolare (LF) mentre l'EMA sta conducendo un riesame approfondito. I risultati intermedi di tre studi in corso volti a valutare l'aggiunta di idelalisib alla terapia di prima linea standard della LLC e al trattamento del linfoma non Hodgkin indolente/linfoma linfocitico a piccole cellule (iNHL/SLL) recidivati hanno mostrato un aumento del numero di decessi associati a infezioni nel braccio trattato con idelalisib. Queste sperimentazioni cliniche, che ora sono state interrotte, non valutavano il medicinale nelle associazioni terapeutiche o nelle popolazioni di pazienti attualmente autorizzate.

Questa lettera stabilisce misure precauzionali da seguire mentre l'EMA indaga ulteriormente l'effetto di tali risultati sull'uso attualmente autorizzato del medicinale.

Riassunto

Raccomandazioni temporanee:

- Non deve essere iniziato un trattamento di prima linea con idelalisib in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) con delezione 17p o mutazione TP53.
- Per i pazienti affetti da LLC con delezione 17p o mutazione TP53 già in trattamento con idelalisib come terapia di prima linea, i medici devono valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio individuale e decidere se proseguire il trattamento.

Le indicazioni terapeutiche invariate sono:

- Il trattamento con idelalisib in associazione con rituximab può essere iniziato o proseguito in pazienti affetti da LLC che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.
- Il trattamento con idelalisib può essere iniziato o proseguito come monoterapia in pazienti adulti affetti da LF refrattari a due precedenti linee di trattamento.

Nuove misure di minimizzazione del rischio per tutti i pazienti affetti da LLC e LF:

- I pazienti devono essere informati del rischio di infezioni gravi e/o fatali.
- Il trattamento con idelalisib non deve essere iniziato in pazienti con evidenze di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso.
- La profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) deve essere somministrata a tutti i pazienti per tutta la durata del trattamento con idelalisib.
- I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi respiratori durante tutto il trattamento e devono essere invitati a segnalare tempestivamente nuovi sintomi respiratori.
- Deve essere condotto uno screening clinico e di laboratorio regolare per l'infezione da citomegalovirus (CMV). Il trattamento con idelalisib deve essere interrotto nei pazienti con evidenze di infezioni o viremia.
- 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 (vedere la tabella seguente).

CAN da 1.000 a < 1.500/ mm^3	CAN da 500 a < 1.000/ mm^3	CAN < 500/ mm^3
Proseguire la somministrazione di Zydelig.	Proseguire la somministrazione di Zydelig. Monitorare la CAN almeno una volta alla settimana.	Interrompere la somministrazione di Zydelig. Monitorare la CAN almeno una volta alla settimana finché la CAN non risulti essere $\geq 500/\text{mm}^3$, quindi si potrebbe riprendere la somministrazione di Zydelig a 100 mg due volte al giorno.

Origine delle misure di sicurezza

In tre studi in corso di Fase III volti a valutare l'aggiunta di idelalisib a terapie standard di prima linea per la LLC e l'iNHL/SLL recidivati, nei pazienti che ricevevano idelalisib si è verificata una più alta incidenza di eventi avversi gravi (SAE) e un aumentato rischio di decessi rispetto ai gruppi di controllo. In questi tre studi, la percentuale combinata di decessi nel braccio trattato con idelalisib è stata del 7,4% rispetto al 3,5% nel braccio trattato con placebo. L'eccesso di mortalità è stato principalmente causato da infezioni, tra cui PJP e infezioni da CMV, oltre che da eventi respiratori, alcuni dei quali potrebbero essere stati correlati alle infezioni.

Gli studi sull'iNHL/SLL hanno incluso pazienti con caratteristiche della malattia diverse da quelle attualmente previste nelle indicazioni autorizzate o hanno valutato un'associazione terapeutica con idelalisib non attualmente approvata per l'uso nei pazienti affetti da iNHL. La sperimentazione clinica sulla LLC ha studiato idelalisib in un'associazione terapeutica che non è attualmente approvata ma ha coinvolto pazienti che non avevano ricevuto un trattamento precedente, alcuni dei quali presentavano delezione 17p o mutazione TP53.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Zydelig è attualmente in corso di aggiornamento per riflettere le misure precauzionali provvisorie di cui sopra. L'EMA sta inoltre indagando l'implicazione di questi riscontri sull'uso attualmente autorizzato; qualsiasi nuova raccomandazione sarà comunicata tempestivamente.

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.

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.