



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 luglio 2016
EMA/488322/2016

Il CHMP conferma le raccomandazioni per l'uso di Zydelig

I pazienti devono essere monitorati per infezioni e devono assumere antibiotici durante e dopo il trattamento.

Il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) dell'EMA ha confermato che i benefici del Zydelig (idelalisib) nel trattamento dei seguenti tumori del sangue: leucemia linfatica cronica (LLC) e linfoma follicolare, superano i rischi di effetti indesiderati. Tuttavia, in seguito ad una revisione, sono state aggiornate le raccomandazioni relative alla minimizzazione del rischio di infezioni gravi nei pazienti trattati con questo medicinale.

A tutti i pazienti trattati con Zydelig devono essere somministrati preventivamente medicinali per l'infezione polmonare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* durante il trattamento e il trattamento deve essere continuato fino a 6 mesi dopo che la terapia con Zydelig è stata sospesa. I pazienti che ricevono Zydelig devono anche essere monitorati per segni di infezione e devono effettuare regolarmente esami del sangue per misurare il livello di globuli bianchi. Un basso numero di globuli bianchi può indicare un aumentato rischio di infezioni e rende necessaria l'interruzione del trattamento. Zydelig non può essere iniziato inoltre in pazienti con qualsiasi infezione generalizzata.

In aggiunta, a seguito di una raccomandazione cautelativa temporanea di non iniziare il trattamento con Zydelig in pazienti con LLC non precedentemente trattati e che hanno alcune mutazioni genetiche specifiche¹, il CHMP ora ha concluso che il trattamento con Zydelig può ancora essere avviato in questi pazienti, a condizione che i trattamenti alternativi non siano adeguati e che vengano seguite le misure per prevenire l'infezione.

La revisione che è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) è stata iniziata a causa dei decessi osservati in 3 studi in cui Zydelig è stato somministrato a gruppi di pazienti per i quali non è autorizzato o in combinazioni non autorizzate con altri medicinali. Nella sua revisione, il PRAC ha valutato i dati da questi studi insieme ad altre evidenze disponibili, nonché avvalendosi della consulenza di esperti in questo campo. Anche se gli studi non hanno utilizzato il farmaco nello stesso modo in cui è attualmente autorizzato, la revisione ha concluso che il rischio di infezioni gravi ha una qualche rilevanza per l'uso autorizzato. Il CHMP ha confermato le raccomandazioni fornite nella revisione del PRAC e il suo parere sarà ora inviato alla Commissione europea per una decisione finale vincolante.

Informazioni per i pazienti



- Ci sono state segnalazioni di gravi effetti indesiderati in studi clinici con il farmaco anti-cancro Zydelig. Per garantire che il farmaco sia usato nel modo più sicuro possibile sono state apportate modifiche al modo in cui il farmaco viene usato.
- Se sta assumendo Zydelig, riceverà antibiotici per prevenire un particolare tipo di infezione polmonare (polmonite da *Pneumocystis jirovecii*). Poiché alcune infezioni si sono verificate dopo che i pazienti avevano terminato il loro trattamento del cancro, dovrà continuare a prendere questi antibiotici per 2-6 mesi dopo l'interruzione di Zydelig.
- Il medico la controllerà regolarmente per i segni di infezioni. Se sviluppa febbre, tosse o difficoltà respiratorie, deve contattare immediatamente il suo medico.
- Le verranno prescritti regolari esami del sangue per verificare se ha un basso numero di globuli bianchi, poiché un basso numero può aumentare il suo rischio di sviluppare un'infezione. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Zydelig qualora il numero di globuli bianchi sia troppo basso.
- Non deve interrompere Zydelig prima di aver parlato con il suo medico. Se sta assumendo Zydelig e ha domande o dubbi si rivolga al suo medico, infermiere, o al farmacista.

Informazioni per i professionisti del settore sanitario

- Un aumento dell'incidenza di gravi effetti avversi, inclusi decessi, è stato osservato nel braccio di trattamento di 3 studi clinici che hanno valutato l'aggiunta di Zydelig alla terapia standard di prima linea della LLC e del linfoma non-Hodgkin indolente recidivato. La percentuale di decessi nei bracci di trattamento era dell'8% nello studio sulla LLC e dell'8% e 5% negli studi sul linfoma, rispetto al 3%, 6% e 1% osservate rispettivamente nei bracci placebo. Le morti supplementari erano principalmente causate da infezioni, tra cui polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e infezioni da citomegalovirus.
- Gli studi nel linfoma non-Hodgkin includevano pazienti con caratteristiche della malattia diverse da quelle contemplate dalle indicazioni attualmente approvate e investigavano una combinazione di farmaci non attualmente approvata e che può aver influenzato il tasso di infezione. La rilevanza di questi risultati per l'utilizzo autorizzato di Zydelig è quindi limitata, ma suggerisce la necessità di rafforzare le misure per ridurre al minimo il rischio di infezione.
- A condizione che vengano seguite queste misure rafforzate per ridurre al minimo il rischio di infezione (vedi sotto), Zydelig può continuare ad essere utilizzato in combinazione con rituximab in pazienti affetti da LLC che hanno ricevuto almeno una precedente terapia e come monoterapia nei pazienti con linfoma follicolare refrattario a due linee di trattamento.
- Zydelig può essere utilizzato anche in combinazione con rituximab come trattamento di prima linea nella LLC in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 tenendo presente che i pazienti non possono assumere alcun trattamento alternativo e che si seguano le misure riportate di seguito per ridurre il rischio di infezione.
- I pazienti devono essere informati circa il rischio di infezioni gravi con Zydelig. Zydelig non deve essere iniziato nei pazienti con qualsiasi evidenza di infezione sistemica in corso.
- Tutti i pazienti devono ricevere la profilassi per la polmonite da *P. jirovecii* durante il trattamento Zydelig e per i 2-6 mesi successivi l'interruzione del trattamento. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori. Si raccomanda inoltre un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da citomegalovirus ed è stata inclusa una guida specifica nella sintesi aggiornata delle caratteristiche del prodotto (RCP).

- I pazienti devono inoltre eseguire controlli regolari del loro emocromo per rilevare neutropenia. Nel caso in cui il paziente presenti una neutropenia moderata o grave, il trattamento con Zydelig potrebbe dover essere interrotto, in linea con il riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Verrà inviata una lettera agli operatori sanitari per avvisarli di questi cambiamenti.

Maggiori informazioni sul medicinale

Zydelig è un farmaco anti-cancro contenente il principio attivo idelalisib. Nella UE, Zydelig è autorizzato per il trattamento di due tumori dei globuli bianchi, la leucemia linfatica cronica e il linfoma follicolare (un tumore appartenente al gruppo di quelli chiamati linfomi non-Hodgkin).

- Nella leucemia linfatica cronica, Zydelig è utilizzato in combinazione con un altro farmaco (rituximab) in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia e nei pazienti non trattati in precedenza che hanno mutazioni genetiche nelle loro cellule tumorali chiamate delezione 17p o mutazione TP53 e che non hanno i requisiti per poter ricevere altre terapie.
- Nel linfoma follicolare, Zydelig viene usato da solo nei pazienti in cui la malattia non ha risposto a due trattamenti precedenti.

Maggiori informazioni sugli usi autorizzati di Zydelig possono essere trovate sul sito EMA al seguente indirizzo:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Maggiori informazioni sul procedimento

La revisione di Zydelig è stata avviata su richiesta della Commissione europea ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) 726/2004, in data 17 marzo 2016.

La revisione è stata effettuata prima dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), la commissione competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha reso una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni PRAC sono state inviate al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri a tempo debito.