



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15.09.2016
EMA/550185/2016

CHMP bestätigt Anwendungsempfehlungen für Zydelig

Patienten sollten auf Infektionen überwacht werden und während und nach der Behandlung Antibiotika erhalten

Am 21. Juli 2016 bestätigte der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA), dass der Nutzen von Zydelig (Idelalisib) bei der Behandlung der Blutkrebsarten chronische lymphatische Leukämie (CLL) und follikuläres Lymphom gegenüber den Risiken der Nebenwirkungen überwiegt. Nach einer Überprüfung aktualisierte er jedoch die Empfehlungen zur Minimierung des Risikos schwerer Infektionen bei Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Alle mit Zydelig behandelten Patienten sollten während der Therapie eine vorbeugende Behandlung gegen eine Infektion der Lunge erhalten, die als *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie bezeichnet wird, und diese Behandlung sollte bis zu sechs Monate nach Beendigung der Therapie mit Zydelig fortgesetzt werden. Patienten, die Zydelig erhalten, sollten zudem auf Anzeichen einer Infektion überwacht und regelmäßigen Blutuntersuchungen unterzogen werden, um die Spiegel der weißen Blutkörperchen zu messen. Niedrige Konzentrationen weißer Blutkörperchen können auf ein erhöhtes Infektionsrisiko hinweisen. Die Therapie muss in diesem Fall eventuell unterbrochen werden. Außerdem sollte eine Zydelig-Behandlung nicht bei Patienten mit einer generalisierten Infektion begonnen werden.

Nachdem der CHMP eine vorläufige vorsorgliche Empfehlung abgegeben hatte, dass die Behandlung mit Zydelig bei zuvor unbehandelten Patienten mit CLL mit einer bestimmten Genmutation¹ nicht eingeleitet werden sollte, schlussfolgerte er darüber hinaus, dass die Behandlung mit Zydelig bei diesen Patienten wieder begonnen werden kann, sofern alternative Behandlungen nicht geeignet sind und die Maßnahmen zur Vorbeugung einer Infektion befolgt werden.

Die Überprüfung, die vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA durchgeführt wurde, wurde aufgrund von Todesfällen eingeleitet, die in drei Studien beobachtet worden waren, in denen Zydelig bei Patientengruppen, für die es über keine Zulassung verfügt, oder in nicht zugelassenen Kombinationen mit anderen Arzneimitteln angewendet wurde. Bei der Überprüfung bewertete der PRAC Daten aus diesen Studien zusammen mit anderer verfügbarer Evidenz und holte den Rat von Experten auf diesem Gebiet ein. Obwohl das Arzneimittel in den Studien nicht genauso wie in der derzeit zugelassenen Art und Weise angewendet worden war, führte die Überprüfung zu dem Schluss, dass das Risiko schwerer Infektionen bei der zugelassenen Anwendung gewisse Relevanz besitzt. Der CHMP bestätigte die Empfehlungen der Überprüfung durch den PRAC und sein Gutachten

¹ 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation, siehe http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp



wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine rechtsverbindliche endgültige Entscheidung erließ.

Informationen für Patienten

- In klinischen Studien mit dem Krebsarzneimittel Zydelig gab es Meldungen schwerer Infektionen. Es wurden nun einige Änderungen an der Art und Weise der Anwendung des Arzneimittels vorgenommen, um sicherzustellen, dass seine Anwendung so sicher wie möglich ist.
- Wenn Sie Zydelig einnehmen, werden Sie Antibiotika erhalten, um einer Form von Lungenentzündung (*Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) vorzubeugen. Da einige Infektionen auftraten, nachdem die Patienten ihre Krebsbehandlung beendet hatten, werden Sie diese Antibiotika zwei bis sechs Monate nach Beendigung der Behandlung mit Zydelig weiter einnehmen.
- Ihr Arzt wird Sie regelmäßig auf Anzeichen einer Infektion untersuchen. Sobald Sie bei sich Fieber, Husten oder Atembeschwerden bemerken, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren.
- Sie werden sich regelmäßigen Blutuntersuchungen unterziehen, um zu überprüfen, ob Ihre Konzentrationen weißer Blutkörperchen niedrig sind, da Sie bei niedrigen Konzentrationen einem höheren Risiko der Entwicklung einer Infektion ausgesetzt sind. Ihr Arzt kann die Behandlung mit Zydelig beenden, wenn Ihre Konzentrationen weißer Blutkörperchen zu niedrig sind.
- Sie sollten Zydelig nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Wenn Sie Zydelig einnehmen und Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, medizinisches Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Über eine erhöhte Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle, wurde in drei klinischen Studien² in dem Behandlungsarm berichtet, in dem der Zusatz von Zydelig zur Standardtherapie bei der Erstlinientherapie von CLL und rezidivierendem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom bewertet wurde. Der prozentuale Anteil an Todesfällen in den Behandlungsarmen betrug 8 % in der CLL-Studie sowie 8 % und 5 % in den Lymphom-Studien, verglichen mit 3 %, 6 % bzw. 1 % in den Placebo-Armen. Die zusätzlichen Todesfälle sind mehrheitlich auf Infektionen zurückzuführen, einschließlich *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Cytomegalovirus-Infektionen.
- An diesen Studien nahmen Patienten mit Krankheitsmerkmalen teil, die nicht mit denen der derzeit zugelassenen Indikationen für Zydelig übereinstimmten, und es wurde die Anwendung im Zusammenhang mit Arzneimittelkombinationen untersucht, die derzeit nicht zugelassen sind und die Infektionsrate beeinflusst haben könnten. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die zugelassene Anwendung von Zydelig ist daher begrenzt, legt jedoch nahe, dass die Notwendigkeit besteht, die Maßnahmen zur Minimierung des Infektionsrisikos zu verstärken.
- Sofern verstärkte Maßnahmen zur Minimierung des Infektionsrisikos befolgt werden (siehe unten), kann Zydelig weiterhin in Kombination mit Rituximab bei CLL-Patienten angewendet werden, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, und als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber zwei vorherigen Behandlungsansätzen refraktär ist.

² GS-US-312-0123, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei zuvor unbehandeltem CLL;
GS-US-313-0124, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei vorbehandeltem iNHL;
GS-US-313-0125, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei vorbehandeltem iNHL.

- Zydelig kann auch in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie von CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer *TP53*-Mutation angewendet werden, sofern die Patienten für eine alternative Behandlung nicht geeignet sind und die unten aufgeführten Maßnahmen zur Minimierung des Infektionsrisikos befolgt werden.
- Die Patienten sollten über das Risiko des Auftretens schwerwiegender Infektionen unter Zydelig informiert werden. Bei Patienten, die Anzeichen jeglicher Art für eine bestehende systemische Infektion aufweisen, darf keine Behandlung mit Zydelig eingeleitet werden.
- Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Zydelig eine Prophylaxe gegen *P. -jirovecii*-Pneumonie erhalten und diese weitere zwei bis sechs Monate nach Beendigung der Behandlung fortsetzen. Die Patienten sollten auf respiratorische Anzeichen und Symptome überwacht werden. Eine regelmäßige klinische und laborchemische Überwachung auf eine Cytomegalovirus-Infektion wird ebenfalls empfohlen und ein spezifischer Leitfaden in die aktualisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.
- Außerdem sollte bei Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds erfolgen, um das Auftreten einer Neutropenie zu erkennen. Wenn beim Patienten eine schwere Neutropenie auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig gemäß der aktualisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter Umständen unterbrochen werden.

Angehörige der Gesundheitsberufe werden ein Schreiben erhalten, in dem diese Änderungen erläutert werden.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Zydelig ist ein Krebsarzneimittel, das den Wirkstoff Idelalisib enthält. Zydelig ist in der EU zur Behandlung von zwei Arten von Krebs der weißen Blutkörperchen zugelassen, und zwar für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das follikuläre Lymphom (eine Erkrankung aus einer Gruppe von Krebserkrankungen, die Non-Hodgkin-Lymphome genannt werden).

- Bei der chronischen lymphatischen Leukämie wird Zydelig in Kombination mit einem anderen Wirkstoff (Rituximab) bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder bei zuvor unbehandelten Patienten mit genetischen Mutationen in ihren Krebszellen angewendet, die als 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation bezeichnet werden und sie für andere Therapien ungeeignet machen.
- Bei follikulärem Lymphom wird Zydelig als Monotherapie bei Patienten angewendet, deren Erkrankung auf zwei vorherige Therapien nicht angesprochen hat.

Weitere Informationen zu den zugelassenen Anwendungen von Zydelig finden Sie [hier](#)

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Zydelig wurde am 17. März 2016 auf Ersuchen der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln

zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur am 21. Juli 2016 an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 15.09.2016 eine in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche endgültige Entscheidung erließ.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu