



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23. März 2016
EMA/309645/2016

EMA empfiehlt neue Sicherheitsmaßnahmen für Zydelig

Maßnahmen umfassen unter anderem engmaschige Überwachung und die Anwendung von Antibiotika zur Vermeidung einer Lungenentzündung

Am 17. März 2016 sprach der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA vorläufige Empfehlungen für Ärzte und Patienten aus, die das Arzneimittel gegen Krebs Zydelig (Idelalisib) anwenden, um sicherzustellen, dass es weiterhin so sicher wie möglich angewendet wird. Zydelig ist derzeit in der EU zur Behandlung von zwei Arten von Blutkrebs zugelassen, und zwar für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das folliculäre Lymphom (eine Art aus einer Gruppe von Krebserkrankungen, die Non-Hodgkin-Lymphom genannt werden).

Der PRAC empfahl, dass alle mit Zydelig behandelten Patienten Antibiotika erhalten, um einer bestimmten Art von Lungenentzündung (*Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie) vorzubeugen. Die Patienten sollten außerdem im Hinblick auf das Auftreten von Infektionen überwacht und ihre Leukozytenzahl sollte regelmäßig kontrolliert werden, da niedrige Werte das Risiko einer Infektion erhöhen können. Eine Zydelig-Anwendung sollte nicht bei Patienten mit einer generalisierten Infektion begonnen werden. Das Arzneimittel sollte auch nicht bei zuvor unbehandelten Patienten mit CLL, deren Krebszellen bestimmte genetische Mutationen (17p-Deletion oder *TP53*-Mutation) aufweisen, eingesetzt werden.

Hierbei handelt es sich um vorläufige, vom PRAC zum Schutz der Patienten während der Überprüfung des Arzneimittels herausgegebene Empfehlungen.

Die Überprüfung wurde eingeleitet, nachdem in drei klinischen Studien bei Patienten, die Zydelig erhielten, im Vergleich zu Placebo (einer Scheinbehandlung) eine höhere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beobachtet wurde.¹ Die unerwünschten Ereignisse umfassten auch tödliche Verläufe im Zusammenhang mit Infektionen, wie z. B. Lungenentzündung. Die klinischen Studien, die inzwischen gestoppt wurden, umfassten Patienten mit CLL und indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Allerdings entsprach die Anwendung des Arzneimittels in diesen Studien nicht den derzeit gültigen Zulassungsbedingungen.

Angehörige der Heilberufe wurden schriftlich über die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen informiert. Sobald die Überprüfung abgeschlossen ist, wird die EMA weitere Mitteilungen herausgeben und Patienten und Angehörigen der Heilberufe Leitfäden bereitstellen.

¹ Weitere Informationen siehe [hier](#).



Informationen für Patienten

In klinischen Studien mit dem Arzneimittel gegen Krebs Zydelig sind Meldungen schwerer Nebenwirkungen aufgetreten. Um sicherzustellen, dass das Arzneimittel so sicher wie möglich angewendet wird, wurden Änderungen an der Art und Weise vorgenommen, wie das Arzneimittel angewendet wird:

- Wenn Sie Zydelig einnehmen, werden Sie Antibiotika erhalten, um einer besonderen Form der Lungenentzündung (*Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie) vorzubeugen; außerdem wird man Sie auf Anzeichen von Infektionen hin überwachen. Sie sollten Ihren Arzt unverzüglich kontaktieren, sobald Sie bei sich Fieber, Husten oder Atembeschwerden bemerken.
- Ihr Arzt wird regelmäßige Bluttests anordnen, um das Risiko für Infektionen oder Neutropenie (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen, was Sie möglicherweise für eine Infektion anfälliger macht) zu minimieren. Im Falle einer Neutropenie wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Behandlung mit Zydelig beenden.
- Bei neuen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wird keine Behandlung mehr mit Zydelig begonnen, wenn sie keine vorherige Behandlung gegen ihren Krebs erhalten haben. Bei bereits in Behandlung befindlichen Patienten wird die Behandlung von ihrem Arzt überprüft.
- 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 oder Apotheker.
- Weitere Informationen zu Zydelig werden je nach Notwendigkeit zur Verfügung gestellt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Über eine erhöhte Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle, ist in drei klinischen Studien in dem Behandlungsarm berichtet worden, der den Zusatz von Zydelig zur Standardtherapie in der Erstlinientherapie von CLL und rezidivierendem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom bewertete. Die meisten Todesfälle traten in Zusammenhang mit Infektionen wie z. B. mit *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und dem Zytomegalievirus auf. Zusätzliche Todesfälle waren meistens auf respiratorische Ereignisse zurückzuführen.
- Die Studien zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms bezogen Patienten mit Krankheitsbildern ein, die nicht dem der gegenwärtig zugelassenen Indikation entsprechen, und untersuchten eine derzeit nicht zugelassene Kombination von Arzneimitteln. Die klinische Studie zu CLL bezog Patienten ohne vorherige Therapie ein, von denen einige die 17p-Deletion oder die *TP53*-Mutation aufwiesen. Allerdings ist auch hier eine derzeit nicht zugelassene Kombination von Arzneimitteln untersucht worden.
- Als Vorsichtsmaßnahme und während derzeit eine gründliche Überprüfung durchgeführt wird, sollte Zydelig nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL angewendet werden, die eine 17p-Deletion oder eine *TP53*-Mutation aufweisen. Ärzte sollten für jeden Patienten, der Zydelig in der Erstlinientherapie von CLL erhält, eine Neubewertung durchführen und die Behandlung nur dann fortsetzen, wenn der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
- Zydelig kann weiterhin nur in Kombination mit Rituximab bei CLL-Patienten angewendet werden, die zumindest eine vorherige Therapie erhalten haben. Als Monotherapie darf es bei Patienten mit follikulärem Lymphom angewendet werden, das gegenüber zwei vorherigen Behandlungsansätzen refraktär ist.

- 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 auf Atemwegssymptome hin überwacht werden. Zusätzlich wird eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung hinsichtlich des Auftretens einer Infektion mit dem Zytomegalievirus empfohlen.
- Außerdem sollte bei Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds erfolgen, um das Auftreten einer Neutropenie zu erkennen. Wenn beim Patienten eine mäßige bis schwere Neutropenie auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig gemäß der aktualisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) unter Umständen unterbrochen werden.
- Weitere Details zu diesen vorläufigen Maßnahmen wurden Angehörigen der Heilberufe schriftlich mitgeteilt und die Produktinformation wurde entsprechend aktualisiert.
- Weitere Informationen zur Überprüfung von Zydelig werden je nach Notwendigkeit und nach Abschluss der Überprüfung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

In der EU ist Zydelig zur Behandlung folgender Krankheiten zugelassen:

- chronische lymphatische Leukämie bei Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung erhalten haben, sowie bei zuvor unbehandelten Patienten, deren Krebszellen bestimmte genetische Mutationen (17p-Deletion oder *TP53*-Mutation) aufweisen. Das Arzneimittel wird ausschließlich in Kombination mit Rituximab angewendet.
- eine Art des Non-Hodgkin-Lymphoms, das „follikuläres Lymphom“ genannt wird; hier wird das Arzneimittel als Monotherapie angewendet.

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

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Zydelig wurde am 11. 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. Während die Überprüfung noch läuft, hat der PRAC eine Reihe von vorläufigen Empfehlungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ausgesprochen. Diese wurden an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 23. März 2016 eine vorläufige, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung verabschiedete.

Sobald die Überprüfung durch den PRAC abgeschlossen ist, werden alle weiteren Empfehlungen an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; dieser wird ein abschließendes Gutachten verabschieden.

Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die Verabschiedung einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu