

15/09/2016
EMA/550185/2016

Le CHMP confirme ses recommandations pour l'utilisation de Zydelig

Les patients doivent être surveillés pour détecter une infection éventuelle et doivent recevoir des antibiotiques pendant et après le traitement

Le 21 juillet 2016, le CHMP (comité des médicaments à usage humain de l'EMA) a confirmé que les bénéfices de Zydelig (idéralisib) dans le traitement de deux cancers du sang, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome folliculaire, sont supérieurs au risque d'effets secondaires. Suite à un examen, il a toutefois mis à jour ses recommandations afin de minimiser le risque d'infections graves chez les patients traités avec ce médicament.

Pendant le traitement, tous les patients traités par Zydelig doivent recevoir un médicament préventif contre un type d'infection pulmonaire, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, qui doit être continué pendant une durée allant jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par Zydelig. Les patients recevant Zydelig doivent également être surveillés pour détecter des signes d'infection éventuels et réaliser des analyses de sang régulières afin de mesurer le taux de globules blancs. Un faible taux de globules blancs peut indiquer un risque accru d'infection et le traitement peut devoir être interrompu. Zydelig ne doit pas être initié non plus chez les patients atteints d'une infection généralisée.

En outre, après avoir émis une recommandation provisoire, à titre de précaution, de ne pas débuter le traitement par Zydelig chez des patients atteints de LLC n'ayant pas été traités antérieurement et porteurs de certaines mutations génétiques¹, le CHMP a conclu que le traitement par Zydelig peut à nouveau être débuté chez ces patients à condition que les traitements alternatifs ne soient pas adaptés et que les mesures visant à prévenir une infection soient suivies.

L'examen, qui a été réalisé par le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, a été initié en raison de décès observés dans 3 études dans lesquelles Zydelig a été administré à des groupes de patients pour lesquels il n'est pas autorisé, ou dans des associations avec d'autres médicaments non approuvés. Dans son examen, le PRAC a évalué des données issues de ces études, ainsi que d'autres preuves disponibles et des avis d'experts dans ce domaine. Même si les études n'utilisaient pas le médicament conformément à la manière actuellement autorisée, l'examen a conclu que le risque d'infection grave avait une certaine pertinence dans l'utilisation autorisée. Le CHMP a confirmé les recommandations issues de l'examen du PRAC, et son avis a été envoyé à la Commission européenne qui a émis une décision finale légalement contraignante.

¹ délétion 17p ou mutation TP53, voir
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp

Informations à l'usage des patients

- Des infections graves ont été rapportées au cours d'études cliniques portant sur le médicament anticancéreux Zydelig. Certaines modifications ont maintenant été apportées à l'utilisation du médicament pour garantir que son administration est aussi sûre que possible.
- Si vous prenez Zydelig, vous recevrez des antibiotiques pour prévenir un type d'infection pulmonaire (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*). Certaines infections étant survenues chez des patients après qu'ils ont fini leur traitement anticancéreux, vous devrez continuer à prendre ces antibiotiques pendant 2 à 6 mois après l'arrêt de Zydelig.
- Votre médecin vous surveillera régulièrement pour détecter d'éventuels signes d'infection. Si vous développez une fièvre, une toux ou des difficultés à respirer, vous devez contacter votre médecin immédiatement.
- Des analyses de sang régulières seront réalisées pour vérifier si votre taux de globules blancs est faible, une faible numération pouvant augmenter le risque d'infection. Votre médecin pourra arrêter votre traitement par Zydelig si votre taux de globules blancs est trop faible.
- Vous ne devez pas arrêter Zydelig avant d'avoir parlé à votre médecin. Si vous prenez Zydelig et que vous avez des questions ou des préoccupations, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Informations à l'usage des professionnels de la santé

- Une augmentation des effets indésirables graves, y compris des décès, a été observée dans le bras de traitement de 3 essais cliniques² évaluant l'ajout de Zydelig au traitement standard de première ligne de la LLC et du lymphome non hodgkinien de type indolent récidivant. Le pourcentage de décès dans les bras de traitement était de 8 % dans l'étude portant sur la LLC et de 5 % dans les études portant sur le lymphome, par rapport à 3 %, 6 % et 1 % respectivement dans les bras placebo. Les décès supplémentaires étaient principalement causés par des infections, y compris la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et les infections à cytomégalovirus.
- Ces études incluaient des patients dont les caractéristiques de la maladie étaient différentes de celles couvertes par les indications actuellement approuvées pour Zydelig et ont examiné l'utilisation avec des associations de traitement qui ne sont pas autorisées actuellement et qui pourraient avoir influencé le taux d'infection. La pertinence de ces résultats pour l'utilisation autorisée de Zydelig est donc limitée, mais elle suggère une nécessité de renforcer les mesures visant à minimiser le risque d'infection.
- À condition que des mesures renforcées soient suivies pour minimiser le risque d'infection (voir ci-dessous), Zydelig peut continuer à être utilisé en association avec le rituximab chez des patients atteints de LLC ayant déjà reçu au moins une thérapie antérieure, et en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement.
- Zydelig peut également être utilisé en association au rituximab, en tant que traitement de première ligne de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53*, à condition que

² GS-US-312-0123, une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idéralisib en association avec la bendamustine et le rituximab pour le traitement de la LLC jamais traitée;
GS-US-313-0124, une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'idéralisib en association avec le rituximab pour le traitement du LNHI déjà traité;
GS-US-313-0125, une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'idéralisib en association avec la bendamustine et le rituximab pour le traitement du LNHI déjà traité;

les patients ne puissent pas prendre de traitement alternatif et, à nouveau, que les mesures ci-dessous soient suivies pour réduire le risque d'infection.

- Les patients doivent être informés du risque d'infections graves avec Zydelig. Zydelig ne doit pas être initié chez les patients présentant un indice d'infection systémique en cours.
- Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie pour la pneumonie à *P. jirovecii* pendant le traitement par Zydelig et pendant 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes respiratoires. La surveillance clinique et en laboratoire régulière de l'infection à cytomégalovirus est par ailleurs recommandée et des conseils spécifiques sont inclus dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mis à jour.
- La numération globulaire des patients doit être régulièrement contrôlée afin de pouvoir détecter l'apparition d'une neutropénie. Si le patient est atteint d'une neutropénie sévère, il faut peut-être interrompre le traitement par Zydelig, conformément à la mise à jour du RCP.

Une lettre sera envoyée aux professionnels de la santé, les informant de ces modifications.

Informations complémentaires concernant le médicament

Zydelig est un médicament anticancéreux qui contient le principe actif idéalisib. Aux États-Unis, Zydelig est autorisé pour le traitement de deux cancers des globules blancs, la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire (l'un des groupes de cancers appelés lymphomes non hodgkiniens).

- Dans la leucémie lymphoïde chronique, Zydelig est utilisé en association avec un autre médicament (rituximab) chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur ainsi que chez des patients non traités antérieurement qui présentent des mutations génétiques dans leurs cellules cancéreuses appelées délétion 17p ou mutation *TP53* et qui ne sont pas éligibles pour d'autres thérapies.
- Dans le lymphome folliculaire, Zydelig est utilisé seul chez des patients dont la maladie n'a pas répondu à deux traitements antérieurs.

Vous trouverez [ici](#) des informations complémentaires sur les utilisations approuvées de Zydelig.

Informations complémentaires concernant la procédure

L'examen de Zydelig a débuté à la demande de la Commission européenne le 17 mars 2016, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

L'examen a été réalisé, dans un premier temps, par le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a formulé un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence le 21 juillet 2016. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE, le 15/09/2016.

Contactez notre attachée de presse

Monika Benstetter

Tél.: +44 (0)20 3660 8427

Courriel: press@ema.europa.eu