



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15/09/2016
EMA/550185/2016

Il CHMP conferma le raccomandazioni relative all'uso di Zydelig

I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di infezione e devono ricevere antibiotici durante e dopo il trattamento

Il 21 luglio 2016 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha confermato che i benefici di Zydelig (idelalisib) nel trattamento della leucemia linfocitica cronica (LLC) e del linfoma follicolare, due tumori del sangue, superano il rischio di effetti indesiderati. Tuttavia, in seguito a una revisione, ha aggiornato le raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di infezioni gravi nei pazienti sottoposti a questa terapia.

Tutti i pazienti trattati con Zydelig devono assumere preventivamente medicinali contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, un'infezione polmonare, durante la terapia e, dopo la sua conclusione, per un periodo fino a sei mesi. I pazienti che seguono la terapia con Zydelig devono anche essere monitorati per rilevare eventuali segni di infezione e devono effettuare regolarmente esami del sangue per misurare il livello dei globuli bianchi. Un basso numero di globuli bianchi può indicare un maggiore rischio di infezione e può rendere necessaria l'interruzione della terapia. Il trattamento con Zydelig non deve altresì essere iniziato in pazienti con infezione generalizzata.

Inoltre, a seguito della raccomandazione cautelativa temporanea di non avviare la terapia con Zydelig in pazienti precedentemente non trattati affetti da LLC con mutazioni genetiche specifiche¹, il CHMP ha concluso che la terapia con Zydelig può di nuovo essere avviata in questi pazienti, a condizione che i trattamenti alternativi non siano adeguati e che vengano applicate le misure per prevenire l'infezione.

La revisione, che è stata condotta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, è stata effettuata a causa dei decessi osservati in tre studi in cui Zydelig era stato somministrato a gruppi di pazienti per i quali non è autorizzato o in combinazione non autorizzate con altri medicinali. Nella revisione il PRAC ha valutato i dati di questi studi insieme ad altre evidenze disponibili e alle consulenze di esperti del settore. Sebbene le modalità di utilizzo del medicinale negli studi fossero diverse da quelle attualmente autorizzate, la revisione ha portato a concludere che il rischio di infezione grave aveva una certa rilevanza per l'impiego autorizzato. Il CHMP ha confermato le raccomandazioni risultanti dalla revisione del PRAC. Il suo parere è stato inviato alla Commissione europea che ha emesso una decisione finale giuridicamente vincolante.

¹ delezione 17p o mutazione *TP53*, vedere http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp



Informazioni per i pazienti

- Sono stati riportati casi di gravi infezioni in studi clinici con il medicinale antitumorale Zydelig. Al fine di garantire che il medicinale sia usato nel modo più sicuro possibile, sono state apportate modifiche alle sue modalità di utilizzo.
- 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 trattamento antitumorale, dovrà continuare ad assumere questi antibiotici per un periodo da due a sei mesi in seguito all'interruzione della terapia con Zydelig.
- Il medico la controllerà regolarmente per rilevare eventuali segni di infezioni. Se manifesta febbre, tosse o difficoltà respiratorie, deve contattare immediatamente il medico.
- Dovrà sottoporsi regolarmente a esami del sangue per verificare se ha un basso numero di globuli bianchi, poiché tale eventualità può aumentare il rischio di sviluppare un'infezione. Il medico può interrompere il trattamento con Zydelig qualora il numero di globuli bianchi sia troppo basso.
- Non deve interrompere la terapia con 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 farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È stato osservato un aumento dell'incidenza di gravi effetti avversi, inclusi decessi, nel braccio di trattamento di tre studi clinici² che valutavano 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 del 5 % negli studi sul linfoma, rispetto al 3 %, 6 % e 1 % rispettivamente nei bracci placebo. I decessi supplementari erano principalmente causati da infezioni, tra cui polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e infezioni da citomegalovirus.
- Questi studi includevano pazienti con caratteristiche patologiche diverse da quelle contemplate dalle indicazioni attualmente autorizzate per Zydelig ed esaminavano combinazioni di medicinali che al momento non sono autorizzate e che possono aver influenzato il tasso di infezione. Per queste ragioni tali risultati hanno una pertinenza limitata per l'utilizzo autorizzato di Zydelig. Nondimeno, suggeriscono 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 a essere impiegato, in combinazione con rituximab, nei 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 usato anche in combinazione con rituximab come trattamento di prima linea nella LLC in presenza di delezione 17p o mutazione *TP53*, a condizione che i pazienti non possano assumere alcun trattamento alternativo e che si seguano le misure riportate di seguito per ridurre il rischio di infezione.

² Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-312-0123 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con bendamustina e rituximab per LLC precedentemente non trattata.

Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-313-0124 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con rituximab per iNHL precedentemente trattata.

Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo GS-US-313-0125 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di idelalisib in combinazione con bendamustina e rituximab per iNHL precedentemente trattata.

- I pazienti devono essere informati circa il rischio di infezioni gravi associato a Zydelig. La terapia con Zydelig non deve essere avviata nei pazienti che mostrano qualsiasi evidenza di infezione sistemica in corso.
- Tutti i pazienti devono ricevere la profilassi per la polmonite da *P. jirovecii* durante il trattamento con Zydelig e per un periodo da due a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi respiratori. Si raccomanda inoltre un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per individuare un'eventuale infezione da citomegalovirus; indicazioni specifiche figurano nel riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto.
- I pazienti devono inoltre eseguire controlli regolari dell'emocromo per rilevare l'eventuale presenza di neutropenia. Nel caso in cui il paziente manifesti una neutropenia grave, può essere necessario interrompere il trattamento con Zydelig, in linea con il riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto.

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

Ulteriori informazioni sul medicinale

Zydelig è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo idelalisib. Nell'UE Zydelig è autorizzato per il trattamento di due tumori dei globuli bianchi, la leucemia linfocitica cronica e il linfoma follicolare (un tumore appartenente al gruppo di quelli denominati linfomi non-Hodgkin).

- Nella leucemia linfocitica cronica Zydelig è utilizzato in combinazione con un altro medicinale (rituximab) in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia e in pazienti non trattati in precedenza le cui cellule tumorali presentano mutazioni genetiche chiamate delezione 17p o mutazione *TP53* e che non sono idonei a ricevere altre terapie.
- Nel linfoma follicolare Zydelig è 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 [qui](#).

Informazioni aggiuntive sulla procedura

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

La revisione è stata effettuata innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia il 21 luglio 2016. Il parere del CHMP è stato inoltrato alla Commissione europea, che ha emesso una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE il 15/09/2016.

Per contattare il nostro addetto stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu