



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 March 2016
EMA/201814/2016

EMA raccomanda nuove misure di sicurezza per Zydelig

Le misure includono un monitoraggio stretto e l'uso di antibiotici per prevenire la polmonite

Il Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC), sta emettendo delle raccomandazioni provvisorie per medici e pazienti che utilizzano la specialità medicinale anti-cancro Zydelig (idelalisib) per garantire che si continui ad utilizzarlo nel modo più sicuro possibile. Zydelig è attualmente autorizzato nell'Unione Europea per il trattamento di due tipi di tumori del sangue denominati leucemia linfocitica cronica (LLC) e linfoma follicolare (uno del gruppo di tumori chiamati linfomi non-Hodgkin).

Il PRAC raccomanda che tutti i pazienti trattati con Zydelig debbano ricevere antibiotici per prevenire un particolare tipo di infezione polmonare (polmonite da *Pneumocystis jirovecii*). I pazienti devono anche essere monitorati per segni di infezione ed effettuare regolari esami del sangue per la conta delle cellule bianche perché bassi valori possono aumentare il rischio di infezione. La terapia con Zydelig non deve essere iniziata in pazienti con infezione generalizzata. Inoltre, non deve essere iniziata nei pazienti con LLC non precedentemente trattati le cui cellule cancerose hanno determinate mutazioni genetiche (delezione 17p o mutazione TP53).

Si tratta di raccomandazioni provvisorie che il PRAC ha rilasciato, in via cautelativa, per proteggere i pazienti mentre il medicinale è in fase di revisione.

La revisione è iniziata dopo che era stato osservato un tasso più alto di eventi avversi gravi in tre studi clinici nei pazienti trattati con Zydelig rispetto al placebo (trattamento fittizio). Gli eventi avversi includevano i decessi correlati a infezioni come la polmonite. Gli studi clinici, che ora sono stati interrotti, coinvolgevano pazienti con LLC e linfoma non-Hodgkin indolente. Tuttavia, questi studi non hanno utilizzato il farmaco nello stesso modo come attualmente autorizzato.

Gli operatori sanitari saranno informati per iscritto riguardo le misure precauzionali da adottare. Una volta conclusa la revisione, EMA invierà un'ulteriore comunicazione e fornirà una guida per i pazienti e gli operatori sanitari.

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*) e sarà monitorato per segni di infezioni. Deve contattare immediatamente il medico se presenta febbre, tosse o difficoltà respiratorie.
- Il suo medico le prescriverà regolari esami del sangue per ridurre al minimo il rischio di infezioni o neutropenia (un basso numero di globuli bianchi rende più probabile lo sviluppo di un'infezione). Nel caso di neutropenia, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Zydelig.
- Non verrà avviata nessuna nuova terapia con Zydelig in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC) se non hanno ricevuto un trattamento precedente per il loro tumore. I pazienti che sono già in trattamento verranno rivalutati dal loro medico.
- 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 o al farmacista.
- Saranno fornite ulteriori informazioni su Zydelig, se necessario.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Un aumento dell'incidenza di gravi effetti avversi, inclusi decessi, sono stati visti in 3 studi clinici nel braccio di trattamento che valutava l'aggiunta di Zydelig alla terapia standard di prima linea nella LLC e nel linfoma non-Hodgkin indolente recidivato. La maggior parte dei decessi erano correlati a infezioni come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e le infezioni da citomegalovirus. Altri decessi al di sopra di quelli attesi erano legati principalmente ad eventi respiratori.
- 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. La sperimentazione clinica nella LLC coinvolgeva pazienti che non avevano ricevuto un trattamento precedente, alcuni dei quali avevano la delezione 17p o la mutazione TP53; tuttavia, è stata anche investigata una combinazione di farmaci che non è attualmente approvata.
- Per precauzione e mentre è in corso un'attenta revisione, Zydelig non deve essere iniziato come trattamento di prima linea nei pazienti affetti da LLC che hanno la delezione 17p o la mutazione TP53. I medici devono rivalutare ogni paziente che sta prendendo Zydelig in prima linea per la LLC e continuare il trattamento soltanto se i benefici superano i rischi.
- Zydelig può continuare ad essere utilizzato in combinazione, solo con rituximab, in pazienti affetti da LLC che hanno ricevuto almeno una precedente linea terapeutica, e come monoterapia nei pazienti con linfoma follicolare che è risultato refrattario a due linee di trattamento.
- 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 con Zydelig e devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori. Si raccomanda inoltre un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da citomegalovirus.
- I pazienti devono anche effettuare controlli regolari del loro emocromo per rilevare neutropenia. Nel caso in cui il paziente presenti neutropenia moderata o grave il trattamento con Zydelig potrebbe dover essere interrotto, in linea con il riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto (RCP).

- Ulteriori dettagli su queste misure provvisorie saranno forniti per iscritto agli operatori sanitari e le informazioni sul prodotto verranno aggiornate di conseguenza.
- Ulteriori informazioni sulla revisione di Zydelig saranno fornite, se necessario, una volta che la revisione sarà conclusa.

Maggiori informazioni sul medicinale

Nella UE, Zydelig è autorizzato per il trattamento di:

- leucemia linfocitica cronica in pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente, come anche in pazienti precedentemente non trattati che hanno determinate mutazioni genetiche nelle loro cellule tumorali (delezione 17p o mutazione *TP53*). Viene usato solamente in combinazione con rituximab.
- un tipo di linfoma non-Hodgkin chiamato linfoma follicolare dove viene usato non in associazione.

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

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf

Maggiori informazioni sulla procedura.

La revisione di Zydelig è stata avviata su richiesta della Commissione Europea, ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (EC) No 726/2004.

La revisione è in corso da parte del 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. Mentre la revisione è in corso, il PRAC ha emesso una serie di raccomandazioni provvisorie per proteggere la salute pubblica. Queste saranno ora trasmesse alla Commissione Europea (CE), che emetterà una decisione provvisoria legalmente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'Unione europea.

Una volta conclusa la revisione del PRAC ulteriori raccomandazioni saranno trasmesse al Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che adotterà un parere definitivo.

La fase finale della procedura di revisione è l'adozione da parte della Commissione europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE