



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

CHMP podtrzymuje zalecenia dotyczące stosowania leku Zydelig

Konieczne jest obserwowanie pacjentów pod kątem infekcji oraz podawanie antybiotyków w trakcie i po leczeniu

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) potwierdził, że korzyści płynące ze stosowania leku Zydelig (idelalisib) w leczeniu nowotworów krwi, przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) oraz chłoniaku grudkowym przeważają nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi. Jednak, po przeprowadzeniu przeglądu danych, zaktualizowano zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka poważnych infekcji u pacjentów leczonych tym lekiem.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Zydelig powinni przyjmować leki zapobiegające infekcji płuc przez *Pneumocystis jirovecii* w trakcie leczenia i także do sześciu miesięcy od zakończenia leczenia. Należy również obserwować pacjentów przyjmujących lek Zydelig pod kątem oznak infekcji i poddawać ich regularnym badaniom krwi w celu dokonania pomiaru białych krwinek. Niski poziom białych krwinek może oznaczać podwyższone ryzyko infekcji i może być konieczne przerwanie leczenia. Terapii lekiem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z uogólnioną infekcją

Dodatkowo, po wydaniu tymczasowych zaleceń zapobiegawczych, mówiących że nie należy rozpoczynać podawania leku Zydelig wcześniej nieleczonym pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) o określonych mutacjach genetycznych¹, CHMP obecnie jest zdania, że leczenie tym produktem może być rozpoczynane u tych pacjentów, o ile alternatywne metody leczenia nie są odpowiednie i podjęto działania zapobiegające infekcjom.

Przegląd danych, przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC), rozpoczęto z powodu przypadków śmiertelnych w trzech badaniach, w ramach których podawano lek Zydelig grupom pacjentów poza wskazaniami lub w połączeniu z innymi lekami nie zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. W swoim przeglądzie danych PRAC przeanalizował dane z tych badań, wraz z innymi dostępnymi dowodami, oraz opiniami ekspertów z tego zakresu. Pomimo, że w badaniach tych lek nie był stosowany zgodnie ze wskazaniami wyciągnięto wniosek, że ryzyko poważnej infekcji ma pewne znaczenie dla zastosowania objętego pozwoleniem. CHMP potwierdził zalecenia wynikające z przeglądu przeprowadzonego przez PRAC i jego opinia zostanie przekazana Komisji Europejskiej do podjęcia obowiązującej decyzji.

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



Informacje dla pacjentów

- Pojawiły się zgłoszenia poważnych infekcji w badaniach klinicznych z zastosowaniem leku przeciwnowotworowego Zydelig. Wprowadzono pewne zmiany w stosowaniu leku, które mają zapewnić, że będzie on podawany w jak najbardziej bezpieczny sposób.
- W przypadku przyjmowania leku pacjenci dostaną antybiotyki, ażeby zapobiec infekcji płuc (zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*). Ponieważ niektóre infekcje występowały u pacjentów, u których zakończono leczenie przeciwnowotworowe, antybiotyki należy przyjmować przez dwa do sześciu miesięcy od czasu zakończenia leczenia lekiem Zydelig.
- Lekarz będzie regularnie kontrolował oznaki infekcji. W przypadku wystąpienia gorączki, kaszlu lub trudności w oddychaniu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- Regularnie będą przeprowadzane badania krwi, w celu kontroli poziomu białych krwinek, ponieważ ich niski poziom może oznaczać zwiększone ryzyko infekcji. Lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia jeżeli poziom białych krwinek będzie zbyt niski.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku Zydelig bez konsultacji z lekarzem. W przypadku pytań i wątpliwości związanych z przyjmowaniem leku Zydelig należy się skonsultować z lekarzem, pielęgniarką, lub farmaceutą.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

- Zaobserwowano zwiększoną liczbę poważnych działań niepożądanych, włącznie z przypadkami śmiertelnymi w jednym z ramion w trzech badaniach klinicznych² oceniających dodawanie leku Zydelig do standardowej terapii w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) oraz nawracającego chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu. Procent przypadków śmiertelnych w grupie objętej leczeniem wynosił 8% w badaniu CLL oraz 8% i 5% w badaniu chłoniaka w porównaniu z odpowiednio 3% oraz 6% i 1% w grupie placebo. Dodatkowe przypadki śmiertelne spowodowane były głównie infekcjami, obejmującymi zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis jirovecii* i infekcjami wirusem cytomegalii.
- Badania te obejmowały pacjentów z cechami choroby różniącymi się od tych objętych obecnie dopuszczonymi wskazaniami do zastosowania leku i poddawanych leczeniu kombinacją leków nie objętą pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, co mogło mieć wpływ na liczbę infekcji. Dlatego też znaczenie tych wyników dla zatwierdzonego zastosowania leku Zydelig jest ograniczone, jednak sugeruje konieczność wzmocnienia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka infekcji.
- O ile będą stosowane wzmocnione działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia infekcji (zobacz poniżej), można kontynuować przyjmowanie leku Zydelig w połączeniu z rituximabem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy byli poddawani leczeniu przynajmniej raz, oraz jako monoterapię u pacjentów z chłoniakiem grudkowym odpornym na leczenie dwiema liniami leczenia.
- Zydelig można stosować w połączeniu z rituximabem, w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w przypadku delecji 17p lub mutacji *TP53*, o ile pacjent nie może przyjmować alternatywnych leków i opisane poniżej działania zostaną zastosowane w celu zminimalizowania ryzyka infekcji.

² GS-US-312-0123 badanie 3. fazy, losowe, podwójnie ślepa próba z grupą kontrolną placebo, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo idelalisibu w połączeniu z bendamustine i rituximabem w przypadku wcześniej nieleczzonej CLL;
GS-US-313-0124 badanie 3. fazy, losowe, podwójnie ślepa próba z grupą kontrolną placebo, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo idelalisibu w połączeniu z rituximabem w przypadku wcześniej nieleczzonego iNHL;
GS-US-313-0125 badanie 3. fazy, losowe, podwójnie ślepa próba z grupą kontrolną placebo, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo idelalisibu w połączeniu z bendamustine i rituximabem w przypadku wcześniej nieleczzonego iNHL;

- Należy poinformować pacjentów o ryzyku poważnej infekcji w przypadku stosowania leku Zydelig. Nie wolno rozpoczynać leczenia lekiem Zydelig u pacjentów z jakimikolwiek oznakami trwającej infekcji uogólnionej.
- W czasie leczenia lekiem Zydelig wszyscy pacjenci powinni, przyjmować leki zapobiegające zapaleniu płuc spowodowanym przez *P. jirovecii* oraz przez okres od dwóch do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia problemów z układem oddechowym. Zaleca się także regularne kontrole kliniczne i laboratoryjne pod kątem infekcji wirusem cytomegalii. Konkretnie wytyczne zostaną ujęte w zaktualizowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).
- Należy także regularnie przeprowadzać badania krwi u pacjentów pod kątem neutropeni. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka neutropenia, może zaistnieć konieczność przerwania leczenia lekiem Zydelig, zgodnie z zaktualizowaną ChPL.

Przedstawiciele zawodów medycznych otrzymają pismo informujące o powyższych zmianach.

Dodatkowe informacje o leku

Zydelig jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną idelalisib. W UE Zydelig jest dopuszczony do leczenia dwóch rodzajów nowotworów krwi, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz chłoniaka grudekowego (jedna z grup nowotworów określanych jako chłoniak nieziarnicy).

- W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów, którzy przeszli przynajmniej jedno wcześniejsze leczenie i u wcześniej nieleczonych pacjentów z mutacją genetyczną komórek nowotworowych określanych jako delecja 17p lub mutacja *TP53*, a które nie mogą być leczone w inny sposób, Zydelig jest stosowany w połączeniu z innym lekiem (rituximab)
- W przypadku chłoniaka grudekowego Zydelig jest stosowany samodzielnie u pacjentów, których nie było odpowiedzi na dwa poprzednie leczenie.

Więcej informacji o dopuszczonym zastosowaniu leku Zydelig można znaleźć pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla leku Zydelig rozpoczęto na wniosek Komisji Europejskiej w dniu 17 marca 2016, na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) Nr 726/2004.

Przegląd przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za kwestie związane z bezpieczeństwem leków ludzkich, który przedstawił szereg zaleceń. Zalecenia PRAC otrzymał Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przedstawił opinię Agencji. Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.