

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### ▼ Zydelig (idelalisib): recomendaciones actualizadas tras la evaluación europea de su relación beneficio-riesgo

1 de septiembre de 2016

Estimado profesional sanitario,

Gilead Sciences S.L.U., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle acerca de los resultados de la evaluación que sobre Zydelig (idelalisib) se ha realizado a nivel europeo. Dicha evaluación se puso en marcha tras conocerse los resultados preliminares de tres ensayos clínicos que mostraron un aumento de la mortalidad relacionada con infecciones en el grupo tratado con idelalisib. Estos ensayos clínicos, que ya han sido interrumpidos, abarcaban poblaciones de pacientes y combinaciones de tratamiento que no están autorizadas en la Unión Europea.

En la presente carta se resumen las conclusiones de la evaluación realizada y se actualizan las recomendaciones emitidas en la carta enviada a los profesionales sanitarios el mes de marzo de este mismo año.

#### **Resumen**

- **Se ha actualizado la indicación de idelalisib para el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) quedando del siguiente modo: "Idelalisib en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con LLC como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento".**
- **Idelalisib continúa estando indicado, en combinación con rituximab, para el tratamiento de los pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo, y en monoterapia, para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.**
- **Se han actualizado las medidas de minimización de riesgos para prevenir las infecciones en todas las indicaciones, estableciéndose las siguientes directrices adicionales acerca de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y la infección por citomegalovirus (CMV):**
  - **Durante el tiempo que dure el tratamiento con idelalisib se deberá administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes. La profilaxis deberá mantenerse de 2 a 6 meses después de finalizar el tratamiento, según los factores de riesgo personales (por**

**ejemplo tratamiento concomitante con corticosteroides y neutropenia prolongada).**

- **Se recomienda realizar seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infección por CMV, en pacientes con serología positiva al inicio del tratamiento, o en aquellos en los que exista alguna otra evidencia de antecedentes de infección por dicho virus. Se deberá monitorizar estrechamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección debiéndose valorar la suspensión del tratamiento en caso de que aparezca sintomatología de infección y mientras no se resuelva el proceso. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se deberá considerar la posibilidad de administrar tratamiento anticipado frente al CMV.**

### ***Antecedentes del problema de seguridad***

En el transcurso de tres ensayos clínicos de fase 3 en los que idelalisib se añadía a terapias estándar de primera línea contra la LLC y de etapas tempranas para el linfoma no Hodgkin indolente/linfoma linfocítico de células pequeñas (LNHi/LLCP), se observó una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) y un aumento de mortalidad en los pacientes tratados con idelalisib en comparación con los de los grupos control. Tales muertes se debieron principalmente a infecciones, entre ellas NPJ e infecciones por CMV.

Los ensayos en LNHi/LLCP incluyeron pacientes con características diferentes a los de las indicaciones actualmente autorizadas o investigaban una combinación terapéutica con idelalisib cuyo uso no está actualmente aprobado.

### **Resultados tras la evaluación de seguridad**

Tras la finalización de la evaluación europea se considera, que la relación beneficio/riesgo de idelalisib en combinación con rituximab para el tratamiento de las recidivas de la LLC, incluidos los pacientes con delección en 17p o mutación de TP53, y de idelalisib en monoterapia para el tratamiento del LF refractario sigue siendo positiva.

Al inicio de la evaluación, y basándose en los limitados datos que se encontraban disponibles en ese momento, se recomendó como medida de precaución mientras se realizaban nuevas investigaciones, no iniciar tratamiento con idelalisib en primera línea, en pacientes con LLC con delección en 17p o mutación de TP53. Tras finalizar la evaluación se ha concluido que los resultados de los nuevos estudios no parecen ser relevantes para el uso autorizado de Zydelig en dichos subgrupos y que por tanto, idelalisib puede administrarse en estos pacientes. No obstante, y dado que los datos de eficacia y seguridad son limitados en los no tratados previamente con LLC con delección en 17p o mutación de TP53, se puede considerar el tratamiento en primera línea con idelalisib en combinación con rituximab en aquellos pacientes que no resulten adecuados para recibir ningún otro tratamiento. La EMA ha concluido asimismo que el riesgo de sufrir una infección grave es relevante para todas las indicaciones del medicamento y que por lo tanto, se deberán aplicar las medidas descritas en esta carta para minimizar el citado riesgo.

En marzo de 2016 se actualizó la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de Zydelig para reflejar las medidas de precaución provisionales. Tras la conclusión de

la evaluación de seguridad, se está actualizando de nuevo la Ficha Técnica para modificar la indicación de tratamiento de primera línea en los pacientes con LLC con delección en 17p o mutación de *TP53*. Se incluirá información de seguridad adicional acerca de las infecciones graves, incluida la NPJ. Se mantienen sin cambios las siguientes recomendaciones emitidas anteriormente:

- Durante el tratamiento con idelalisib se deberá informar a los pacientes sobre el riesgo de infecciones graves y/o mortales.
- No se deberá iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infección sistémica bacteriana, fúngica o vírica.
- Durante todo el tiempo que dure el tratamiento con idelalisib se deberá vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración respiratoria, instruyendo a los pacientes para que alerten a su médico en caso de que estos aparezcan.
- Se deberá realizar un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en todos los pacientes, al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente mientras el RAN sea inferior a 1.000 por  $\text{mm}^3$ . Se deberá interrumpir el tratamiento si el RAN desciende por debajo de 500 por  $\text{mm}^3$ . Cuando el RAN aumente de nuevo por encima de 500 por  $\text{mm}^3$ , se podrá reiniciar el tratamiento a una dosis más baja (100 mg dos veces al día).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante la tarjeta amarilla o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente, puede notificarlas a:

Departamento de Farmacovigilancia de Gilead  
Teléfono: 91.771.24.80  
Fax: 91.378.98.41  
Correo electrónico: [farmacovigilancia.spain@gilead.com](mailto:farmacovigilancia.spain@gilead.com)

### **Punto de contacto de la compañía**

Si tiene alguna duda o necesita información adicional, póngase en contacto a través del Departamento de Información Médica de Gilead llamando al número de teléfono 900.102.159 o a través de la siguiente dirección de correo electrónico: [informacionmedica@gilead.com](mailto:informacionmedica@gilead.com).

### **Apéndices**

Puede consultarse más información acerca de la evaluación de Zydelig por parte de la EMA en el siguiente enlace:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/human\\_referral\\_prac\\_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/human_referral_prac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)



Atentamente,

John McHutchison, MD  
Executive Vice President, Clinical Research  
Gilead Sciences, Inc.

Dra. Marisa Alvarez  
Director Médico  
Gilead Sciences, S.L.U.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.