

23 de Marzo de 2016

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### Restricciones en el uso de ▼ Zydelig (idelalisib) para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) y recidivas del linfoma folicular (LF) tras nuevos resultados de ensayos clínicos

Estimado profesional sanitario,

Gilead Sciences S.L., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle sobre importantes medidas para el uso de Zydelig (idelalisib) en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma folicular (LF), mientras la EMA realiza una revisión en profundidad de todos los datos disponibles.

El análisis intermedio de los resultados de tres ensayos clínicos en curso, en los que se estaba evaluando la adición de idelalisib a terapias estándar de primera línea de LLC y recidivas del linfoma no Hodgkin indolente / linfoma linfocítico de células pequeñas (LNHi/LLCP), mostraron un aumento de mortalidad relacionada con infecciones en pacientes tratados con idelalisib. Estos ensayos clínicos, que se han interrumpido, no evaluaban la eficacia y seguridad de idelalisib en sus combinaciones o poblaciones de pacientes actualmente autorizadas.

En esta carta se exponen las medidas de precaución que se deben seguir mientras se evalúan en más profundidad la repercusión de estos resultados sobre el uso actualmente autorizado de Zydelig (idelalisib).

#### **Resumen**

#### **Recomendaciones temporales:**

- Idelalisib no se debe iniciar como tratamiento de primera línea en los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que presenten delección en 17p o mutación de *TP53*.
- En los pacientes con LLC y delección en 17p o mutación de *TP53* que ya estén recibiendo idelalisib como tratamiento de primera línea, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de cada uno de ellos y decidir si deben continuar con el tratamiento.

Indicaciones en las que no se han producido cambios:

- Se puede iniciar o continuar idelalisib en combinación con rituximab en los pacientes con LLC que han recibido al menos una línea de tratamiento anterior.

- También se puede iniciar o continuar idelalisib en monoterapia en los pacientes adultos con LF refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

Nuevas medidas de precaución encaminadas a minimizar el riesgo de aparición de infecciones graves para todos los pacientes con LLC y LF:

- Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de infecciones graves y/o mortales.
- No se debe iniciar el tratamiento con idelalisib en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.
- Se debe administrar profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib.
- Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.
- Se debe realizar una valoración clínica y analítica periódica para la detección de infecciones por citomegalovirus (CMV). El tratamiento con idelalisib se debe interrumpir en los pacientes que presenten infección o viremia.
- Se debe realizar 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 en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por  $\text{mm}^3$  (ver la tabla siguiente).

RAN 1.000 a $<1.500/\text{mm}^3$	RAN 500 a $<1.000/\text{mm}^3$	RAN $<500/\text{mm}^3$
Mantener el tratamiento con Zydelig (idelalisib).	Mantener el tratamiento con Zydelig (idelalisib).  Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Zydelig (idelalisib).  Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y, a continuación, se puede reanudar el tratamiento con Zydelig (idelalisib) en dosis de 100 mg dos veces al día.

### 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 las recidivas del LNHi/LLCP, se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) y un aumento riesgo de muerte en los pacientes tratados con idelalisib en comparación con los de los grupos de control.

El porcentaje combinado de muertes en estos tres ensayos en el grupo tratado con idelalisib fue del 7,4 %, frente a un 3,5 % en el grupo del placebo. El aumento de muertes se debió principalmente a infecciones, incluidas neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por CMV, así como acontecimientos respiratorios, algunos de los cuales pueden haber estado relacionados con infecciones.

Los ensayos en LNHi/LLCP incluyeron pacientes cuya enfermedad presentaba características distintas a los de las indicaciones actualmente autorizadas o se investigaba una combinación terapéutica con idelalisib cuyo uso no está actualmente autorizado en los pacientes con

LNHi. En el ensayo clínico en LLC se investigaba el uso de idelalisib en una combinación terapéutica que no está actualmente autorizada, sin embargo en él participaban pacientes que no habían recibido tratamiento previo, algunos de los cuales presentaban delección en 17p o mutación de *TP53*.

Se está actualizando la ficha técnica de Zydelig para reflejar las medidas de precaución provisionales descritas anteriormente. La EMA está evaluando los riesgos de idelalisib en el contexto de su uso terapéutico.; cualquier nueva recomendación se comunicará rápidamente.

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

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo 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)

### ***Puntos de contacto de la compañía***

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

Atentamente,

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

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

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