

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 10 de marzo de 2016 se informó a la Comisión Europea de que se había observado un mayor riesgo de muerte y una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) entre pacientes que recibían idelalisib en comparación con los grupos control en tres ensayos clínicos del Grupo Independiente de Monitorización de Datos de Seguridad. En los ensayos se evaluaron combinaciones con quimioterapia e inmunoterapia que actualmente no están autorizadas con Zydelig (idelalisib) o la combinación autorizada de Zydelig e inmunoterapia, pero en una población con unas características más tempranas de la enfermedad en relación con la indicación aprobada actualmente. Sin embargo, a la luz de los datos de seguridad que van surgiendo, la Comisión Europea (CE) consideró que habría que revisar los hallazgos de los ensayos clínicos y todos los datos de seguridad disponibles relacionados con idelalisib, con el fin de evaluar su posible impacto sobre la relación riesgo-beneficio de Zydelig en las indicaciones aprobadas y en las modificaciones pertinentes en curso.

El 11 de marzo de 2016 la CE puso en marcha por lo tanto un procedimiento en virtud del Artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase el impacto de las cuestiones anteriores sobre la relación riesgo-beneficio de Zydelig (idelalisib) y que emitiese una recomendación sobre si habría que mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización. Además, la Comisión Europea solicitó a la Agencia que emitiese su opinión sobre si hacían falta medidas provisionales para proteger la salud pública.

La presente recomendación se refiere solo a medidas provisionales recomendadas por el PRAC para idelalisib. Hay que señalar que los datos actualmente disponibles para el PRAC son muy limitados, por lo que éste no puede emitir unas conclusiones definitivas. Por lo tanto, se recomiendan medidas provisionales pero sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso bajo el Artículo 20.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Zydelig (idelalisib) es un producto autorizado por el procedimiento centralizado y en la actualidad está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento anterior, o como tratamiento de primera línea en presencia de la delección 17p o la mutación *TP53* en pacientes en los que la quimioinmunoterapia no es adecuada. Idelalisib también está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) que ha sido resistente a dos líneas anteriores de tratamiento.

El PRAC consideró los nuevos datos de seguridad, muy limitados, de tres estudios (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125) ya finalizados, en los que se evaluaba la adición de idelalisib a los tratamientos estándar en primera línea para el LLC y para el linfoma no Hodgkin indolente en recaída (LNHi)/linfoma de linfocitos pequeños (LLP). Los resultados provisionales de estos estudios han mostrado un mayor riesgo de muerte y acontecimientos adversos graves en los grupos de tratamiento con idelalisib en comparación con placebo. El PRAC observó que en el estudio -0123, idelalisib se administraba en combinación con bendamustina y rituximab (combinación que no está autorizada) y los pacientes con LLC no habían recibido tratamiento anterior, lo que no concuerda con la indicación actual en LLC. De manera similar, los estudios -0124 y -0125 no concuerdan con la indicación en LF ya que idelalisib se combinó con rituximab o rituximab y bendamustina, respectivamente, lo que no son combinaciones autorizadas.

En la actualidad, no se puede evaluar con certeza el impacto de los nuevos hallazgos de seguridad sobre las indicaciones actualmente autorizadas y la ampliación de la indicación para el uso en LLC en combinación con ofatumumab, ya que los datos disponibles son limitados. Además, es necesaria una evaluación en profundidad para establecer con firmeza los factores que puedan haber impulsado las tasas de mortalidad y es demasiado pronto para llegar a la conclusión de que el riesgo es más evidente en los 6 primeros meses. A pesar de este hecho, el PRAC consideró que los limitados datos disponibles

justificaban la recomendación de medidas temporales para asegurar que los profesionales sanitarios y los pacientes conocen estos riesgos y las medidas para mitigarlos. El PRAC propuso por lo tanto medidas de minimización de riesgos, incluyendo enmiendas en la información sobre el producto y una comunicación con los profesionales sanitarios. Puesto que solo hay disponibles datos muy limitados, estas medidas solo son temporales y sin perjuicio de la revisión en curso bajo el Artículo 20.

El PRAC tuvo en cuenta los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización (TAC). El TAC sugirió que en los estudios -0123, -0124 y -0125 las líneas iniciales de tratamiento (es decir, mayor riesgo en las etapas más tempranas de la enfermedad) y la medicación conjunta (como bendamustina) pueden haber aumentado el riesgo de infección. No está claro el motivo por el que los pacientes en las etapas más tempranas de la enfermedad pueden presentar un mayor riesgo de muerte e infección grave con idelalisib, aunque es probable que haya una interacción entre la relación riesgo-beneficio en distintas poblaciones y su nivel de mortalidad relacionada con la enfermedad. Como medida temporal el PRAC recomendó que no se comience el tratamiento con idelalisib en primera línea en pacientes con LLC con la delección 17p o la mutación *TP53*. En el caso de los pacientes con LLC con la delección 17p o la mutación *TP53* que ya reciben tratamiento con idelalisib en primera línea, los médicos deberán considerar atentamente la relación riesgo-beneficio individual y decidir si continúan con el tratamiento. Además, si se continúa con el tratamiento habrá que introducir nuevas medidas de minimización de riesgos (ver a continuación). Estas medidas temporales se pueden revisar a la luz de los datos que habrá disponibles y se evaluarán en el procedimiento en curso bajo el Artículo 20, como los factores exactos que causan las diferencias entre los resultados de seguridad de los tres estudios nuevos (0123, -0124 y -0125) y los que se observan en los estudios que respaldan la autorización de comercialización inicial y la ampliación de la indicación propuesta para el uso en LLC en combinación con ofatumumab.

Basándose en los efectos inhibidores de idelalisib sobre la ruta de la PI3K, es posible que el mayor riesgo de infección grave que se observa en los estudios 0123, -0124 y -0125 pueda ser relevante para las indicaciones autorizadas. Además, los informes de acontecimientos adversos posteriores a la comercialización de EudraVigilance señalan que las infecciones (incluyendo sepsis y pneumocystis) representan un gran porcentaje de los casos comunicados, incluyendo casos mortales. Por lo tanto, el PRAC recomendó que no se inicie el tratamiento con idelalisib en pacientes con cualquier prueba de infección sistémica en curso, bacteriana, fúngica o vírica. También habrá que introducir en la práctica clínica más medidas para minimizar el riesgo de infección, incluyendo las que se utilizaron en los estudios que respaldaron la solicitud de autorización de comercialización inicial con resultados favorables. Entre ellas se incluyen:

- la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NJP) en todos los pacientes durante todo el tratamiento;
- la monitorización de los signos y síntomas respiratorios durante todo el tratamiento y la comunicación de nuevos síntomas respiratorios;
- pruebas clínicas y de laboratorio con regularidad para la detección de la infección por citomegalovirus (CMV). El tratamiento con idelalisib se deberá interrumpir en pacientes con pruebas de infección o viremia;
- monitorización del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en todos los pacientes al menos cada dos semanas durante los seis primeros meses de tratamiento con idelalisib y al menos cada semana en pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm³. Se propuso una tabla en la sección de posología para orientar a los médicos.

Estas recomendaciones se deberán reflejar en la información sobre el producto y se deberán comunicar a los profesionales sanitarios mediante una carta específica. Estas medidas se seguirán revisando, en el marco del procedimiento actual bajo el Artículo 20.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

Considerando que:

- El PRAC consideró la medida provisional bajo el Artículo 20(3) del Reglamento (CE) nº 726/2004 en el marco del procedimiento bajo el Artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Zydelig (idelalisib).
- El PRAC revisó los datos preliminares y muy limitados proporcionados por el titular de la autorización de comercialización sobre los resultados provisionales de los estudios GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125 que sugerían un mayor riesgo de muerte e infección grave con idelalisib. El PRAC consideró también los datos de seguridad disponibles a partir de ensayos clínicos presentados como apoyo a la autorización de comercialización inicial y las ampliaciones de indicación y los datos de EudraVigilance en relación con el riesgo global del tratamiento con idelalisib.
- El PRAC observó que el uso de idelalisib en los estudios -0123, -0124 y -0125 se producía en condiciones distintas a las autorizadas actualmente y en estadios más tempranos de las enfermedades. Aunque el posible impacto de estos nuevos hallazgos de seguridad en las indicaciones autorizadas actualmente no se conoce en este momento, el PRAC recomendó enmiendas provisionales de la indicación de idelalisib y consideró que, como medida de precaución, no se deberá comenzar el tratamiento con idelalisib en primera línea en pacientes con LLC con la delección 17p o la mutación *TP53*. Sin embargo, el comité recomendó que se pudiese usar idelalisib para el tratamiento continuo de los pacientes que ya habían comenzado el tratamiento con este medicamento en primera línea, basándose en una evaluación individual de la relación riesgo-beneficio y con la adición de nuevas medidas de minimización de riesgos.
- El PRAC observó que la mayoría de los acontecimientos adversos graves comunicados en los estudios 0123, -0124 y -0125 estaban relacionados con infecciones. Aunque todavía se sigue revisando esta cuestión, el PRAC recomendó como medida provisional una actualización de la posología y advertencias a tener en cuenta según las cuales no se deberá comenzar el tratamiento en pacientes con infecciones sistémicas, se deberán monitorizar los síntomas respiratorios en los pacientes y los pacientes deberán recibir profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. También se deberán llevar a cabo pruebas clínicas y de laboratorio con regularidad para la detección de citomegalovirus. Además, dado el mayor riesgo de infección, también se propuso un aviso sobre la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de neutropenia grave.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de Zydelig sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas provisionales acordadas en la información sobre el producto y otras medidas de minimización de riesgos. Esta recomendación se emite sin perjuicio de las conclusiones finales del procedimiento en curso bajo el Artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004.

El Comité en consecuencia recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización de idelalisib.