

## **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) en poblaciones 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, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó la opinión de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de la comercialización de Zydelig (idelalisib).

### Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Zydelig (idelalisib) es un producto autorizado centralmente 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 eliminación 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 se ha mostrado resistente a dos líneas anteriores de tratamiento. El CHMP adoptó recientemente un dictamen positivo para autorizar también el uso de idelalisib en la LLC en combinación con otro anticuerpo monoclonal anti CD20, el ofatumumab.

Esta revisión se inició debido a 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 de control en tres ensayos clínicos (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 y GS-US-313-0125<sup>1</sup>). El PRAC consideró los nuevos datos provisionales de seguridad y datos muy limitados de eficacia de tres estudios (-0123, -0124, -0125) finalizados, que evalúan la adición de idelalisib a los tratamientos estándar de primera línea de la LLC y del linfoma no Hodgkin indolente (LNHi)/linfoma linfocítico pequeño (LLP) recidivante, así como los resultados de todos los demás ensayos relevantes, incluidos aquellos que apoyaban las indicaciones anteriormente mencionadas. El PRAC observó que en el estudio -0123, idelalisib se administró en combinación con rituximab y bendamustina (una combinación no autorizada) en pacientes con LLC previamente sin tratar con y sin la eliminación 17p/*TP53*, que no es la misma población que la de la indicación de LLC de primera línea. De modo similar, en los estudios -0124 y -0125 no se utilizó idelalisib como monoterapia tal como se autoriza actualmente, sino en combinación con rituximab o rituximab y bendamustina, respectivamente. Además, estos dos estudios incluyeron pacientes con características de la enfermedad más tempranas que la población para la que está autorizada el idelalisib.

---

<sup>1</sup> GS-US-312-0123, un estudio controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3, que evalúa la eficacia y la seguridad de idelalisib en combinación con bendamustina y rituximab para la LLC previamente no tratada  
GS-US-313-0124, un estudio controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3, que evalúa la eficacia y la seguridad de idelalisib en combinación con rituximab para el LNHi previamente tratado  
GS-US-313-0125 un estudio controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3, que evalúa la eficacia y la seguridad de idelalisib en combinación con bendamustina y rituximab para el LNHi previamente tratado

Idelalisib es conocido por causar muy frecuentemente infecciones y neutropenia, cuyos riesgos están reflejados en la información sobre el producto. Si bien estos riesgos se consideraron aceptables debido al efecto beneficioso demostrado observado en los estudios que apoyaron la autorización de comercialización inicial y la posterior ampliación de las indicaciones, estos tres nuevos estudios indican que en pacientes con enfermedad temprana (CLL o LNHi) los riesgos (sobre todo de infección grave) no pesan más que los beneficios. No hubo sin embargo indicación alguna de que los pacientes de LLC que nunca han recibido tratamiento constituyan una población de mayor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos relacionados con idelalisib en comparación con los pacientes que han recaído o no responden al tratamiento. Estos resultados destacan no obstante la importancia de asegurarse de que se minimice adecuadamente el riesgo de infección grave en las indicaciones autorizadas, en consonancia con las medidas empleadas en estudios que demostraron la relación riesgo/beneficio positiva de idelalisib. Concretamente, se observó en todos los estudios una mayor incidencia de PJP, lo que conlleva un elevado riesgo de morbilidad y de mortalidad en los grupos de tratamiento con idelalisib en comparación con los controles, y que parecía ser significativamente más baja en pacientes a los que se administró la profilaxis frente a PJP. No pudo identificarse ninguna población de bajo riesgo ni ningún periodo sin riesgo, y este riesgo puede persistir hasta el final del tratamiento. Por tanto, teniendo en cuenta las directrices actuales sobre profilaxis PJP y, de acuerdo con el consejo de los expertos consultados durante la revisión (grupo asesor científico [SAG]), el PRAC recomendó que la profilaxis de PJP deberá administrarse a todos los pacientes durante todo el tratamiento de idelalisib y prolongarse posteriormente hasta los 6 meses basándose en el criterio clínico. Se comunicaron en especial infecciones por CMV en los grupos de tratamiento con idelalisib; sin embargo, en estudios controlados en los que se administró idelalisib en combinación con rituximab o con ofatumumab y no con bendamustina, la tasa comunicada era baja. De todas formas, considerando la gravedad de dichos acontecimientos, y siguiendo el consejo del SAG, el PRAC recomendó que los pacientes con evidencia de infección previa por CMV deberían someterse a una monitorización clínica y de laboratorio regular, monitorizando cuidadosamente a los pacientes con viremia de CMV. Si aparecen manifestaciones clínicas de CMV, deberá considerarse interrumpir el idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos del CMV, debe considerarse la administración de un tratamiento preventivo frente a CMV. Aunque el CMV y la PJP constituyen riesgos importantes, en los estudios supusieron una proporción relativamente pequeña de las infecciones graves observadas, por lo que el PRAC consideró que estaban justificadas medidas más generales para minimizar el riesgo de infecciones graves establecidas como parte de las medidas provisionales. Concretamente, el PRAC recomendó que el tratamiento no debería iniciarse en pacientes con evidencia de infección sistémica continuada, que debe monitorizarse la presencia de signos y síntomas respiratorios durante el tratamiento, y aconsejó que se comunique inmediatamente la aparición de nuevos síntomas respiratorios. Los recuentos sanguíneos de los pacientes también deberán monitorizarse durante los primeros 6 meses de tratamiento, adaptando la frecuencia al recuento absoluto de neutrófilos (RAN). En caso de RAN muy bajo ( $<500/\text{mm}^3$ ), el tratamiento deberá interrumpirse, pudiendo reanudarse, a una dosis más baja, una vez resuelto el problema. Estas recomendaciones deberían reflejarse en la información sobre el producto, junto con una descripción de los acontecimientos infecciosos, y el TAC deberá llevar a cabo un estudio para valorar la concienciación de los profesionales de la salud respecto a estas medidas de minimización de riesgos.

Los resultados del estudio -0123 se consideraron de relevancia limitada respecto a la relación riesgo/beneficio de idelalisib en la indicación autorizada de LLC, debido a la toxicidad añadida de la bendamustina. Además, los datos sugieren que estos resultados reflejan el hecho de que la toxicidad conocida del tratamiento no pesa más que los beneficios debido al buen pronóstico, y por tanto también a la baja mortalidad relacionada con la enfermedad de los pacientes de LLC no tratados previamente. Sin embargo, dado que los pacientes con la eliminación 17p o mutación *TP53* tienen un mal pronóstico, no se cuestiona la extrapolación de los resultados positivos observados en pacientes

que han recaído o no responden al tratamiento con la eliminación 17p o la mutación *TP53* que apoyaba la concesión inicial de la indicación a pacientes que no pueden recibir quimioinmunoterapia. No obstante, a la vista de los limitados datos disponibles en este subconjunto, y teniendo en cuenta la disponibilidad de otras opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con LLC, el PRAC consideró que, como medida de precaución, idelalisib deberá utilizarse únicamente en pacientes con la eliminación 17p o con la mutación *TP53* si no pueden recibir ningún otro tratamiento. Por tanto, se considera que la relación riesgo/beneficio de idelalisib en combinación con rituximab en el tratamiento de pacientes con LLC sin tratamiento previo, y con recaída o que no responden al tratamiento, sigue siendo positiva siempre que se apliquen las medidas recomendadas de minimización de riesgos. La redacción de la indicación para LLC de primera línea debe modificarse para que se incluya la recomendación anterior, y debe especificarse que esto se debe a los limitados datos disponibles en este contexto.

Por los mismos motivos, se considera limitada la relevancia de los resultados del estudio -0123 para la relación riesgo/beneficio de idelalisib en combinación con ofatumumab en los mismos tipos de pacientes con LLC. EL PRAC concluyó que deberían aplicarse las mismas medidas de minimización de riesgos. Siguiendo el mismo principio de precaución, y en vista de los limitados datos disponibles en pacientes que nunca han recibido el tratamiento con la eliminación 17p o la mutación *TP53*, se consideró también que idelalisib en combinación con ofatumumab debería utilizarse únicamente como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC con la eliminación 17p o la mutación *TP53* que no puedan recibir otros tratamientos.

Los resultados desfavorables de los estudios -0124 y -0125 reflejan el uso de la toxicidad relacionada con el tratamiento adicional, que no es la misma que la del uso autorizado en monoterapia. Las características de los pacientes en estos estudios son compatibles con un buen pronóstico, incluyendo progresión lenta de la enfermedad, lo que ha llevado, como en el estudio -0123, a un desenmascaramiento de la toxicidad de idelalisib. Por tanto, aun cuando la relevancia de estos resultados también es limitada para su uso autorizado en pacientes que no respondieron a dos líneas de tratamiento anteriores del linfoma folicular, en el que idelalisib ha demostrado ser eficaz y no existen otras opciones de tratamiento eficaz, subrayan la importancia de minimizar el riesgo de infección grave. El PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio en esta indicación seguía siendo positiva, siempre que se apliquen las medidas de minimización de riesgos. Además, dado que no se ha llevado a cabo ningún estudio controlado en esta indicación, y dada la importancia del riesgo de infecciones graves, el TAC debería llevar a cabo un estudio de seguridad posterior a la autorización para recoger datos de seguridad adicionales en estos pacientes.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio en las indicaciones autorizadas siguió siendo positiva, siempre que el tratamiento de primera línea con idelalisib se utilice únicamente en pacientes con la eliminación 17p o con la mutación *TP53* que no pueda recibir otros tratamientos y que se apliquen los cambios a la información sobre el producto para minimizar el riesgo de infecciones graves. El PRAC consideró que estas medidas deben aplicarse al uso de idelalisib en combinación con ofatumumab en pacientes con LLC.

### **Razones de la recomendación por parte del PRAC**

Considerando que,

- El PRAC consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Zydelig (idelalisib).
- El PRAC revisó los datos preliminares proporcionados por el titular de la autorización de comercialización sobre los resultados provisionales de los estudios GS-US-312-0123, GS-US-

313-0124 y GS-US-313-0125 que sugerían un mayor riesgo de muerte e infección grave con idelalisib. El PRAC también revisó todos los demás datos relevantes presentados por el TAC, y los puntos de vista expresados por el grupo asesor científico de oncología.

- El PRAC señaló que los estudios -0123, -0124 y -0125 implicó grupos de pacientes y combinaciones de tratamiento distintas de las de las indicaciones autorizadas de Zydelig. El PRAC consideró los resultados de estos estudios de relevancia limitada para la relación riesgo/beneficio de idelalisib en sus indicaciones autorizadas y ampliación de las indicaciones en marcha en combinación con ofatumumab para el tratamiento de la LLC. No obstante, como precaución, y teniendo en cuenta el hecho de que los datos disponibles son limitados en pacientes con LLC que nunca han recibido tratamiento, que tienen la eliminación 17p o la mutación *TP53*, el PRAC recomendó que idelalisib se utilice únicamente en este grupo de pacientes si no pueden recibir ningún otro tratamiento.
- El PRAC observó que la mayoría de los acontecimientos adversos graves comunicados en los estudios -0123, -0124 y -0125 estaban relacionados con infecciones. El PRAC consideró que eran necesarias medidas adicionales de minimización del riesgo conocido de infección relacionado con el uso de idelalisib. Para ello, el PRAC recomendó que el tratamiento con idelalisib no debería iniciarse en pacientes con evidencia de infecciones sistémicas, que debería vigilarse la presencia de síntomas respiratorios y que deben recibir profilaxis frente a la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* durante y después del tratamiento con idelalisib. También se recomienda la monitorización regular clínica y de laboratorio de la infección por citomegalovirus en pacientes con evidencia de infección previa. Además, se recomienda la monitorización del recuento de neutrófilos. En caso de neutropenia severa, deberá interrumpirse el tratamiento, que podrá reanudarse a una dosis más baja cuando se resuelva.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de Zydelig es favorable sujeta a los cambios en la Información sobre el producto, según lo descrito anteriormente.

En consecuencia el Comité recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización de Zydelig.

#### **Dictamen del CHMP**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.

#### ***Explicación detallada sobre los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC***

El CHMP abordó la afirmación que se proponía añadir a la sección 4.4 del RCP, de que los datos limitados de seguridad y eficacia explican por qué idelalisib debe utilizarse como tratamiento de primera línea únicamente en aquellos pacientes con la eliminación 17p o con la mutación *TP53* que no puedan recibir otros tratamientos. Se consideró que este texto no aportaba nada esencial, dado que ya se incluye información adecuada sobre la relación riesgo/beneficio de idelalisib en estos pacientes en otras secciones de la Información sobre el producto. El CHMP concluyó por tanto que no era necesario incluir esta afirmación en el RCP.

### ***Conclusiones generales***

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de Zydelig (idelalisib) sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas en la información sobre el producto.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Zydelig (idelalisib).