



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IDELALISIB\_LINFOMA\_FOLIC/V1/14042016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en el linfoma folicular

**Fecha de publicación: 14 de abril de 2016**

Los linfomas son acúmulos de células linfoides tumorales en los órganos linfoides (ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, etc). El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgking (LNH) de origen B indolente que se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes (1).

En el linfoma no Hodgking indolente (iNHL) debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional para el linfoma folicular (FLIPI2) mediante los 5 factores pronósticos adversos (edad, clasificación Ann Arbor, hemoglobina, beta2 microglobulina y número de sitios ganglionares) (2).

La mayoría de los linfomas aumentan su frecuencia con la edad, siendo la mediana de aparición los 65 años; es algo más frecuente en varones y las causas son desconocidas. Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres (3). El LF constituye el 20% de todos los LNH y el 70% de los iNHL (4).

La ausencia de un tratamiento que cure, la supervivencia relativamente prolongada de estos enfermos y su edad avanzada, son factores que condicionan el tratamiento. En un 20% de los pacientes enfermos con LF, la enfermedad se transforma en un linfoma agresivo, representando un factor de muy mal pronóstico a corto plazo (1).

En los pacientes con LF en estadio localizado (I y II) se debe considerar la radioterapia sobre los ganglios afectados (5). En los pacientes asintomáticos, en el momento del diagnóstico, la abstención terapéutica se considera la opción más adecuada, ya que existen estudios realizados que demuestran que el tratamiento inmediato no se acompaña de una mejora en la supervivencia (6). En los pacientes que precisan tratamiento (sintomáticos o con criterios de "alta masa tumoral"), el tratamiento de primera línea de inducción en el iLNH sintomático o avanzado es comúnmente un régimen de quimioterapia con o sin un agente alquilante asociado a rituximab (R).

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o la enfermedad recidiva puede plantearse un esquema quimioterápico distinto, que podrá elegirse en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente y de la opción de un trasplante autogénico (del propio paciente) o alogénico (de donante compatible) de intensidad reducida (7). Encontrar fármacos que no se hayan usado en pacientes refractarios a 2 líneas de tratamiento puede resultar particularmente difícil. La bendamustina está actualmente aprobada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con iLNH que han progresado durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o combinaciones que contengan rituximab (8).

## IDELALISIB (ZYDELIG®)

Idelalisib está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC):

- que han recibido al menos un tratamiento anterior, o bien
- como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia.

Idelalisib está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con LF resistente a dos líneas de tratamiento anteriores.

Este informe se refiere a la indicación de LF, disponiéndose de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación en LLC.

Idelalisib se presenta en comprimidos recubiertos con película de color naranja de 100 mg y en comprimidos recubiertos con película de color rosa de 150 mg. La dosis recomendada de idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día. Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

### Farmacología

Idelalisib, es un medicamento oral, un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI 3-quinasa o PI3K) delta -esencial para la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. La señalización PI3K delta es hiperactiva en muchas leucemias y linfomas de células B e impulsa la proliferación, supervivencia y movimiento del tejido linfóide. Idelalisib, al actuar sobre esta enzima y bloquear sus efectos, causa la muerte de las células cancerosas y retrasa o detiene la progresión del cáncer.

Idelalisib se metaboliza principalmente en el hígado, mayoritariamente a través de la aldehído oxidasa, y en menor medida a través de CYP3A y la UGT1A4. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción cuando se administra de forma concomitante con otros medicamentos de uso general en la población (sobre todo aquellos inhibidores o inductores de CYP3A). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se debe evitar la administración conjunta de idelalisib con inductores del CYP3A moderados o fuertes como la rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan, o carbamazepina porque puede disminuir su eficacia. No se considera necesario ajustar la dosis inicial de idelalisib cuando se administra con inhibidores CYP3A / gp-P, aunque se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas. La administración conjunta de idelalisib con sustratos de CYP3A (analgésicos como el fentanilo, la metadona, anticoagulantes orales, antihipertensivos como amlodipino y diltiazem y antifúngicos como el itraconazol) pueden aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y las reacciones adversas por lo que se recomienda una monitorización estricta. Idelalisib no debe administrarse conjuntamente con lovastatina o simvastatina, midazolam, beta agonistas inhalados, o inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil. No se ha observado aparente impacto del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética de idelalisib. Tampoco se observaron diferencias en su farmacocinética en función del género, raza o edad. Sin embargo, en estudios en individuos con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C), las concentraciones de idelalisib fueron aproximadamente un 60% mayores. Por esta razón, aunque se ha acordado que ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario, la ficha técnica sí describe la necesidad de un seguimiento más intenso de las reacciones adversas en estos pacientes. No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave; se recomienda precaución, así como intensificar la vigilancia de reacciones adversas en estos pacientes.

La vida media de eliminación terminal de idelalisib fue de 8,2 h (rango: 1,9; 37,2) y el aclaramiento aparente de idelalisib fue de 14,9 (rango: 5,1; 63,8) L / h tras idelalisib 150 mg administración oral dos

veces al día. Si el paciente olvida tomar una dosis de idelalisib y han pasado menos de 6 h, debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible y reanudar el horario de dosificación normal. Si un paciente olvida una dosis y han pasado más de 6 h, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente reanudar el horario habitual. Se desconoce si se excreta en la leche humana y, como no se puede descartar un posible riesgo, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento.

### Eficacia

La indicación de idelalisib para LF está respaldada por datos de un estudio de fase II con una única rama de tratamiento (estudio 101-09). Se incluyeron 125 pacientes con iLNH refractario a rituximab y a la quimioterapia con un agente alquilante (9). Los pacientes recibieron idelalisib 150 mg/12h hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables. La variable principal del estudio fue la tasa global de respuesta (TGR) evaluada por un comité revisor independiente. Como variables secundarias se incluyeron: supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta la respuesta y duración de la respuesta.

La edad media de los pacientes fue de 64 años; 64% eran hombres, y el 89% eran de raza blanca. La mayoría (89%) estaban en estadio III o IV iLNH. Los subtipos incluidos de iLNH fueron el linfoma folicular (72 pacientes), linfoma de linfocitos pequeños (28 pacientes), linfoma de la zona marginal (15 pacientes) y linfoma linfoplasmácítico con o sin la macroglobulinemia de Waldenström (10 pacientes). De los pacientes con linfoma folicular, el 79% tenía puntuaciones en el linfoma folicular Índice Pronóstico Internacional que indican riesgo intermedio o alto riesgo.

Los pacientes habían recibido una mediana de 4 regímenes anteriores (rango, 2 a 12), con 73 pacientes (58%) recibiendo 4 o más regímenes. Entre los agentes alquilantes, la ciclofosfámidá había sido administrada a 111 pacientes (89%) y bendamustina a 81 (65%). Todos los pacientes tenían enfermedad refractaria a rituximab, y 124 pacientes (99%) tenían enfermedad refractaria a un agente alquilante; en 108 pacientes (86%), la enfermedad era refractaria a la terapia combinada con un agente alquilante y rituximab. Un total de 112 pacientes (90%) tenían enfermedad refractaria a la última terapia que habían recibido inmediatamente antes de idelalisib.

La tasa de respuesta con idelalisib en monoterapia fue del 57% (intervalo de confianza al 95%, de 48 a 66), con 71 respuestas en 125 pacientes. Hubo un alto grado de concordancia entre las evaluaciones de la respuesta por parte del comité de revisión independiente y las evaluaciones por los investigadores, con un acuerdo del 85% con respecto a la respuesta global. Las tasas de respuesta fueron consistentes en todos los subgrupos, con tasas de respuesta favorables observadas independientemente del número de regímenes anteriores, la refractariedad de la enfermedad a la terapia más reciente, la refractariedad a la bendamustina, el subtipo de la enfermedad, el volumen de la enfermedad, la edad y el sexo. Se observaron respuestas objetivas en pacientes con linfoma folicular (54%) y aunque también se observaron en otros subtipos que participaron en el estudio (como el linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmácítico con o sin la macroglobulinemia de Waldenström), el menor número de casos no justificó la aprobación para todo el conjunto de iLNH. Se consideró la indicación solo para el subtipo histológico folicular.

Las respuestas fueron rápidas y duraderas con la administración continuada de idelalisib. El tiempo medio hasta respuesta fue de 1,9 meses (rango 1,6 a 8,3) (7,4 meses en pacientes con LF) y la mediana de duración de la respuesta fue de 12,5 meses (rango 0,03 a 14,8), superior a la mediana de duración de la respuesta (5,9 meses)

en el grupo de 28 pacientes que habían tenido una respuesta a la terapia más reciente antes de idelalisib. La mediana de la SLP fue 11 meses con una mediana de SG esperada de 20,3 meses y con una SG estimada al año de un 80%. En la Tabla 1 se muestran los principales resultados de eficacia.

Variable	Pacientes con LF (n:72)	Total de pacientes (n:125)
	Valor variable	Valor variable
Respuesta global* % (IC 95%)	54 (42-66)	57 (48-66)
Respuesta completa n (%)	ND	7 (6)
Respuesta parcial n (%)	ND	63 (50) NOTA: 1 paciente tuvo respuesta menor
SG mediana meses (rango)	ND	20,3 (0,7-22)
SG estimada al año al año (%)	ND	80
Pacientes vivos en la semana 48 (%)(IC 95%)	88,8 (80,9-96,7)	82
SLP mediana (meses)	8,5 (5,7-13,1)	11 (0,03-16,6)
Respuesta nodular (%)	ND	54,9 (ND-ND)
Tiempo hasta respuesta (meses)	ND	1,9 (1,6-8,3)
Duración de la respuesta	7,4 (3,8-NA)	12,5 (0,03-14,8)

**Tabla 1. Resultados de eficacia.** NA: No alcanzado, ND: No disponible. \* Hubo un alto grado de concordancia entre las evaluaciones de la respuesta por parte del comité de revisión independiente y las evaluaciones por los investigadores, con el acuerdo del 85% con respecto a la respuesta global.

### Seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en el ensayo pivotal fase III para LLC y siete ensayos de fases I/2 para LLC y iNHL (incluyendo el fase II pivotal para iNHL). Además de la evaluación de los 220 pacientes que participaron en el fase III, en los ensayos de fases I y II se evaluó la seguridad de idelalisib en otros 490 pacientes con neoplasias hematológicas malignas, que incluían a 354 sujetos que recibieron idelalisib (cualquier dosis) como medicamento único y a 136 sujetos que recibieron idelalisib en combinación con anticuerpos monoclonales contra CD20 (10). El perfil de toxicidad observado para todos los sujetos con LF y LLC tratados con idelalisib es similar y parece obedecer al mecanismo de acción de esta clase nueva de medicamentos. Los acontecimientos adversos más frecuentemente descritos ( $\geq 20\%$  de los pacientes) han sido diarrea, fatiga, náuseas, tos, fiebre, neutropenia y elevación de transaminasas. La incidencia de fiebre y erupción cutánea fue marcadamente más alta en los sujetos que recibieron terapia de combinación (43,4% frente a 26,4% y 29,7% frente a 17%, respectivamente), en consonancia con los perfiles de toxicidad ya conocidos de los agentes de combinación utilizados.

En los pacientes con iNHL participantes en el estudio pivotal fase II, la mediana de duración del tratamiento con idelalisib fue de 6,6 meses. Los eventos adversos provocaron la interrupción del idelalisib en 25 pacientes. Estos eventos adversos incluyen elevaciones en los niveles de alanina aminotransferasa sérica o aspartato en 5 pacientes (4%), colitis en 4 pacientes (3%), neumonía y neumonitis en 3 pacientes cada uno (2%), y diarrea y neutropenia en 2 pacientes cada uno (2%). La dosis inicial de 150 mg dos veces al día se redujo a 100 mg dos veces al día o 75 mg dos veces al día en 42 pacientes (34%). Las causas que llevaron con más frecuencia a la reducción de la dosis fueron elevaciones en los niveles de alanina aminotransferasa sérica o aspartato, diarrea y neutropenia. Se observaron elevaciones de los niveles de transaminasas séricas grado  $\geq 3$  en 16 pacientes (13%), con una mediana de 6,3 semanas después del inicio del tratamiento. Estos casos fueron asintomáticos y después de la interrupción de idelalisib, todos se resolvieron a grado 1 ó menos dentro de una mediana de 3,9 semanas. En catorce pacientes se reanudó el tratamiento, y en 10 de ellos (71%) se pudo

continuar con éxito la terapia con una reducción temporal de la dosis. También presentaron diarrea grado  $\geq 3$  unos 20 pacientes (16%) a una mediana de 6 meses después del inicio del tratamiento. De estos, 6 casos se resolvieron espontáneamente o después de la reducción de la dosis, 6 casos (2 en pacientes con enfermedad progresiva) condujeron a la interrupción permanente de idelalisib, y 8 casos fueron resueltos con una interrupción temporal del medicamento. La tasa de neutropenia grado 3 fue del 27% y se describió neutropenia febril en 4 pacientes (3%).

Se documentaron un total de 28 muertes, de las cuales 11 se dieron mientras el paciente estaba recibiendo la medicación de estudio ó 30 días tras la última dosis. De estas 11, las causas más comunes de defunción fueron neumonía y progresión de la enfermedad (3 casos cada una).

## DISCUSIÓN

La aprobación acelerada de idelalisib para el tratamiento del LF, el tipo más común de iLNH, está respaldada por los datos de un estudio de fase II de grupo único de monoterapia con idelalisib en pacientes refractarios a rituximab y a quimioterapia con un agente alquilante. En los 72 pacientes con LF incluidos en este estudio, el índice de respuesta global observado con idelalisib fue del 54% con una mediana de duración de respuesta de 7,4 meses. Desde el punto de vista de eficacia, los resultados en una población refractaria al tratamiento estándar como la que evidencia este estudio son significativos. De forma similar, la bendamustina fue aprobada para el tratamiento del iNHL refractario a rituximab, sobre la base de una tasa de respuesta del 75% y una mediana de duración de la respuesta de 9,2 meses en una cohorte de pacientes que habían recibido una mediana de dos regímenes previos de tratamiento (8). El estudio de un subgrupo de 30 pacientes, que presentaban enfermedad refractaria a los alquilantes indicó una tasa de respuesta del 64% y una mediana de SLP de 7,5 meses. La mayoría de los pacientes tratados en el actual estudio con idelalisib había recibido tratamiento previo con bendamustina.

Otros agentes no citotóxicos sin indicación autorizada tales como bortezomib (11), lenalidomida (12), fostamatinib (13) e ibrutinib (14) se han asociado con tasas de respuesta del 12 al 52% aunque en pacientes con menos tratamientos previos que en el estudio con idelalisib.

Aunque el presente estudio presenta las limitaciones de no tener un brazo control y de que la relevancia de la variable principal es cuestionable, los resultados ponen de manifiesto que idelalisib es eficaz en pacientes con iNHL tratados previamente con la ventaja de ser un tratamiento oral y presentar un perfil de toxicidad diferente al de la mayoría de los otros agentes activos usados en esta población, lo que abre la puerta a la investigación de pautas en combinación.

La administración de idelalisib se asocia a elevaciones de transaminasas, erupción cutánea y diarrea severa, tanto cuando se administra en monoterapia como en combinación con rituximab. Aunque los efectos adversos grado 3 ó 4 fueron frecuentes, probablemente esperados en esta población de pacientes, frágiles, con un número importante de tratamientos previos y enfermedades coexistentes clínicamente significativas, parecen ser revertidos o minimizados con una interrupción y/o reducción de la dosis de idelalisib y el tratamiento de los síntomas. La elevación de las transaminasas parece ser en gran medida asintomática y transitoria, pero la alta frecuencia con que se produce y su gravedad en algunos casos, hace aconsejable un seguimiento regular, por lo menos durante los primeros meses de la terapia (se recomienda la determinación de las enzimas hepáticas cada 2 semanas durante los 2-3 primeros meses y posteriormente mensual hasta los 6-12 meses,

siendo posteriormente trimestral). Los síntomas de la diarrea / colitis son muy comunes y probablemente manejable en las formas más leves, pero hasta en el 10% de los pacientes se han descrito formas graves. La relación que puede tener con otros efectos adversos comunes como fiebre, erupción cutánea, náuseas, fatiga, neumonitis y las infecciones es aún desconocida. Aunque las toxicidades descritas fueron manejables, las reducciones de dosis y las interrupciones de tratamiento se produjeron en un porcentaje no desdeñable de todos los pacientes tratados con monoterapia y en terapia combinada.

El número de pacientes con exposición a largo plazo es aún limitado y conocer los efectos a largo plazo es especialmente relevante en las neoplasias malignas indolentes donde los pacientes viven por muchos años con una enfermedad incurable, y la tolerabilidad a estos tratamientos puede afectar fuertemente a su calidad de vida. Sobre la base de los resultados clínicos idelalisib parece ser una opción de tratamiento para el LF.

## CONCLUSIÓN

Idelalisib en monoterapia ha demostrado actividad clínica con respuestas parciales, rápidas y duraderas en pacientes con LF tras progresión a rituximab y a quimioterapia con un agente alquilante. Serían necesarios datos de eficacia y seguridad más robustos y a medio-largo plazo para caracterizar mejor su eficacia y perfil de toxicidad e identificar aquellos pacientes que puedan beneficiarse más del tratamiento.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Una vez calculado el análisis de impacto presupuestario que supone la comercialización de idelalisib, se recomienda su utilización en aquellos pacientes refractarios a rituximab y a la quimioterapia con un agente alquilante, siempre y cuando no sean candidatos a otras alternativas terapéuticas.*

## REFERENCIAS

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodgkin 's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9:484-560.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009; 27: 4555-4562.
3. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica Marzo 2013. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma>.
4. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25: 76-82.
5. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012; 30: 3368-3375.
6. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:516-522



7. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013;98:1014-1021.
8. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 2010; 116:106-14.
9. Ajay K. Gopal, M.D., Brad S. Kahl, M.D., Sven de Vos, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma *N Engl J Med*. 2014; 370:1008-1018.
10. Informe público de evaluación de Idelalisib (18-09-2014) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003843/human\\_med\\_001803.js](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.js).
11. Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Blood*. 2010; 115:475-480.
12. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in elapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5404-5409.
13. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010; 115:2578-258.
14. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013; 31:88-94.

**GRUPO DE EXPERTOS**  
(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Dr. Eduardo López Briz**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

**Dr. Miguel Sanz**

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

**Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

**Laura Vidal**

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Fundación Josep Carreras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.