

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 10 de março de 2016, a Comissão Europeia foi informada, pelo grupo independente de monitorização de dados de segurança, que tinha sido observado um risco aumentado de morte e uma maior incidência de acontecimentos adversos graves (AAG) nos indivíduos que receberam idelalisib, em comparação com os grupos de controlo, em três ensaios clínicos. Os ensaios avaliaram associações de tratamento com quimioterapia e imunoterapia que atualmente não são autorizadas para Zydelig (idelalisib) em populações com características de doença numa fase mais precoce do que a indicação atualmente aprovada. Contudo, face aos dados de segurança emergentes, a Comissão Europeia (CE) considerou que os resultados dos ensaios clínicos e todos os dados de segurança disponíveis relacionados com o idelalisib devem ser revistos para avaliar o seu potencial impacto na relação risco-benefício de Zydelig nas indicações aprovadas e nas alterações relevantes em curso.

Em 11 de março de 2016, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a Autorização de Introdução no Mercado de Zydelig (idelalisib) deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Zydelig (idelalisib) é um medicamento autorizado por procedimento centralizado e é indicado atualmente em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior ou como tratamento de primeira linha na presença de uma deleção 17p ou uma mutação *TP53* em doentes que não são elegíveis para quimio-imunoterapia. O idelalisib é também indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) refratário a duas linhas anteriores de tratamento. O CHMP adotou recentemente um parecer positivo para autorizar também o uso de idelalisib na LLC em associação com outro anticorpo monoclonal anti-CD20, o ofatumumab.

Esta revisão foi iniciada devido a um risco aumentado de morte e a uma maior incidência de acontecimentos adversos graves (AAG) nos indivíduos que receberam idelalisib, em comparação com os grupos de controlo, observados em três ensaios clínicos (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). O PRAC considerou os novos dados de segurança intercalares e dados de eficácia muito limitados de três estudos (-0123, -0124, -0125), que foram terminados, que avaliaram a adição de idelalisib a terapêuticas padrão de primeira linha na LLC e em recidivas de linfoma não Hodgkin indolente (LNHi)/linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC), bem como os resultados de todos os outros ensaios relevantes, incluindo os que suportavam as indicações supracitadas. O PRAC observou que, no estudo -0123, o idelalisib foi administrado em associação com rituximab e bendamustina (uma associação não autorizada) em doentes com LLC sem tratamento prévio com e sem deleção 17p/mutação *TP53*, que não é a mesma população que a da presente indicação na LLC como primeira linha. De modo semelhante, nos estudos -0124 e -0125, o idelalisib não foi utilizado em monoterapia como atualmente autorizado, mas antes em associação com rituximab ou com rituximab e bendamustina, respetivamente. Além disso, estes dois estudos incluíram doentes com características de doença numa fase mais precoce do que a população para a qual o idelalisib está autorizado.

O idelalisib é conhecido por causar, muito frequentemente, infeções e neutropenia e estes riscos estão refletidos na informação do medicamento. Apesar de estes riscos terem sido considerados aceitáveis

¹ GS-US-312-0123: estudo de fase 3, aleatorizado, com ocultação dupla e controlado com placebo para avaliação da eficácia e da segurança do idelalisib em associação com bendamustina e rituximab na LLC não tratada previamente
GS-US-313-0124: estudo de fase 3, aleatorizado, com ocultação dupla e controlado com placebo para avaliação da eficácia e da segurança do idelalisib em associação com rituximab no LNHi tratado previamente
GS-US-313-0125: estudo de fase 3, aleatorizado, com ocultação dupla e controlado com placebo para avaliação da eficácia e da segurança do idelalisib em associação com bendamustina e rituximab no LNHi tratado previamente

devido ao efeito benéfico demonstrado observado nos estudos que sustentaram a autorização de introdução no mercado inicial e a extensão posterior das indicações, estes três novos estudos indicam que, em doentes com doença numa fase precoce (LLC ou LNHi), os riscos (particularmente de infeções graves) não são compensados pelo benefício. Contudo, não existiu nenhuma indicação de que os doentes com LLC sem tratamento prévio constituam uma população com maior risco de desenvolver acontecimentos adversos relacionados com o idelalisib, em comparação com doentes recidivantes/refratários. Não obstante, estes resultados destacam a importância de assegurar que o risco de infeções graves é adequadamente minimizado nas indicações autorizadas, em linha com as medidas utilizadas nos estudos que demonstraram a relação risco-benefício positiva do idelalisib. Em particular, foi observada em todos os estudos uma incidência aumentada de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), que acarreta um elevado risco de morbilidade e mortalidade, nos braços de tratamento com idelalisib em comparação com os controlos, a qual pareceu ser significativamente inferior nos doentes aos quais foi administrada profilaxia da PPJ. Não foi possível identificar nenhuma população com baixo risco ou um período isento de risco e o risco poderá persistir após o final da terapêutica, pelo que, tendo em conta as diretrizes atuais sobre profilaxia da PPJ e de acordo com o aconselhamento dos peritos consultados durante a revisão (grupo consultivo científico [SAG]), o PRAC recomendou que deve ser administrada profilaxia da PPJ a todos os doentes durante o tratamento com idelalisib, a qual deve ser prolongada posteriormente durante até 6 meses com base na avaliação clínica. As infeções por CMV também foram notificadas, designadamente, nos braços de tratamento com idelalisib; contudo, em estudos controlados nos quais o idelalisib foi administrado em associação com rituximab ou ofatumumab e não com bendamustina, a taxa notificada foi baixa. Não obstante, considerando a gravidade destes acontecimentos e seguindo o aconselhamento do SAG, o PRAC recomendou que os doentes com indícios de infeção prévia por CMV devem ser submetidos a monitorização clínica e laboratorial regular e os doentes com viremia por CMV devem ser cuidadosamente monitorizados. Caso surjam sinais clínicos de infeção por CMV, deve ponderar-se a interrupção do idelalisib até que a infeção esteja resolvida. Caso se considere que os benefícios de retomar o idelalisib são superiores aos riscos do CMV, deve ponderar-se a administração de terapêutica preventiva do CMV. Apesar de o CMV e a PPJ serem riscos importantes, nos estudos foram responsáveis por uma percentagem relativamente pequena das infeções graves observadas, pelo que o PRAC considerou que eram justificadas mais medidas gerais para minimizar o risco de infeções graves como as implementadas como parte das medidas provisórias. Em particular, o PRAC recomendou que o tratamento não deve ser iniciado em doentes com indícios de uma infeção sistémica em curso, que os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas respiratórios durante o tratamento e que devem ser aconselhados a notificar imediatamente novos sintomas respiratórios. Os hemogramas dos doentes devem também ser monitorizados durante os primeiros 6 meses de tratamento, adaptando a frequência à contagem absoluta de neutrófilos (CAN). Em caso de CAN muito baixa ($<500/\text{mm}^3$), o tratamento deve ser interrompido e poderá ser retomado com uma dose mais baixa após resolução. Estas recomendações devem ser refletidas na informação do medicamento juntamente com uma descrição dos acontecimentos infecciosos e o titular da AIM deve efetuar um estudo para avaliar a sensibilização dos profissionais de saúde para estas medidas de minimização do risco.

Os resultados do estudo -0123 são considerados de relevância limitada para a relação risco-benefício do idelalisib na indicação autorizada na LLC, devido à toxicidade acrescida da bendamustina. Além disso, os dados sugerem que estes resultados refletem o facto de a toxicidade conhecida do tratamento não ter sido suplantada pelos seus benefícios, devido ao bom prognóstico e à resultante baixa mortalidade relacionada com a doença de doentes com LLC não tratados previamente. Contudo, dado que os doentes com deleção 17p ou mutação *TP53* apresentam um mau prognóstico, não se questiona a extrapolação dos resultados positivos observados em indivíduos recidivantes/refratários com deleção 17p ou mutação *TP53* que suportaram a concessão inicial da indicação em doentes que

não são elegíveis para quimio-imunoterapia. Contudo, face aos dados limitados disponíveis neste subconjunto e considerando a disponibilidade de outras opções para o tratamento de primeira linha para doentes com LLC, o PRAC foi da opinião de que, como precaução, o idelalisib só deve ser utilizado em doentes com deleção 17p ou mutação *TP53* se não forem elegíveis para nenhuma outra terapêutica. Por conseguinte, a relação risco-benefício do idelalisib em associação com rituximab no tratamento da LLC não tratada previamente ou recidivante/refratária é considerada como permanecendo positiva, sob reserva da aplicação das medidas de minimização do risco recomendadas. O texto da indicação como primeira linha na LLC deve ser alterado de modo a refletir a recomendação supra e deve ser especificado que isso está associado aos dados limitados disponíveis neste cenário.

Pelos mesmos motivos, a relevância dos resultados do estudo -0123 é considerada limitada para a relação risco-benefício do idelalisib em associação com ofatumumab nos mesmos tipos de doentes com LLC. O PRAC concluiu que devem ser aplicadas as mesmas medidas de minimização do risco. Seguindo o mesmo princípio de precaução, face aos dados limitados disponíveis no tratamento de doentes sem tratamento prévio com deleção 17p ou mutação *TP53*, foi também considerado que o idelalisib em associação com ofatumumab só deve ser utilizado como primeira linha em doentes com LLC com deleção 17p ou mutação *TP53* que não sejam elegíveis para nenhuma outra terapêutica.

Os resultados desfavoráveis dos estudos -0124 e -0125 refletem a toxicidade relacionada com o uso do tratamento adicional, que não é a mesma que a do uso autorizado em monoterapia. As características dos doentes nestes estudos são compatíveis com um bom prognóstico, incluindo progressão lenta da doença, conduzindo portanto, tal como no estudo -0123, a um desmascarar da toxicidade do idelalisib. Por conseguinte, apesar de a relevância destes resultados ser também limitada para o uso autorizado em doentes refratários a duas linhas prévias de tratamento de linfoma folicular, para o qual o idelalisib demonstrou ser eficaz e onde não existem outras opções de tratamento eficazes, estes resultados destacam a importância da minimização do risco de infeções graves. O PRAC considerou que a relação risco-benefício nesta indicação permanecia positiva, sob reserva da implementação das medidas de minimização do risco. Além disso, dado que não foi realizado nenhum estudo controlado nesta indicação, face à importância do risco de infeções graves, o titular da AIM deve realizar um estudo de segurança pós-autorização para recolher dados de segurança adicionais desses doentes.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício nas indicações autorizadas permanecia positiva, desde que o tratamento de primeira linha com idelalisib só seja utilizado em doentes com deleção 17p ou mutação *TP53* que não sejam elegíveis para nenhuma outra terapêutica e que sejam implementadas alterações na informação do medicamento para minimizar o risco de infeções graves. O PRAC considerou que estas medidas devem ser aplicadas para o uso do idelalisib em associação com ofatumumab em doentes com LLC.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos a Zydelig (idelalisib).
- O PRAC reviu os dados preliminares fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado sobre os resultados intercalares dos estudos GS-US-312-0123, GS-US-313-0124 e GS-US-313-0125 que sugeriram um risco aumentado de morte e infeções graves com idelalisib. O PRAC também reviu todos os outros dados relevantes apresentados pelo titular da AIM e as opiniões expressas pelo grupo consultivo científico de oncologia.
- O PRAC observou que os estudos -0123, -0124 e -0125 incluíram grupos de doentes e associações de tratamentos diferentes dos das indicações autorizadas de Zydelig. O PRAC

considerou os resultados destes estudos de relevância limitada para a relação risco-benefício do idelalisib nas suas indicações autorizadas e para a extensão em curso da indicação em associação com ofatumumab para o tratamento da LLC. Contudo, como precaução e tendo em conta o facto de os dados disponíveis para doentes sem tratamento prévio da LLC com deleção 17p ou mutação *TP53* serem limitados, o PRAC recomendou que o idelalisib só deve ser utilizado neste grupo de doentes se não forem elegíveis para nenhuma outra terapêutica.

- O PRAC observou que a maioria dos acontecimentos adversos graves notificados nos estudos -0123, -0124 e -0125 estava relacionada com infeções. O PRAC considerou que eram necessárias mais medidas de minimização do risco conhecido de infeções relacionadas com o uso do idelalisib. Para o efeito, o PRAC recomendou que o tratamento com idelalisib não deve ser iniciado em doentes com indícios de infeções sistémicas, que os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas respiratórios e que lhes deve ser administrada profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* durante e após o tratamento com idelalisib. É igualmente recomendada uma monitorização clínica e laboratorial regular relativamente a infeção por citomegalovírus em doentes com indícios de infeção prévia. Além disso, é recomendada uma monitorização das contagens de neutrófilos. Em caso de neutropenia grave, o tratamento deve ser interrompido e poderá ser reiniciado com uma dose mais baixa após resolução.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício de Zydelig é favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Zydelig.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CHMP discutiu a informação proposta a acrescentar na secção 4.4 do RCM de que dados de eficácia e segurança limitados explicam por que razão o idelalisib só se destina a ser utilizado como tratamento de primeira linha nos doentes com a deleção 17p ou a mutação *TP53* que não são elegíveis para nenhuma outra terapêutica. Esse texto foi considerado como não acrescentando nenhum contributo, pois já está incluída noutras secções da informação do medicamento uma informação adequada sobre a relação risco-benefício do idelalisib nesses doentes. Por conseguinte, o CHMP concluiu que não é necessário incluir esta informação no RCM.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício de Zydelig (idelalisib) permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado de Zydelig (idelalisib).