

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 eventos adversos graves (AAG) nos indivíduos que receberam idelalisib, em comparação com os grupos de controlo em três ensaios clínicos em curso. Os ensaios avaliaram associações com quimioterapia e imunoterapia que atualmente não são autorizadas para Zydelig (idelalisib) ou uma associação autorizada de Zydelig e imunoterapia, mas numa população 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 achados 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 benefício-risco de Zydelig nas indicações aprovadas e nas alterações pertinentes em curso.

Por conseguinte, em 11 de março de 2016, a CE iniciou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco de Zydelig (idelalisib) e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas. Além disso, a Comissão Europeia solicitou à Agência um parecer quanto à necessidade de medidas provisórias de proteção da saúde pública.

A recomendação atual diz respeito apenas às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para o idelalisib. Importa notar que os dados atualmente à disposição do PRAC são muito limitados e não permitem ao comité tirar conclusões definitivas. Por conseguinte, são recomendadas medidas provisórias, mas sem prejuízo do resultado da revisão em curso no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 20.º.

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 PRAC considerou os novos dados de segurança, muito limitados, de três estudos (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125), agora terminados, que avaliaram a adição de idelalisib a tratamentos padrão de primeira linha para a LLC e em recidivas de linfoma não Hodgkin indolente (LNHi)/linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC). Os resultados intercalares destes estudos mostraram um risco aumentado de morte e eventos adversos graves nos braços de tratamento com idelalisib, em comparação com o placebo. O PRAC observou que, no estudo -0123, o idelalisib foi administrado em associação com bendamustina e rituximab (que não é uma associação autorizada) e os doentes com LLC não tinham sido tratados anteriormente, o que não é consistente com a atual indicação na LLC. De igual modo, os estudos -0124 e -0125 não são consistentes com a indicação no LF, pois o idelalisib foi associado, respetivamente, com rituximab ou rituximab e bendamustina, que não são associações autorizadas.

Face aos dados limitados disponíveis, presentemente não é possível avaliar com certeza o impacto dos novos achados de segurança nas indicações atualmente autorizadas e na extensão da indicação de utilização na LLC em associação com ofatumumab. Além disso, é necessária uma avaliação aprofundada para estabelecer solidamente os fatores que podem ter originado as taxas de mortalidade

e é demasiado cedo para concluir que o risco é mais evidente nos primeiros 6 meses. Não obstante este facto, o PRAC considerou que os dados limitados disponíveis justificavam a recomendação de medidas temporárias para garantir que os profissionais de saúde e os doentes estão cientes dos riscos e das medidas para os mitigar. Por conseguinte, o PRAC propôs medidas de minimização do risco, incluindo alterações à informação do medicamento e uma comunicação aos profissionais de saúde. Uma vez que apenas estão disponíveis dados muito limitados, estas medidas são apenas temporárias e não afetam a revisão em curso ao abrigo do artigo 20.º.

O PRAC teve em consideração os dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O titular da AIM sugeriu que, nos estudos -0123, -0124 e -0125, as linhas de terapia (ou seja, o risco aumentado nas fases iniciais da doença) e a medicação concomitante (como a bendamustina) podem ter aumentado o risco de infeção. O motivo pelo qual os doentes nas fases iniciais da doença podem ter um risco aumentado de morte e de infeções graves com idelalisib não é claro, embora seja provável que exista uma interação entre a relação benefício-risco em diferentes populações e o seu nível de mortalidade relacionada com a doença. Como medida temporária, o PRAC recomendou que o idelalisib não deve ser iniciado como tratamento de primeira linha em doentes com LLC com deleção 17p ou mutação *TP53*. Para os doentes com LLC com deleção 17p ou mutação *TP53* já a efetuar tratamento com idelalisib como primeira linha, os médicos devem considerar cuidadosamente a relação benefício-risco individual e decidir relativamente à continuação ou não do tratamento. Além disso, caso continuem com o tratamento, devem ser implementadas novas medidas de minimização do risco (ver mais abaixo). Essas medidas temporárias podem ser revistas à luz dos dados que fiquem disponíveis e que sejam avaliados no procedimento em curso ao abrigo do artigo 20.º, como os fatores exatos para as diferenças entre os resultados de segurança nos três novos estudos (0123, -0124 e -0125) e os observados nos estudos que suportam a autorização de introdução no mercado inicial e a extensão proposta da indicação de utilização na LLC em associação com o ofatumumab.

Com base nos efeitos inibitórios do idelalisib na via do PI3K, é possível que o risco aumentado de infeções graves observado nos estudos 0123, -0124 e -0125 possa ser pertinente para as indicações autorizadas. Além disso, as notificações pós-introdução no mercado de eventos adversos na EudraVigilance indicam que as infeções (incluindo sépsis e pneumocistose) são responsáveis por uma grande parte dos casos notificados, incluindo os casos fatais. Consequentemente, o PRAC recomendou que o idelalisib não deve ser iniciado em doentes com qualquer indício de infeção sistémica bacteriana, fúngica ou viral. Devem também ser implementadas na prática clínica outras medidas para minimizar o risco de infeções, incluindo as utilizadas nos estudos que suportam o pedido inicial de autorização de introdução no mercado com resultados favoráveis. Nomeadamente:

- profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) em todos os doentes ao longo do tratamento;
- monitorização de sinais e sintomas respiratórios ao longo do tratamento e notificação de novos sintomas respiratórios;
- despistagem regular clínica e laboratorial de infeção por citomegalovírus (CMV). O tratamento com idelalisib deve ser descontinuado em doentes com indícios de infeção ou viremia;
- monitorização das contagens absolutas de neutrófilos (CAN) em todos os doentes pelo menos de duas em duas semanas durante os primeiros seis meses de tratamento com idelalisib e pelo menos semanalmente em doentes cuja CAN seja inferior a 1000 por mm³. Foi proposta para a secção de posologia uma tabela para orientar os médicos.

Estas recomendações devem ser refletidas na informação do medicamento e comunicadas aos profissionais de saúde através de uma carta própria. Estas medidas serão alvo de revisão adicional no âmbito do procedimento em curso ao abrigo do artigo 20.º.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta a medida provisória nos termos do artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância de Zydelig (idelalisib).
- O PRAC reviu os dados preliminares e muito limitados 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 considerou igualmente os dados de segurança disponíveis provenientes de ensaios clínicos apresentados em apoio da autorização de introdução no mercado inicial e das extensões de indicação, bem como os dados da EudraVigilance relacionados com o risco global de tratamento com idelalisib.
- O PRAC observou que nos estudos -0123, -0124 e -0125 o idelalisib foi utilizado em condições diferentes das atualmente autorizadas e em fases mais precoces das doenças. Embora o potencial impacto destes novos resultados de segurança nas indicações atualmente autorizadas seja presentemente desconhecido, o PRAC recomendou alterações provisórias da indicação do idelalisib e considerou que, como medida de precaução, o idelalisib não deve ser iniciado como tratamento de primeira linha em doentes com LLC com deleção 17p ou mutação *TP53*. Contudo, o Comité recomendou a continuação do tratamento com idelalisib nos doentes que já tinham iniciado o medicamento como tratamento de primeira linha, com base na avaliação individual da relação benefício-risco e com a adição de novas medidas de minimização do risco.
- O PRAC observou que a maioria dos eventos adversos graves notificados nos estudos 0123, -0124 e -0125 estavam relacionados com infeções. Enquanto o assunto está a ser alvo de uma revisão mais aprofundada, o PRAC recomendou como uma medida temporária uma atualização da posologia e das advertências para ter em devida consideração que o tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções sistémicas, os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas respiratórios e que deve ser administrada profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Devem também ser efetuados rastreios clínicos e laboratoriais regulares relativamente ao citomegalovírus. Além disso, dado o maior risco de infeções, foi também proposto aconselhamento sobre a redução da dose ou a interrupção do tratamento no caso de neutropenia grave.

Tendo em conta o acima exposto, o Comité considerou que a relação benefício-risco de Zydelig se mantém favorável, sob reserva das alterações temporárias acordadas da informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização do risco. Esta recomendação não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20º do Regulamento (CE) 726/2004.

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