

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Idelalisib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5622741	Zydelig	60 comprimidos revestidos por película doseados a 100 mg	*	*	Gilead Sciences International Ltd.
5622758	Zydelig	60 comprimidos revestidos por película doseados a 150 mg			

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data de autorização de utilização:** 30/12/2016

**Duração da autorização de utilização – 2 anos**

**Estatuto quanto à dispensa –** Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.9 Outros citotóxicos

**Código ATC:** L01XX

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM de Zydelig:**

Zydelig é indicado em associação com um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC):

- que receberam pelo menos uma terapêutica anterior (ver secção 4.4), ou
- como tratamento de primeira linha na presença da deleção 17p ou mutação TP53 em doentes não elegíveis para quaisquer outras terapêuticas (ver secção 4.4).

Zydelig é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento (ver secção 4.4).

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:**

Zydelig é indicado 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 em 17p ou uma mutação da TP53 em doentes que não são elegíveis para quimio-imunoterapia.

---

Zydelig é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento. “

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:**

Zydelig é indicado em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior.

Zydelig é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento.

[Nota: No decorrer do processo foi retirada da avaliação a indicação em 1.ª linha na LLC, considerando a revisão de segurança desencadeada pelo PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, durante a qual o medicamento sofreu restrições à sua utilização, na sequência de reações adversas, com casos fatais. As recomendações finais de segurança foram divulgadas através da Circular Informativa N.º 109/CD/550.20.001 de 26/07/2016].

---

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

---

O idelalisib demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) em ambas as indicações avaliadas face aos comparadores selecionados. A magnitude do VTA é mais fundamentada e robusta na indicação em LLC.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

---

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O idelalisib inibe a fosfatidilinositol 3-cinase p110<math>\delta</math> (PI3K<math>\delta</math>), que está hiperativa em neoplasias malignas das células B e é essencial para as vias múltiplas de sinalização que estimulam a proliferação, sobrevivência, ecotaxis e retenção das células malignas nos tecidos linfoides e na medula óssea. O idelalisib é um inibidor seletivo da ligação da adenosina-5'-trifosfato (ATP) ao domínio catalítico da PI3K<math>\delta</math>, resultando na inibição da fosforilação do segundo mensageiro lipídico essencial, o fosfatidilinositol, e na prevenção da fosforilação da Akt (proteína cinase B).</p> <p>O idelalisib induz a apoptose e inibe a proliferação em linhagens celulares derivadas de células B malignas e em células tumorais primárias. Através da inibição da sinalização pelos recetores das quimiocinas CXCR4 e CXCR5, a qual é induzida respetivamente pelas quimiocinas CXCL12 e CXCL13, o idelalisib inibe a ecotaxis e a retenção das células B malignas no microambiente tumoral, incluindo</p>
---	--

	<p>os tecidos linfoides e a medula óssea.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p><u>Leucemia Linfocítica Crónica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Melhor terapêutica de suporte (MTS): metilprednisolona em altas doses (HDMP) + rituximab.</li></ul> <p>Selecionou-se o regime rituximab associado a doses elevadas de corticosteroides, nomeadamente a metilprednisolona (HDMP + rituximab) por ter alguma evidência de eficácia em todos os tipos de doentes, os seus componentes terem indicação aprovada e pela impossibilidade de selecionar outros medicamentos com indicação sobreponível, por questões regulamentares ou não estarem disponíveis no SNS.</p> <p><u>Linfoma folicular:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Comparador composto por 1/3 RCHOP (rituximab, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona); 1/3 R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) e 1/3 rituximab + bendamustina.</li></ul>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p><b><u>1) Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), em associação com rituximab, em doentes que receberam pelo menos uma terapêutica anterior:</u></b></p> <p>Foi realizado um ensaio com 220 doentes com LLC (GS-US-312-0116), de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços: idelalisib em associação com rituximab (Id+R) vs rituximab + placebo (Plc+R). Quase 2/3 dos doentes tinham doença avançada, com uma mediana de tempo de evolução de 9 anos desde o diagnóstico inicial. Mais de 40% dos doentes tinha deleção 17p ou mutação TP53 (n=46 no braço Id+R e n=50 no braço Plc+R). Os doentes tinham efetuado uma mediana de 3 agentes prévios (entre rituximab, ciclofosfamida, fludarabina e bendamustina). Os dados resumidos abaixo são os mais atualizados, incluindo ensaio de extensão.</p> <p>• <b>Variável primária:</b></p> <p><u>Sobrevivência Livre de Progressão (SLP):</u></p> <p>Mediana da SLP (IC 95%): HR=0.25 (0.16, 0.39) (&lt;0.0001); Braço Id+R: 19.4 mo (16.6, –) vs braço Plc+R: 7.3 mo (5.5, 8.5). Inclui dados de um estudo de extensão, no qual o braço placebo + R incluiu os</p>

doentes que receberam idelalisib após a quebra de ocultação (n=42).

• **Variáveis secundárias:**

Taxa de resposta (TR) global (%):

Braço Id+R: 74.5 (IC 95%, 65.4, 82.4) vs braço Plc+R: 14.5 (8.5, 22.5)  
(OR: 17,28; IC 95%: 8,66-34,46;  $p < 0.0001$ )

Sobrevivência global (SG) (incluindo já o estudo de extensão mencionado acima):

Mediana da SG (IC 95%): HR=0,34 (0.19, 0.6) ( $p=0,0001$ );

Braço Id+R: não atingida (-,-) vs braço Plc+R: 20.8 mo (14.8, - ) (A SG foi de acordo com a aleatorização, incluindo *cross over*).

Qualidade de vida: vantagem significativa da associação Id+Rb em diversos itens avaliados;

Discussão VTA:

Não existe *standard* para o tratamento da LLC em fase refratária. A seleção do tratamento depende basicamente de 2 fatores: a experiência do centro nas diversas opções e os regimes previamente efetuados. Com o idelalisib a existência de elevadas taxas de resposta, não verificadas anteriormente com outros esquemas terapêuticos, associadas ao facto de não ter sido ainda alcançada a SLP ou a SG apontam para a existência de VTA, mesmo em relação a potenciais alternativas / comparadores, como por exemplo os regimes rituximab + HDMP e rituximab+bendamustina.

Um dos problemas da análise de VTA é a inexistência de estudos comparativos vs. quimioterapia. Assim o VTA na indicação “leucemia linfocítica crónica (LLC), em associação com rituximab, em doentes que receberam pelo menos uma terapêutica anterior” só deve ser considerado em “doentes que não são elegíveis para quimioimunoterapia”. A não adequação para quimioterapia deve ser baseada não num potencial número de linhas terapêuticas prévias (já que a duração da resposta pode permitir a quimioterapia para além da 2ª linha), mas na inadequação para quimioterapia em critérios similares aos de inclusão no ensaio clínico de fase III. A possibilidade da terapêutica em doentes em que a terapêutica não citotóxica pode ser preferível (doença lentamente progressiva) não foi validada em ensaios clínicos.

Em conclusão, os doentes onde se reconhece VTA terão de preencher os seguintes critérios:

Progressão no período de 24 meses após o último tratamento e impossibilidade (ou não indicação) para receber terapêutica citotóxica por um ou mais dos seguintes motivos: neutropenia ou trombocitopenia grave (grau  $\geq 3$ ) por mielotoxicidade cumulativa de terapêuticas prévias, uma clearance da creatinina  $< 60$  ml/min ou uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)  $> 6$  para doenças coexistentes não relacionadas com a LLC. A terapêutica prévia deve incluir  $\geq 1$  regime com anti CD-20 ou pelo menos 2 regimes citotóxicos.

**2) Linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento:**

Em doentes com linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento, a evidência resume-se a um ensaio de fase II sem comparador e apenas é aceitável face à escassez de opções nesta fase da doença.

Ensaio de fase II (101-09) monobraço incluiu 125 doentes com linfoma não Hodgkin indolente (72 com Linfoma folicular, 28 com Linfoma linfocítico de pequenas células, 15 com Linfoma da zona marginal, e 10 com linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström). A mediana do número de tratamentos prévios foi 4.

**• Variável primária:**

Taxa de resposta (TR): TR: 56,8% (IC 95%: 47,6-65,6%;  $p < 0,001$ ); resposta parcial: 50,4%, e resposta completa 5,6%. 42 doentes tiveram doença estável (33,6%) e 10 doentes tiveram doença progressiva (8,0%).

**• Variáveis secundárias:**

Tempo até resposta: mediana de 1,9 meses (1,8; 3,7 meses);

Duração da resposta: mediana de 12,5 meses (0.03-14.8);

SLP: mediana de 11,0 meses (IC 95%: 8,1-13,8 meses);

SG: não atingida (embora a mediana estimada seja de 20 meses, com 82% de doentes vivos às 48 semanas);

Discussão VTA:

A ausência de estudo comparativo torna difícil o reconhecimento de um inequívoco

VTA. Da comparação indireta com controlos históricos admite-se a sua existência. Um outro dado é que com o idelalisib aumentou a duração da resposta relativamente à duração da terapêutica prévia, fator que deve ser valorizado. Reconhece-se VTA nesta indicação embora a demonstração do mesmo seja apoiada em menor grau de evidência e a magnitude do efeito seja possivelmente inferior, num contexto de ainda poucas alternativas eficazes.

Perfil de segurança do medicamento:

As principais reações adversas, que motivam maior preocupação na utilização na prática clínica, são, além da neutropenia, neutropenia febril e infeções graves, a ocorrência de diarreia e colite inflamatória grave meses após o início da terapêutica, a pneumonite, a hepatotoxicidade e a toxicidade cutânea.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>LLC refratária: idelalisib + rituximab vs metilprednisolona em altas doses (HDMP) + rituximab</p> <p>LF: idelalisib vs. comparador composto por 1/3 RCHOP (rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona); 1/3 R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) e 1/3 rituximab + bendamustina</p>
<b>Tipo de análise</b>	<p>Análise de custo-efetividade e custo-utilidade</p>
<b>Vantagem económica</b>	<p>De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar.</p>

---

#### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

---

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

---

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Bowen D, Call TG, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007 Dec;48(12):2412-7.
2. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 2048–2053.
3. Castro, James et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* (2009) 23, 1779–1789
4. Dungarwalla, Evans, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* March 2008 93: 475-476; doi:10.3324/haematol.11903
5. EPAR, 2014
6. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. 2011 Sep 10;29(26):3559-66. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061. Epub 2011 Aug 15.
7. Friedberg et al. Bendamustine in patients with with rituximab-refractory indolent and transformed B-cell NHL: results from a multicenter single-agent study *Clin Oncolgy* 2008; 26:204-210
8. Furman et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia *N Engl J Med* 2014;370:997-1007
9. Gopal et al, PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma *N Engl J Med* 2014;370:1008-18.
10. Kahl et al. Bendamustine is effective with rituximab-refractory indolent B-cell NHL: results from a multicenter study. *Cancer* 2010; 116: 106-114
11. Orientações da ESMO e da NCCN
12. Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma K. Sue Robinson, *Clin Oncol* 2008; 26:4473-4479.
13. RCM do Zydelig e de outros medicamentos analisados nesta avaliação;
14. Rummel, M. J., Barth, J. Blood et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas – Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2–2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) Annual Meeting Abstracts 2010 116: Abstract 856, 2010 American Society of Hematology.

- 
15. “Estudo de Avaliação Económica de Zydelig® no Tratamento da Leucemia Linfocítica Crónica Recidivante ou Refratária”. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Centro de Estudos Aplicados da Católica Lisbon School of Business and Economics. Abril de 2015 [não publicado].
  16. “Estudo de Avaliação Económica de Zydelig® no Tratamento do Linfoma Folicular Refratário”. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Centro de Estudos Aplicados da Católica Lisbon School of Business and Economics. Abril de 2015 [não publicado].