



## Η Takeda Ανακοινώνει την Ταχεία Έγκριση της μπριγκατινίμπης από τον FDA

*– Έγκριση της μπριγκατινίμπης για Ασθενείς με ALK+ Μεταστατικό Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ) οι Οποίοι Έχουν Εκδηλώσει Εξέλιξη υπό Κριζοτινίμπη ή Εμφανίζουν Δυσανεξία σε Αυτό το Φάρμακο –*

**Αθήνα – 16 Μαΐου 2017** – Η Φαρμακευτική Εταιρεία Takeda ΑΕ ([TSE: 4502](#)) ανακοίνωσε σήμερα ότι η μπριγκατινίμπη έλαβε έγκριση μέσω επιταχυμένων διαδικασιών από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με θετικό για κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK+) μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) οι οποίοι έχουν εκδηλώσει εξέλιξη υπό κριζοτινίμπη ή εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτό το φάρμακο. Αυτή η ένδειξη αποδόθηκε με Ταχεία Έγκριση με βάση το ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η συνέχιση της έγκρισης για αυτή την ένδειξη ενδέχεται να εξαρτηθεί από την επαλήθευση και περιγραφή του κλινικού οφέλους μέσω μιας επιβεβαιωτικής μελέτης. Η μπριγκατινίμπη, η οποία είχε προηγουμένως λάβει Χαρακτηρισμό Καινοτόμου Θεραπείας από τον FDA (Breakthrough Designation), είναι θεραπεία που λαμβάνεται μία φορά καθημερινά από το στόμα με ή χωρίς τροφή.

«Κατά τα τελευταία χρόνια, οι αναστολείς της ALK έχουν φέρει επανάσταση στις θεραπευτικές επιλογές για τα άτομα με προχωρημένο ALK+ μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Παρά ταύτα, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για πρόσθετους αναστολείς της ALK όπως η μπριγκατινίμπη, οι οποίοι έχουν διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας και ενδέχεται να αντιμετωπίζουν τους μηχανισμούς κλινικής αντίστασης προς την κριζοτινίμπη, όπως η εξέλιξη του νοσήματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα», δήλωσε ο D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., διευθυντής ογκολογίας θώρακα στο Πανεπιστήμιο του Κολοράντο. «Η μελέτη ALTA έδειξε ότι η μπριγκατινίμπη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική μετά την κριζοτινίμπη στην πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν 180 mg μία φορά καθημερινά με επταήμερο εισαγωγικό σχήμα 90 mg μία φορά καθημερινά με επίτευξη συνολικής ανταπόκρισης και διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης μεγαλύτερη από ένα έτος. Σημαντικό είναι ότι αξιοσημείωτη ήταν επίσης η έκταση της δραστηριότητας μεταξύ των ατόμων με εγκεφαλικές μεταστάσεις».

«Για τους ασθενείς με ALK+ μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν εκδηλώσει εξέλιξη υπό κριζοτινίμπη ή εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτό το φάρμακο, οι οποίοι αντιμετωπίζουν την αβεβαιότητα της εξέλιξης της νόσου και τις δυνητικά καταστροφικές επιπτώσεις των εγκεφαλικών μεταστάσεων, η έγκριση της

μπριγκατινίμπης προσφέρει μια νέα ελπίδα», δήλωσε η Bonnie Addario, ιδρύτρια και πρόεδρος του Ιδρύματος Addario για τον Καρκίνο του Πνεύμονα (ALCF).

«Η ταχεία ανάπτυξη της μπριγκατινίμπης οφείλεται στην αφοσίωση πολλών ερευνητών και κλινικών επιστημόνων που σχεδίασαν προσεκτικά και ανέπτυξαν αυτό το νέο φάρμακο για την αντιμετώπιση των ιατρικών αναγκών του πληθυσμού των ασθενών με ALK+ MMKP που ήταν ακάλυπτες. Κυρίως, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους ασθενείς και τις οικογένειες που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες», δήλωσε ο Andy Plump, M.D., Ph.D., Επικεφαλής Ιατρικός και Επιστημονικός Σύμβουλος της Takeda.

«Η σημερινή έγκριση της μπριγκατινίμπης από τον FDA αποτελεί ένα σημαντικό ορόσημο στη θεραπεία των ασθενών με ALK+ μεταστατικό MMKP που έχουν εκδηλώσει εξέλιξη υπό κριζοτινίμπη ή εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτό το φάρμακο», δήλωσε ο Christophe Bianchi, M.D., Πρόεδρος του Τμήματος Ογκολογίας της Takeda. «Η Takeda έχει δεσμευτεί για την συνέχιση της ανάπτυξης της μπριγκατινίμπης σε παγκόσμιο επίπεδο και για την προσφορά αυτής της σημαντικής θεραπείας σε περισσότερους ασθενείς που την έχουν ανάγκη».

### **Σχετικά με την μελέτη ALTA**

Η έγκριση της μπριγκατινίμπης από τον FDA βασίστηκε κυρίως στα αποτελέσματα της βασικής μελέτης Φάσης 2 ALTA (ALK in Lung Cancer Trial of AP26113) της μπριγκατινίμπης σε ενήλικους ασθενείς. Αυτή η συνεχιζόμενη, δύο σκελών, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη περιέλαβε 222 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ALK+ MMKP που είχαν εμφανίσει εξέλιξη υπό θεραπεία με κριζοτινίμπη. Οι ασθενείς έλαβαν μπριγκατινίμπη είτε σε δόση 90 mg μία φορά καθημερινά (n=112) είτε σε δόση 180 mg μία φορά καθημερινά μετά από επτάημερο εισαγωγικό σχήμα 90 mg μία φορά καθημερινά (n=110). Η κύρια μέτρηση έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Εκτίμησης Ανταπόκρισης Συμπαγών Όγκων (RECIST v1.1) όπως αυτό εκτιμάται από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC). Οι επιπρόσθετες μετρήσεις έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR, την διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), το ενδοκρανιακό ORR και την ενδοκρανιακή DOR.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα της μπριγκατινίμπης είναι 90 mg από το στόμα μία φορά καθημερινά για τις πρώτες 7 ημέρες. Αν τα 90 mg είναι ανεκτά στη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών, η δόση αυξάνεται σε 180 mg από το στόμα μία φορά καθημερινά.

Με διάμεση παρακολούθηση 8 μηνών (εύρος 0.1 - 20.2), τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι από τους ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (90 → 180 mg), ποσοστό 53% πέτυχε επιβεβαιωμένη συνολική ανταπόκριση (OR) σύμφωνα με την εκτίμηση της IRC και 54% σύμφωνα με την εκτίμηση του Ερευνητή. Με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 13,8 μήνες σύμφωνα με την εκτίμηση της IRC και 11,1 μήνες σύμφωνα με την εκτίμηση του Ερευνητή.

Επιπλέον, με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, ποσοστό 67% των ασθενών με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις (n=18) πέτυχε επιβεβαιωμένη ενδοκρανιακή OR σύμφωνα με την εκτίμηση της IRC.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας έχουν ως εξής:

#### Ευρήματα Αποτελεσματικότητας της ALTA

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Εκτίμηση της IRC		Εκτίμηση του Ερευνητή	
	90 mg μία φορά καθημερινά (N=112)	90→180 mg μία φορά καθημερινά (N=110)	90 mg μία φορά καθημερινά (N=112)	90→180 mg μία φορά καθημερινά (N=110)
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (95% CI)	48% (39-58)	53% (43-62)	45% (35-54)	54% (44-63)
Πλήρης Ανταπόκριση, n (%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)
Μερική Ανταπόκριση, n (%)	50 (45%)	53 (48%)	49 (44%)	55 (50%)
Διάρκεια Ανταπόκρισης, διάμεση σε μήνες (95% CI)	13.8 (7.4-NE)	13.8 (9.3-NE)	13.8 (5.6-13.8)	11.1 (9.2-13.8)

CI = Όριο Αξιοπιστίας, NE = Μη Αξιολογήσιμο

Η αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αποτελεσματικότητας από την IRC παρατίθεται πιο κάτω:

#### Ενδοκρανιακή Συνολική Ανταπόκριση σε Ασθενείς με Μετρήσιμες Εγκεφαλικές Μεταστάσεις στην ALTA

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Εκτίμηση της IRC	
	90 mg μία φορά καθημερινά (N=26)	90→180 mg μία φορά καθημερινά (N=18)
Ποσοστό Ενδοκρανιακής Συνολικής Ανταπόκρισης, (95 % CI)	42% (23-63)	67% (41-87)
Πλήρης Ανταπόκριση, n (%)	2 (7.7%)	0
Μερική Ανταπόκριση, n (%)	9 (35%)	12 (67%)
Διάρκεια Ενδοκρανιακής Ανταπόκρισης, διάμεση (μήνες) (εύρος)	NE (1.9+ - 9.2+)	5.6 (1.9+ - 9.2+)

CI = Όριο Αξιοπιστίας, NE = Μη Αξιολογήσιμο

Μεταξύ των 23 ασθενών που εμφάνισαν ενδοκρανιακή ανταπόκριση, 78% των ασθενών στο σκέλος των 90 mg και 68% των ασθενών στην ομάδα των 90→180 mg διατήρησαν την ανταπόκριση επί τουλάχιστον 4 μήνες.

Οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για την μπριγκατινίμπη είναι: διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα, υπέρταση, βραδυκαρδία, διαταραχή της όρασης, αύξηση της φωσφοκινάσης της

κρεατίνης (CPK), αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, υπεργλυκαιμία και τοξικότητα για το έμβρυο-κύημα.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 38% των ασθενών στην ομάδα των 90 mg και στο 40% των ασθενών στην ομάδα των 90→180 mg. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (5,5% συνολικά, 3,7% στην ομάδα των 90 mg και 7,3% στην ομάδα των 90→180 mg) και ILD/πνευμονίτιδα (4,6% συνολικά, 1,8% στην ομάδα των 90 mg και 7,3% στην ομάδα των 90 → 180 mg). Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 3,7% των ασθενών. Επρόκειτο για πνευμονία (2 ασθενείς), αιφνίδιο θάνατο, δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, βακτηριακή μηνιγγίτιδα και σηψαιμία λόγω ουρολοίμωξης (1 ασθενής ανά κατηγορία).

Με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 25\%$ ) από την μπριγκατινίμη ήταν ναυτία, διάρροια, κόπωση, βήχας και κεφαλαλγία.

### **Σχετικά με τον ALK+ ΜΜΚΠ**

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου του πνεύμονα, καθώς αντιστοιχεί σε ποσοστό περίπου 85% των εκτιμώμενων 222.500 νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ, σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία. Από γενετικές μελέτες προκύπτει επίσης ότι χρωμοσωματικές αναδιατάξεις της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) αποτελούν βασικούς παράγοντες σε μια υποομάδα ασθενών με ΜΜΚΠ. Περίπου 2-8% των ασθενών με ΜΜΚΠ έχουν αναδιάταξη στο γονίδιο της ALK.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελεί συχνή εντόπιση εξέλιξης του ALK+ ΜΜΚΠ, καθώς έως και 70% των ασθενών με ALK+ ΜΜΚΠ που έχουν λάβει θεραπεία με αναστολέα ALK πρώτης γραμμής εμφανίζουν εγκεφαλικές μεταστάσεις.

### **Σχετικά με το την μπριγκατινίμη**

Η μπριγκατινίμη είναι ένα στοχευμένο αντικαρκινικό φάρμακο που ανακαλύφθηκε από την ARIAD Pharmaceuticals, Inc., η οποία εξαγοράστηκε από την Takeda τον Φεβρουάριο του 2017. Η μπριγκατινίμη έλαβε τον Χαρακτηρισμό Καινοτόμου Θεραπείας (Breakthrough Designation) από τον FDA για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ALK+ ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι είναι ανθεκτικοί στην κριζοτινίμη και επίσης έλαβε τον Χαρακτηρισμό Ορφανού Φαρμάκου από τον FDA για την θεραπευτική αντιμετώπιση του ALK+ ΜΜΚΠ, του ROS1+ και του EGFR+ ΜΜΚΠ. Η Αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας (MAA) της μπριγκατινίμης υποβλήθηκε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) τον Φεβρουάριο του 2017.

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης ALTA ενισχύει περαιτέρω την συνεχιζόμενη δέσμευση της Takeda σχετικά με την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών για τα άτομα που πάσχουν από ALK+ ΜΜΚΠ σε παγκόσμιο επίπεδο και τους επαγγελματίες υγείας που έχουν την ευθύνη της θεραπευτικής αντιμετώπισής τους. Εκτός από την συνεχιζόμενη μελέτη ALTA Φάσης 1/2 και Φάσης 2, η μπριγκατινίμπη ερευνάται επίσης με την μελέτη ALTA 1L Φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς της σε σύγκριση με την κριζοτινίμπη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ALK+ ΜΜΚΠ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ALK.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές μελέτες της μπριγκατινίμπης, παρακαλείσθε να επισκεφθείτε τον ιστότοπο [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## **ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

### **ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

**Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα:** Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα έχουν σημειωθεί με την μπριγκατινίμπη. Στην μελέτη ALTA (ALTA), ILD/πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών της ομάδας των 90 mg (90 mg μία φορά καθημερινά) και στο 9,1% των ασθενών στην ομάδα των 90→180 mg (180 mg μία φορά καθημερινά με επταήμερο εισαγωγικό σχήμα 90 mg μία φορά καθημερινά). Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με ενδεχόμενη ILD/πνευμονίτιδα σημειώθηκαν πρώιμα (εντός 9 ημερών από την έναρξη χορήγησης της μπριγκατινίμπης, με διάμεση έναρξη τις 2 ημέρες) στο 6,4% των ασθενών, με αντιδράσεις Βαθμού 3 και 4 στο 2,7% των ασθενών. Συνιστάται η παρακολούθηση για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ., δύσπνοια, βήχα, κλπ.), ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα χορήγησης της μπριγκατινίμπης. Συνιστάται η αναστολή χορήγησης της μπριγκατινίμπης σε οποιονδήποτε ασθενή εμφανίσει νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα και η άμεση διερεύνηση για ILD/πνευμονίτιδα ή άλλες αιτίες αναπνευστικών συμπτωμάτων (π.χ., πνευμονική εμβολή, εξέλιξη του όγκου και λοιμώδης πνευμονία). Για την ILD/πνευμονίτιδα Βαθμού 1 ή 2, είτε επαναχορηγείται η μπριγκατινίμπη με μείωση της δόσης μετά την επάνοδο της κατάστασης του ασθενούς στο επίπεδο αναφοράς ή διακόπτεται οριστικά η μπριγκατινίμπη. Η μπριγκατινίμπη διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση ILD/πνευμονίτιδας Βαθμού 3 ή 4 ή υποτροπής ILD/πνευμονίτιδας Βαθμού 1 ή 2.

**Υπέρταση:** Στην ALTA, υπέρταση αναφέρθηκε στο 11% των ασθενών της ομάδας των 90 mg που έλαβαν θεραπεία με μπριγκατινίμπη και στο 21% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Υπέρταση Βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 5,9% των ασθενών συνολικά. Συνιστάται έλεγχος της αρτηριακής πίεσης πριν από την θεραπεία με μπριγκατινίμπη. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται μετά από 2 εβδομάδες και τουλάχιστον μία φορά ανά μήνα στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη. Συνιστάται αναστολή χορήγησης της μπριγκατινίμπης εφόσον υπάρχει υπέρταση Βαθμού 3 παρά την

βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία. Μετά την υποχώρηση της υπέρτασης ή την βελτίωσή της σε βαρύτητα Βαθμού 1, η μπριγκατινίμπη επαναχορηγείται σε μειωμένη δόση. Το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας με μπριγκατινίμπη εξετάζεται σε περίπτωση υπέρτασης Βαθμού 4 ή υποτροπής υπέρτασης Βαθμού 3. Απαιτείται προσοχή κατά την χορήγηση μπριγκατινίμπης σε συνδυασμό με αντιυπερτασικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία.

**Βραδυκαρδία:** Η μπριγκατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Στην ALTA, καρδιακή συχνότητα κάτω των 50 παλμών ανά λεπτό (bpm) παρατηρήθηκε στο 5,7% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 7,6% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Βραδυκαρδία Βαθμού 2 παρατηρήθηκε σε 1 (0,9%) ασθενή της ομάδας των 90 mg. Συνιστάται παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά εφόσον δεν είναι δυνατή η αποφυγή της συγχορήγησης φαρμάκου που είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Σε περίπτωση συμπτωματικής βραδυκαρδίας, συνιστάται η αναστολή της χορήγησης μπριγκατινίμπης και ο έλεγχος των συγχορηγούμενων φαρμάκων ως προς αυτά που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Εφόσον διαπιστωθεί ότι κάποιο από τα συγχορηγούμενα φάρμακα έχει ως γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια τη βραδυκαρδία και διακοπεί η χορήγηση του ή τροποποιηθεί η δόση του, η μπριγκατινίμπη επαναχορηγείται στην ίδια δόση μετά την υποχώρηση της συμπτωματικής βραδυκαρδίας. Σε αντίθετη περίπτωση, η δόση της μπριγκατινίμπης μειώνεται μετά την υποχώρηση της συμπτωματικής βραδυκαρδίας. Συνιστάται διακοπή της μπριγκατινίμπης σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας εφόσον δεν διαπιστωθεί ότι κάποιο από τα συγχορηγούμενα φάρμακα συμβάλλει στο πρόβλημα.

**Διαταραχή της Όρασης:** Στην ALTA, ανεπιθύμητες ενέργειες με επακόλουθη διαταραχή της όρασης, όπως θόλωση της όρασης, διπλωπία και μειωμένη οπτική οξύτητα, αναφέρθηκαν στο 7,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπριγκατινίμπη στην ομάδα των 90 mg και στο 10% των ασθενών στην ομάδα των 90→180 mg. Οίδημα ωχράς κηλίδας Βαθμού 3 παρατηρήθηκε σε ένα ασθενή της ομάδας των 90→180 mg, ενώ σε άλλον ασθενή της ίδιας ομάδας παρατηρήθηκε καταρράκτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για αναφορά οποιωνδήποτε οπτικών συμπτωμάτων. Συνιστάται αναστολή χορήγησης της μπριγκατινίμπης και εξέταση από οφθαλμίατρο των ασθενών με νέα ή επιδεινούμενα οπτικά συμπτώματα βαρύτητας Βαθμού 2 ή μεγαλύτερης. Μετά την υποχώρηση των οπτικών διαταραχών Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 σε βαρύτητα Βαθμού 1 ή στην κατάσταση αναφοράς, η μπριγκατινίμπη επαναχορηγείται σε μειωμένη δόση. Συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας με μπριγκατινίμπη σε περίπτωση οπτικών διαταραχών Βαθμού 4.

**Αύξηση της Φωσφοκινάσης της Κρεατίνης (CPK):** Στην ALTA, αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) παρατηρήθηκε στο 27% των ασθενών που έλαβαν μπριγκατινίμπη στην ομάδα των 90

mg και στο 48% των ασθενών στην ομάδα των 90 mg→180 mg. Η συχνότητα αύξησης της CPK Βαθμού 3-4 ήταν 2,8% στην ομάδα των 90 mg και 12% στην ομάδα των 90→180 mg. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της CPK σημειώθηκε στο 1,8% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 4,5% της ομάδας των 90→180 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για αναφορά οποιουδήποτε ανεξήγητου πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας μυών. Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων της CPK στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη. Η χορήγηση της μπριγκατινίμπης αναστέλλεται σε περίπτωση αύξησης της CPK Βαθμού 3 ή 4. Μετά την υποχώρηση της αύξησης ή την επιστροφή σε Βαθμό 1 ή στην κατάσταση αναφοράς, η μπριγκατινίμπη επαναχορηγείται στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση.

**Αύξηση Παγκρεατικών Ενζύμων:** Στην ALTA, αύξηση της αμυλάσης παρατηρήθηκε στο 27% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 39% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Αύξηση της λιπάσης παρατηρήθηκε στο 21% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 45% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Αύξηση της αμυλάσης Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 3,7% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 2,7% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Αύξηση της λιπάσης Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 4,6% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 5,5% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Συνιστάται παρακολούθηση της λιπάσης και της αμυλάσης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη. Η χορήγηση της μπριγκατινίμπης αναστέλλεται σε περίπτωση αύξησης των παγκρεατικών ενζύμων Βαθμού 3 ή 4. Μετά την υποχώρηση της αύξησης ή την επιστροφή σε Βαθμό 1 ή στην κατάσταση αναφοράς, η μπριγκατινίμπη επαναχορηγείται στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση.

**Υπεργλυκαιμία:** Στην ALTA, ποσοστό 43% των ασθενών που έλαβαν μπριγκατινίμπη εμφάνισε νέα ή επιδεινούμενη υπεργλυκαιμία. Υπεργλυκαιμία Βαθμού 3, με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο της γλυκόζης ορού νηστείας, σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών. Σε 2 από τους 20 (10%) ασθενείς με διαβήτη ή δυσανεξία στη γλυκόζη κατά το σημείο αναφοράς κατέστη αναγκαία η χορήγηση ινσουλίνης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη. Συνιστάται έλεγχος της γλυκόζης ορού νηστείας πριν από την έναρξη της χορήγησης της μπριγκατινίμπης και περιοδική παρακολούθηση στη συνέχεια. Ανάλογα με τις ανάγκες, αρχίζει ή βελτιώνεται η χορήγηση αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων. Αν δεν καταστεί δυνατός ο επαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας παρά την βέλτιστη ιατρική αντιμετώπιση, αναστέλλεται η χορήγηση της μπριγκατινίμπης έως ότου επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας και εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μπριγκατινίμπης ή οριστικής διακοπής της μπριγκατινίμπης.

**Τοξικότητα Εμβρύου-Κυήματος:** Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα σε ζώα, η μπριγκατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο κατά τη χορήγησή του σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της μπριγκατινίμπης σε έγκυες γυναίκες. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την χρήση αποτελεσματικής μη ορμονικής αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη και επί τουλάχιστον 4 μήνες μετά

την τελευταία δόση. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη και επί τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της μπριγκατινίμπης.

### **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν στο 38% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και στο 40% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (5,5% συνολικά, 3,7% των ασθενών της ομάδας των 90 mg και 7,3% των ασθενών της ομάδας των 90→180 mg) και ILD/πνευμονίτιδα (4,6% συνολικά, 1,8% στην ομάδα των 90 mg και 7,3% στην ομάδα των 90→180 mg). Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν στο 3,7% των ασθενών. Επρόκειτο για πνευμονία (2 ασθενείς), αιφνίδιο θάνατο, δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, βακτηριακή μηνιγγίτιδα και σηψαιμία λόγω ουρολοίμωξης (1 ασθενής ανά περίπτωση).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥25%) στην ομάδα των 90 mg ήταν ναυτία (33%), κόπωση (29%), κεφαλαλγία (28%) και δύσπνοια (27%) και στην ομάδα των 90→180 mg ήταν ναυτία (40%), διάρροια (38%), κόπωση (36%), βήχας (34%) και κεφαλαλγία (27%).

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Αναστολείς CYP3A: Να αποφεύγεται η συγχορήγηση της μπριγκατινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A. Να αποφεύγονται τα γκρέιπφρουτ ή ο χυμός των γκρέιπφρουτ καθώς μπορούν επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα της μπριγκατινίμπης στο πλάσμα. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση ισχυρού αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να μειώνεται η δόση της μπριγκατινίμπης.

Επαγωγείς CYP3A: Να αποφεύγεται η συγχορήγηση της μπριγκατινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A.

Υποστρώματα CYP3A: Η συγχορήγηση της μπριγκατινίμπης με υποστρώματα του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών, μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις και απώλεια αποτελεσματικότητας των υποστρωμάτων του CYP3A.

### **ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ**

**Εγκυμοσύνη:** Η μπριγκατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

**Γαλουχία:** Οι γυναίκες που βρίσκονται σε γαλουχία θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν τον θηλασμό στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη και επί 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

**Γυναίκες και Άνδρες με Αναπαραγωγική Δυνατότητα:**



**Αντισύλληψη:** Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χρήση αποτελεσματικής μη ορμονικής αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη και επί τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με μπριγκατινίμπη και επί τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

**Στειρότητα:** Η μπριγκατινίμπη μπορεί να προκαλέσει μειωμένη γονιμότητα στους άνδρες.

**Παιδιατρική Χρήση:** Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπριγκατινίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

**Γηριατρική Χρήση:** Οι κλινικές μελέτες της μπριγκατινίμπης δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών ώστε να διαπιστωθεί αν ανταποκρίνονται διαφορετικά σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Από τους 222 ασθενείς της ALTA, 19,4% ήταν 65-74 ετών και 4,1% ήταν τουλάχιστον 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών και των νεότερων ασθενών.

**Ηπατική ή Νεφρική Δυσλειτουργία:** Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ή ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια της μπριγκατινίμπης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

## **Σχετικά με την Takeda**

Η Takeda Pharmaceutical Company Limited είναι μια παγκόσμια φαρμακευτική εταιρεία που βασιίζεται στην έρευνα και την ανάπτυξη και είναι αφοσιωμένη στην παροχή καλύτερης υγείας στους ασθενείς, μετατρέποντας την επιστήμη σε φάρμακα που αλλάζουν τη ζωή των ανθρώπων. Η Takeda επικεντρώνει το έργο της στα πλαίσια της Έρευνας και Ανάπτυξης στους θεραπευτικούς τομείς της ογκολογίας, της γαστρεντερολογίας και του κεντρικού νευρικού συστήματος καθώς και στα εμβόλια. Η Takeda διενεργεί Έρευνα & Ανάπτυξη τόσο με τους δικούς της επιστήμονες όσο και με εξωτερικούς συνεργάτες ώστε να παραμένει σε κορυφαία επίπεδα καινοτομίας. Η ανάπτυξη της Takeda ωθείται από τα νέα καινοτόμα προϊόντα, ιδιαίτερω στον τομέα της ογκολογίας και της γαστρεντερολογίας, καθώς και από την παρουσία της σε αναπτυσσόμενες αγορές. Περισσότεροι από 30.000 εργαζόμενοι της Takeda είναι αφοσιωμένοι στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και συνεργάζονται με τους εταίρους της Takeda στην φροντίδα υγείας σε περισσότερες από 70 χώρες. Για περισσότερες πληροφορίες, επισκεφτείτε το <http://www.takeda.com/news>.

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την Takeda είναι διαθέσιμες μέσω του εταιρικού ιστοτόπου της, [www.takeda.com](http://www.takeda.com), και επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την Takeda Oncology, που είναι το εμπορικό σήμα για τον παγκόσμιο επιχειρηματικό τομέα ογκολογίας της Takeda Pharmaceutical Company Limited είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα της, [www.takedaoncology.com](http://www.takedaoncology.com).

**Επικοινωνία:**

**Ευρωπαϊκά Μέσα Ενημέρωσης**

Amy Atwood  
amy.atwood@takeda.com

**Ελληνικά Μέσα Ενημέρωσης**

Γιάννης Πετράκης  
ioannis.petrakis@takeda.com

###