

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 10 Μαρτίου 2016, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή πληροφορήθηκε ότι η Ανεξάρτητη Ομάδα Παρακολούθησης Δεδομένων Ασφαλείας παρατήρησε σε τρεις κλινικές δοκιμές αυξημένο κίνδυνο θανάτου και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ιδεαλισίμμη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Οι δοκιμές αξιολόγησαν θεραπευτικούς συνδυασμούς με χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, οι οποίοι δεν είναι εγκεκριμένοι επί του παρόντος για το Zydelig (ιδεαλισίμμη) σε πληθυσμούς με πιο πρώιμα χαρακτηριστικά νόσου σε σύγκριση με την επί του παρόντος εγκεκριμένη ένδειξη. Ωστόσο, βάσει των προκύπτων δεδομένων ασφαλείας, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΕ) έκρινε ότι τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών και όλα τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με την ιδεαλισίμμη θα πρέπει να επανεξεταστούν, ώστε να αξιολογηθεί η πιθανή επίπτωσή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig στις εγκεκριμένες ενδείξεις και τις σχετικές τρέχουσες τροποποιήσεις.

Στις 11 Μαρτίου 2016, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Zydelig (ιδεαλισίμμη).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Το Zydelig (ιδεαλισίμμη) είναι ένα προϊόν εγκεκριμένο μέσω κεντρικής διαδικασίας και ενδείκνυται, επί του παρόντος, σε συνδυασμό με ριτουξιμάμμη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), στους οποίους έχει χορηγηθεί τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής παρουσία έλλειψης του 17p ή μετάλλαξης του *TP53* σε ασθενείς ακατάλληλους για χημειο-ανοσοθεραπεία. Η ιδεαλισίμμη ενδείκνυται, επίσης, ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με οζώδες λέμφωμα (FL), το οποίο είναι ανθεκτικό σε δύο προηγούμενες γραμμές θεραπειών. Η CHMP εξέδωσε πρόσφατα θετική γνώμη για την έγκριση, επίσης, της χρήσης της ιδεαλισίμμης στη ΧΛΛ σε συνδυασμό με ένα άλλο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, την οφατουμουμάμμη.

Η παρούσα επανεξέταση κινήθηκε λόγω του αναφερόμενου αυξημένου κινδύνου θανάτου και της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ), που παρατηρήθηκαν σε τρεις κλινικές δοκιμές (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹), μεταξύ των ατόμων που λάμβαναν ιδεαλισίμμη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Η PRAC έλαβε υπόψη τα νέα ενδιάμεσα δεδομένα ασφαλείας και τα πολύ περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα τριών ολοκληρωμένων μελετών (-0123, -0124, -0125), στις οποίες αξιολογήθηκε η προσθήκη της ιδεαλισίμμης στις τυπικές θεραπείες για ΧΛΛ πρώτης γραμμής και για υποτροπιάζον μη Hodgkin λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (iNHL)/μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL), καθώς και τα αποτελέσματα άλλων σχετικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που υποστηρίζουν τις προαναφερθείσες ενδείξεις. Η PRAC επεσήμανε ότι στη μελέτη -0123 η ιδεαλισίμμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ριτουξιμάμμη και βενδαμουστίνη (μη εγκεκριμένος συνδυασμός) σε ασθενείς πάσχοντες από ΧΛΛ με και χωρίς έλλειψη του 17p/μετάλλαξη του *TP53*, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν συνιστούν τον ίδιο πληθυσμό όπως αυτόν της τρέχουσας

¹ GS-US-312-0123 τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ιδεαλισίμμης σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη και ριτουξιμάμμη σε ασθενείς με ΧΛΛ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία
GS-US-313-0124 τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ιδεαλισίμμης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμμη σε ασθενείς με iNHL που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία
GS-US-313-0125 τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ιδεαλισίμμης σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη και ριτουξιμάμμη σε ασθενείς με iNHL που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

ένδειξης για θεραπεία πρώτης γραμμής της ΧΛΛ. Παρομοίως, στις μελέτες -0124 και -0125 η ιδεαλισίμμη δεν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία, όπως είναι εγκεκριμένη επί του παρόντος, αλλά σε συνδυασμό με ριτουξιμάμμη ή ριτουξιμάμμη και βενδαμουστίνη, αντίστοιχα. Επιπλέον, σε αυτές τις δύο μελέτες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πιο πρώιμα χαρακτηριστικά νόσου συγκριτικά με τον πληθυσμό για τον οποίο έχει λάβει έγκριση η ιδεαλισίμμη.

Η ιδεαλισίμμη είναι γνωστό ότι προκαλεί συχνά λοιμώξεις και ουδετεροπενία και αυτοί οι κίνδυνοι αποτυπώνονται στις πληροφορίες προϊόντος. Ενώ αυτοί οι κίνδυνοι θεωρήθηκαν αποδεκτοί λόγω της επιδεικνυόμενης ωφέλιμης δράσης η οποία παρατηρήθηκε στις μελέτες που υποστήριξαν την αρχική άδεια κυκλοφορίας και τη μεταγενέστερη επέκταση ένδειξης, αυτές οι τρεις νέες μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με πρώιμη νόσο (ΧΛΛ ή iNHL), το όφελος δεν υπερτερεί των κινδύνων (ιδιαίτερα της σοβαρής λοίμωξης). Δεν υπήρξε, ωστόσο, καμία ένδειξη ότι οι ασθενείς με ΧΛΛ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία συνιστούν έναν πληθυσμό αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με την ιδεαλισίμμη συγκριτικά με τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της διασφάλισης ότι ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης ελαχιστοποιείται επαρκώς στις εγκεκριμένες ενδείξεις, σύμφωνα με τα μέτρα που εφαρμόζονται στις μελέτες στις οποίες έδειξαν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμμης. Συγκεκριμένα, σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης *Pneumocystis jirovecii* (PJP), με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, στις ομάδες θεραπείας της ιδεαλισίμμης συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου και φάνηκε ότι ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφύλαξη για PJP. Δεν αναγνωρίστηκε πληθυσμός χαμηλού κινδύνου ή περίοδος ελεύθερης κινδύνου και ο κίνδυνος μπορεί να παραμείνει και μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την προφύλαξη για PJP και σύμφωνα με τις συμβουλές που ζητήθηκαν από ειδικούς κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης [επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG)], η PRAC συνέστησε ότι θα πρέπει να χορηγείται προληπτική θεραπεία για PJP σε όλους τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με ιδεαλισίμμη και να παρατείνεται μέχρι 6 μήνες μετά, με βάση την κλινική κρίση. Στις ομάδες θεραπείας της ιδεαλισίμμης ήταν αξιολογώσιμη, επίσης, η αναφορά λοιμώξεων από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Ωστόσο, στις ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες η ιδεαλισίμμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ριτουξιμάμμη ή οφατουμουμάμμη και όχι με βενδαμουστίνη, το αναφερόμενο ποσοστό ήταν χαμηλό. Παρόλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων και ακολουθώντας τις συμβουλές της SAG, η PRAC συνέστησε να υποβάλλονται σε τακτικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο οι ασθενείς με ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης από CMV και ότι οι ασθενείς με ιαμία από CMV θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Εάν προκύψουν κλινικά σημεία λοίμωξης από CMV, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διακοπή της ιδεαλισίμμης μέχρι την εξάλειψη της λοίμωξης. Εάν εκτιμάται ότι τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας με ιδεαλισίμμη υπερτερούν των κινδύνων του CMV, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση προληπτικής θεραπείας για τον CMV. Παρόλο που ο CMV και η PJP είναι σημαντικοί κίνδυνοι, στις μελέτες συνιστούσαν ένα σχετικά μικρό ποσοστό των παρατηρούμενων σοβαρών λοιμώξεων και, ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ήταν αιτιολογημένη η εφαρμογή περισσότερων γενικών μέτρων για την ελαχιστοποίηση των σοβαρών λοιμώξεων, όπως αυτά εφαρμόζονται ως μέρος των προσωρινών μέτρων. Συγκεκριμένα, η PRAC συνέστησε ότι δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία σε ασθενείς με ενδείξεις συνεχιζόμενης συστηματικής λοίμωξης, ότι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για συμπτώματα και σημεία από το αναπνευστικό σύστημα και ότι θα πρέπει να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε νέο σύμπτωμα από το αναπνευστικό σύστημα. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται με γενικές εξετάσεις αίματος, προσαρμόζοντας τη συχνότητα στον απόλυτο αριθμό των ουδετερόφιλων (ANC). Σε περίπτωση πολύ χαμηλού ANC (<500/mm³), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να επανεκκινείται με χαμηλότερη δόση, μόλις αποκατασταθεί ο ANC. Αυτές οι συστάσεις θα πρέπει να αποτυπώνονται στις πληροφορίες προϊόντος μαζί με την περιγραφή των λοιμωδών συμβάντων και ο κάτοχος άδειας

κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διεξαγάγει μελέτη για την αξιολόγηση της ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας γι' αυτά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης -0123 θεωρούνται περιορισμένης σημασίας για τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμης στην εγκεκριμένη ένδειξη για τη ΧΛΛ, λόγω της προστιθέμενης τοξικότητας της βενδαμουστίνης. Επιπλέον, από τα στοιχεία προκύπτει ότι αυτά τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι τα οφέλη της θεραπείας δεν υπερτερούν της γνωστής τοξικότητάς της, λόγω της καλής πρόγνωσης και της, ως εκ τούτου, χαμηλής, σχετιζόμενης με τη νόσο, θνησιμότητας των ασθενών με ΧΛΛ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Ωστόσο, καθώς οι ασθενείς με έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του *TP53* έχουν δυσμενή πρόγνωση, η παρεκβολή των παρατηρούμενων θετικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ και έλλειψη του 17p ή μετάλλαξη του *TP53*, τα οποία υποστήριξαν την αρχική έγκριση της ένδειξης για ακατάλληλους για χημειο-ανοσοθεραπεία ασθενείς, δεν αμφισβητείται. Παρόλα αυτά, βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων για αυτό το υποσύνολο και λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα άλλων επιλογών για θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ΧΛΛ, η PRAC έκρινε ότι ως μέτρο προφύλαξης η ιδεαλισίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του *TP53*, εάν δεν είναι κατάλληλοι για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία. Γι' αυτόν τον λόγο, η σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ κρίνεται ότι παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται τα συνιστώμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η διατύπωση της ένδειξης για θεραπεία πρώτης γραμμής της ΧΛΛ θα πρέπει να τροποποιηθεί, ώστε να αντικατοπτρίζεται η παραπάνω σύσταση, και θα πρέπει να καταστεί σαφές ότι αυτή συνδέεται με τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό το πλαίσιο.

Για τους ίδιους λόγους, η σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης -0123 θεωρείται περιορισμένη για τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμης σε συνδυασμό με οφατουμουμάμπη στους ίδιους τύπους ασθενών με ΧΛΛ. Η PRAC αποφάνθηκε ότι θα πρέπει να εφαρμόζονται τα ίδια μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Ακολουθώντας την ίδια προφυλακτική αρχή, βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων για τη θεραπεία ασθενών με έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του *TP53* που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, θεωρήθηκε επίσης ότι η ιδεαλισίμη σε συνδυασμό με οφατουμουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν έλλειψη του 17p ή μετάλλαξη του *TP53* και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία.

Τα δυσμενή αποτελέσματα των μελετών -0124 και -0125 αντικατοπτρίζουν τη χρήση της τοξικότητας που σχετίζεται με την πρόσθετη θεραπεία, η οποία δεν είναι η ίδια με αυτή της εγκεκριμένης χρήσης στη μονοθεραπεία. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε αυτές τις μελέτες είναι συμβατά με καλή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της αργής εξέλιξης της νόσου, οδηγώντας έτσι, όπως και στη μελέτη -0123, στην ανάδειξη της τοξικότητας της ιδεαλισίμης. Ως εκ τούτου, ενώ η σημασία αυτών των αποτελεσμάτων περιορίζεται επίσης στην εγκεκριμένη χρήση σε ασθενείς με ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα σε δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας, όπου η ιδεαλισίμη έχει καταδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και δεν υπάρχουν άλλες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές, ωστόσο υπογραμμίζουν τη σημασία της ελαχιστοποίησης του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων. Η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για αυτή την ένδειξη παρέμεινε θετική, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Επιπλέον, καθώς δεν πραγματοποιήθηκε καμία ελεγχόμενη μελέτη για αυτήν την ένδειξη και δεδομένης της σημασίας του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων, ο ΚΑΚ θα πρέπει να πραγματοποιήσει μια μελέτη ασφάλειας μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, προκειμένου να συγκεντρωθούν επιπρόσθετα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς.

Η PRAC αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου στις εγκεκριμένες ενδείξεις παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία πρώτης γραμμής με ιδεαλισίμη χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με

έλλειψη του 17p ή με μετάλλαξη του *TP53*, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, και ότι θα εφαρμοστούν αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων. Η PRAC έκρινε ότι αυτά τα μέτρα θα πρέπει να εφαρμόζονται για τη χρήση της ιδεαλισίμης σε συνδυασμό με οφατουμουμάμπη σε ασθενείς με ΧΛΛ.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Zydelig (ιδεαλισίμπη).
- Η PRAC επανεξέτασε τα προκαταρκτικά δεδομένα που παρείχε ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τα ενδιάμεσα αποτελέσματα των μελετών GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125, τα οποία υποδείκνυαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και σοβαρής λοίμωξης με την ιδεαλισίμπη. Η PRAC επανεξέτασε επίσης όλα τα υπόλοιπα συναφή δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τον ΚΑΚ και τις απόψεις που εξέφρασε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα ογκολόγων.
- Η PRAC επεσήμανε ότι στις μελέτες -0123, -0124 και -0125 συμπεριελήφθησαν ομάδες ασθενών και θεραπευτικοί συνδυασμοί που διέφεραν από τις ομάδες ασθενών και τους θεραπευτικούς συνδυασμούς των εγκεκριμένων ενδείξεων του Zydelig. Η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είχαν περιορισμένη σημασία για τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμης στις εγκεκριμένες ενδείξεις της και στην τρέχουσα επέκταση ένδειξης σε συνδυασμό με την οφατουμουμάμπη για τη θεραπεία της ΧΛΛ. Παρόλα αυτά, ως προφυλακτικό μέτρο και λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία ασθενών με ΧΛΛ, οι οποίοι έχουν έλλειψη του 17p ή μετάλλαξη του *TP53* και δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, η PRAC συνέστησε ότι η ιδεαλισίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε αυτή την ομάδα ασθενών, εφόσον δεν είναι κατάλληλοι για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία.
- Η PRAC επεσήμανε ότι τα περισσότερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στις μελέτες -0123, -0124 και -0125 σχετίζονταν με λοιμώξεις. Η PRAC έκρινε ότι είναι απαραίτητα περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του γνωστού κινδύνου λοίμωξης, που σχετίζεται με τη χρήση της ιδεαλισίμης. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε ότι δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία με ιδεαλισίμπη σε ασθενείς με ενδείξεις συστηματικών λοιμώξεων, ότι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα και ότι θα πρέπει να χορηγείται προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με ιδεαλισίμπη και μετά από αυτή. Συστήνεται, επίσης, η τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για κυτταρομεγαλοϊό σε ασθενείς με ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης. Επιπλέον, συστήνεται η παρακολούθηση του αριθμού των ουδετερόφιλων. Σε περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να επανεκκινείται με χαμηλότερη δόση, αφού αποκατασταθεί ο αριθμός των ουδετερόφιλων.

Βάσει των παραπάνω, η PRAC αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Η εν λόγω επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Zydelig.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CHMP εξέτασε τη δήλωση που προτάθηκε να προστεθεί στην παράγραφο 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ), σύμφωνα με την οποία τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας εξηγούν γιατί θα πρέπει η ιδεαλισίμμη να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο σε ασθενείς με έλλειψη του 17p ή μετάλλαξη του *TP53*, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία. Αυτό το κείμενο θεωρήθηκε ότι δεν συνεισφέρει κάτι, καθώς περιλαμβάνονται ήδη σε άλλες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος επαρκείς πληροφορίες για τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ιδεαλισίμμης σε αυτούς τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η CHMP αποφάνθηκε ότι δεν είναι απαραίτητο να συμπεριληφθεί αυτή η δήλωση στην ΠΧΠ.

Γενικό πόρισμα

Η CHMP, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zydelig (ιδεαλισίμμη) παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Ως εκ τούτου, η CHMP συνιστά την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Zydelig (ιδεαλισίμμη).