

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Podkladové informace

Ponatinib je inhibitor tyrozinkinázy (TKI) vytvořený za účelem inhibice kinázové aktivity přirozeného genu BCR-ABL a všech jeho mutačních variant včetně „gatekeeperu“ (typu tumor-supresorového genu) T315I.

Registraci udělila Evropská komise dne 1. července 2013 pro následující indikace u dospělých pacientů:

- s chronickou fází, akcelerovanou fází nebo blastovou fází chronické myeloidní leukemie (CML), kteří jsou rezistentní na dasatinib nebo nilotinib; kteří netolerují dasatinib nebo nilotinib a u nichž není klinicky vhodná následná léčba imatinibem; nebo kteří mají mutaci T315I, a
- s akutní lymfoblastickou leukemií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ ALL), kteří jsou rezistentní na dasatinib; kteří netolerují dasatinib a u nichž není klinicky vhodná následná léčba imatinibem; nebo kteří mají mutaci T315I.

V říjnu 2013 byla agentura EMA informována o tom, že výskyt příhod cévní okluze byl vyšší než v klinických studiích, na jejichž základě byla udělena původní registrace. Byla předložena změna typu II a zavedena další opatření k minimalizaci rizik, například aktualizace informací o přípravku. V rámci urychleného postupu změn nicméně nebylo možné vyřešit řadu otázek, které vyžadovaly další přezkoumání poměru přínosů a rizik přípravku Iclusig. Tyto otázky zahrnovaly další posouzení farmakokinetického a farmakodynamického profilu ponatinibu s cílem určit optimální dávkování u všech populací pacientů a indikací (včetně doporučení pro zahajovací dávku a snížení dávky), další posouzení povahy, závažnosti a četnosti všech nežádoucích příhod cévní okluze (a případných následků) a srdečního selhání, k nimž došlo při léčbě, prozkoumání potenciálních mechanismů účinku vedoucích k příhodám cévní okluze a zvážení možnosti dalších opatření k minimalizaci rizik. Evropská komise proto zahájila dne 27. listopadu 2013 postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Vědecká diskuze

Neklinické otázky

V rámci posouzení potenciálních příčin, které mohou vést ke zvýšenému výskytu příhod cévní okluze u pacientů léčených ponatinibem, byly diskutovány molekulární mechanismy cílových i dalších účinků. Existuje řada pravděpodobných molekulárních mechanismů, které by mohly přispívat k výskytu příhod cévní okluze. Budou provedeny další neklinické studie s cílem dále charakterizovat potenciální mechanismy příhod cévní okluze při léčbě ponatinibem.

Klinické otázky

Celkový bezpečnostní profil ponatinibu obecně odpovídá profilu popisovanému v době udělení registrace, s významně vyšším rizikem příhod cévní okluze. K závažné příhodě cévní okluze došlo celkem u 81 (18 %) pacientů ve studii 2. fáze (n = 449) a k příhodě cévní okluze jakékoliv závažnosti došlo celkem u 101 pacientů (23 %). Incidence arteriálních trombotických příhod (na 100 pacient-roků) zůstává relativně stálá.

Vzhledem k vysokému riziku příhod cévní okluze výbor PRAC usoudil, že v informacích o přípravku je třeba jasně uvést, že u pacientů bez odpovědi na léčbu (bez hematologické odpovědi do 3 měsíců) by měl být ponatinib vysazen.

K závažným příhodám srdečního selhání došlo celkem u 23 pacientů (5,1 %). K většině případů srdečního selhání došlo u pacientů se známým rizikem daným příčinnou chorobou, kardiovaskulárními rizikovými faktory a předchozí kardiotoxickou farmakoterapií včetně jiných inhibitorů tyrozinkinázy. Existuje také souvislost mezi příhodami cévní okluze a rizikem srdečního selhání jako sekundární příhody. Proto je vhodné posílit stávající doporučení, podle něhož má před zahájením léčby být posouzen kardiovaskulární stav pacienta.

Možná úloha protidestičkové, antikoagulační nebo lipidy snižující léčby při snižování rizika příhod cévní okluze zůstává nejasná. Ohledně souběžného užívání těchto přípravků proto nelze vydat formální doporučení a u pacientů léčených ponatinibem je třeba také zvážit potenciální rizika krvácení při podávání protidestičkových a antikoagulačních přípravků.

Riziko příhod cévní okluze je pravděpodobně závislé na dávce, a proto lze očekávat, že snížení dávky sníží riziko příhod cévní okluze. Výbor PRAC zvažoval, zda by u pacientů s chronickou fází CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, bylo vhodné doporučit snížení dávky (i když se u nich nevyskytla nežádoucí příhoda). Údaje o účinnosti související se snížením dávky ukazují, že u pacientů, u nichž byla dávka snížena, zůstala léčebná odpověď (velká cytogenetická odpověď a velká molekulární odpověď) po dosud dosaženou dobu sledování zachována. Z toho vyplývá otázka, zda by podobných výsledků z hlediska účinnosti bylo možné dosáhnout s nižšími (počátečními a/nebo udržovacími) dávkami, o nichž se předpokládá, že sníží riziko příhod cévní okluze. Tyto údaje se ovšem týkají relativně malého počtu pacientů, z nichž u většiny byla dávka snížena z důvodu nežádoucích příhod, a délka následného sledování je omezená. Proto není jasné, zda zachování léčebné odpovědi pozorované u této konkrétní skupiny pacientů lze zobecnit na populaci s chronickou fází CML. I když tyto údaje mohou být užitečné pro lékaře, kteří zvažují snížení dávky, nelze v současné době přijmout formální doporučení ke snížení dávky u pacientů, u nichž nedošlo k nežádoucí příhodě. Za klíč umožňující prozkoumat snížení dávky v souvislosti s minimalizací rizik, což by nakonec mohlo vést ke zlepšení poměru přínosů a rizik přípravku, je považováno provedení dalších studií zaměřených na objasnění vztahu mezi účinností a dávkou ponatinibu. U pacientů s chronickou fází CML bude provedena studie rozmezí dávek s cílem určit optimální počáteční dávku přípravku Iclusig a popsat bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig po snížení dávky po dosažení velké cytogenetické odpovědi. Tato studie je považována za klíčovou pro poměr přínosů a rizik ponatinibu a byla stanovena jako podmínka registrace.

Opatření k minimalizaci rizik

Informace o přípravku Iclusig byly upraveny tak, aby obsahovaly následující:

- aktualizovaná doporučení posoudit kardiovaskulární stav a v případě potřeby zvážit alternativní léčbu,
- zařazení údajů o bezpečnosti a účinnosti po snížení dávky u pacientů s chronickou fází CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, aby byli lékaři informováni o aktuálně dostupných údajích o snížení dávky,
- vysazení léčby v případě, že do 3 měsíců nedojde k hematologické odpovědi,
- další upozornění ohledně hypertenze, srdečního selhání a rizika krvácení při podávání přípravků proti srážení krve,
- aktualizace informací o nežádoucích reakcích.

Výbor PRAC požadoval další kroky zaměřené na minimalizaci rizik. Držitel rozhodnutí o registraci má poskytnout příslušným zdravotnickým pracovníkům vzdělávací materiál zdůrazňující významná zdravotní rizika, kvůli nimž je doporučeno monitorování a/nebo úprava dávky, pokyny k léčbě

nežádoucích příhod na základě monitorování a úpravy dávky nebo vysazení léčby a dostupné údaje o vztahu mezi dávkou a rizikem příhod cévní okluze.

Celkový závěr

Na základě všech údajů posuzovaných během postupu a na radu vědecké poradní skupiny pro onkologii dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Iclusig zůstává příznivý za předpokladu příslušných úprav v informacích o přípravku a odsouhlasených opatření k minimalizaci rizik a dalších kroků v rámci farmakovigilance.

Zdůvodnění doporučení

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC posoudil v rámci postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 zahájeného Evropskou komisí přípravek Iclusig (ponatinib),
- výbor PRAC přezkoumal všechny údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Iclusig předložené držitelem rozhodnutí o registraci i stanoviska vyjádřená vědeckou poradní skupinou pro onkologii,
- výbor PRAC vzal v úvahu závažné riziko příhod cévní okluze spojené s přípravkem Iclusig, které je pravděpodobně závislé na dávce,
- výbor PRAC rovněž posoudil údaje o vztahu mezi dávkou a účinností a dávkou a toxicitou, které jsou v současné době dostupné, a dospěl k závěru, že jsou příliš omezené na to, aby bylo možné vytvořit formální doporučení pro snížení dávky jako opatření k minimalizaci rizik u pacientů, u nichž se neprojevila toxicita. Výbor nicméně souhlasil s tím, že je důležité uvést tyto údaje v informacích o přípravku,
- výbor PRAC vzal rovněž v úvahu, že údaje u chronické fáze CML, jakkoliv jsou omezené, svědčí o zachování léčebné odpovědi u pacientů, u nichž byla snížena dávka, a proto považoval za důležité získat další údaje o vztahu mezi dávkou a účinností, aby je bylo případně možné využít v budoucích opatřeních k minimalizaci rizik.

Výbor PRAC proto zastává názor, že poměr přínosů a rizik přípravku Iclusig zůstává příznivý za předpokladu příslušných úprav v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik a dalších kroků v rámci farmakovigilance.

Výbor PRAC proto doporučil změnu podmínek registrace přípravku Iclusig.

Výbor PRAC rovněž doporučil, aby u pacientů s chronickou fází CML byla provedena studie rozmezí dávek s cílem určit optimální počáteční dávku přípravku Iclusig a popsat bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig po snížení dávky po dosažení velké cytogenetické odpovědi.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a zastává názor, že by se rozhodnutí o registraci přípravku Iclusig mělo změnit.