

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Ιστορικό

Η πονατινίμπη είναι αναστολέας τυροσινικής κινάσης (TKI) ο οποίος χρησιμοποιείται για την αναστολή της δράσης της φυσικής BCR-ABL κινάσης και όλων των μεταλλάξεων της, περιλαμβανομένης της μετάλλαξης στη θέση «φύλακα» (gatekeeper) T315I.

Η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή την 1η Ιουλίου 2013 για τις ακόλουθες ενδείξεις σε ενήλικους ασθενείς:

- με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ) χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στη δασατινίμπη ή στη νιλοτινίμπη, δυσανεκτικοί στη δασατινίμπη ή στη νιλοτινίμπη και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με ιματινίμπη, ή οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη T315I
- με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ALL), οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στη δασατινίμπη, δυσανεκτικοί στη δασατινίμπη και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με ιματινίμπη, ή έχουν τη μετάλλαξη T315I.

Τον Οκτώβριο του 2013 ο EMA ενημερώθηκε ότι το ποσοστό περιστατικών αγγειακής απόφραξης ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες οι οποίες υποστήριξαν τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Υποβλήθηκε τροποποίηση τύπου II και ελήφθησαν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως η επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος. Παρόλα αυτά, κρίνεται σκόπιμη η εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Iclusig, καθώς υπήρξαν εκκρεμή ζητήματα τα οποία, λόγω στενότητας χρόνου, δεν διευθετήθηκαν κατά τη διαδικασία τροποποίησης. Σε αυτά περιλαμβάνεται η περαιτέρω εξέταση της φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής εικόνας της πονατινίμπης ώστε να προσδιοριστεί το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα για όλους τους πληθυσμούς ασθενών και όλες τις ενδείξεις (περιλαμβανομένων συστάσεων για την αρχική δόση και τη μείωση της δόσης), η περαιτέρω αξιολόγηση της φύσης, της σοβαρότητας και της συχνότητας όλων των οφειλόμενων στη θεραπεία ανεπιθύμητων επεισοδίων αγγειακής απόφραξης (και των πιθανών επακόλουθων βλαβών) και περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, η διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών των επεισοδίων αγγειακής απόφραξης και η εξέταση των πιθανών τρόπων λήψης πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Κατά συνέπεια, στις 27 Νοεμβρίου 2013 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Επιστημονική συζήτηση

Μη κλινικά ζητήματα

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης των πιθανών αιτίων της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πονατινίμπη εξετάστηκαν μοριακοί μηχανισμοί βάσει των στοχευόμενων (on-target) και των μη στοχευόμενων (off-target) ανεπιθύμητων ενεργειών. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί οι οποίοι ενδεχομένως ευθύνονται, μεταξύ άλλων, για επεισόδια αγγειακής απόφραξης. Αναμένεται να διενεργηθούν πρόσθετες μη κλινικές μελέτες για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των πιθανών μηχανισμών των επεισοδίων αγγειακής απόφραξης που οφείλονται στη θεραπεία με πονατινίμπη.

Κλινικά ζητήματα

Η γενική εικόνα της ασφάλειας της πονατινίμπης δεν διαφέρει σε γενικές γραμμές από την εικόνα που διαπιστώθηκε κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, εκτός από τον αξιοσημείωτο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης. Σοβαρά επεισόδια αγγειακής απόφραξης εμφανίστηκαν

σε συνολικά 81 (18%) εκ των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη φάσης 2 (n=449), ενώ σοβαρά και μη σοβαρά επεισόδια αγγειακής απόφραξης εμφανίστηκαν σε 101 ασθενείς (23%). Η συχνότητα επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης (ανά 100 έτη ασθενών) παραμένει σχετικά σταθερή.

Δεδομένου του υψηλού κινδύνου επεισοδίων αγγειακής απόφραξης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έκρινε ότι στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να συμπεριληφθεί σαφής σύσταση περί διακοπής της λήψης πονατινίμης σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία (καμία αιματολογική ανταπόκριση εντός 3 μηνών).

Σοβαρά επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας εκδηλώθηκαν σε συνολικά 23 ασθενείς (5,1%), στην πλειονότητά τους με γνωστό κίνδυνο λόγω υποκείμενης νόσου, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και ιστορικό θεραπείας με καρδιοτοξικά φάρμακα, περιλαμβανομένων άλλων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης. Τα επεισόδια αγγειακής απόφραξης σχετίζονται επίσης με τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας ως δευτεροπαθές σύμβαμα. Κατά συνέπεια, είναι σκόπιμο να ενισχυθούν οι υφιστάμενες συστάσεις περί ελέγχου της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Η πιθανή συμβολή των αντιαιμοπεταλιακών, αντιπηκτικών ή αντιλιπιδικών φαρμάκων στη μείωση του κινδύνου επεισοδίων αγγειακής απόφραξης παραμένει αβέβαιη. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να διατυπωθεί επίσημη σύσταση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμάκων και πρέπει να εξεταστούν οι πιθανοί κίνδυνοι αιμορραγίας με τους αντιαιμοπεταλιακούς και αντιπηκτικούς παράγοντες σε ασθενείς που λαμβάνουν πονατινίμη.

Επειδή τα επεισόδια αγγειακής απόφραξης ενδέχεται να είναι δόσοεξαρτώμενα, η μείωση της δόσης αναμένεται να συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου επεισοδίων αγγειακής απόφραξης. Η PRAC εξέτασε τη σκοπιμότητα σύστασης περί μείωσης της δόσης (απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης στους οποίους έχει επιτευχθεί μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση. Από τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε σχέση με τη μείωση της δόσης προκύπτει ότι στους ασθενείς των οποίων η δόση μειώθηκε διατηρήθηκε η ανταπόκριση (μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση-MCyR και μείζων μοριακή ανταπόκριση-MMR) καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Γεννάται επομένως το ερώτημα κατά πόσον μια ενδεχόμενη μείωση της δόσης έναρξης ή/και συντήρησης, και κατ' επέκταση μείωση του κινδύνου επεισοδίων αγγειακής απόφραξης, θα μπορούσε να επιφέρει παρόμοια αποτελεσματικότητα. Εντούτοις, αφενός τα δεδομένα αυτά αφορούν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, στην πλειονότητα των οποίων η δόση είχε μειωθεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και, αφετέρου, η διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ήταν περιορισμένη. Συνεπώς δεν είναι σαφές το κατά πόσον είναι εφικτό να εξαχθεί το γενικό συμπέρασμα ότι η διατήρηση της ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ισχύει και για τον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία χρόνιας φάσης (ΧΜΛ-ΧΦ). Τα δεδομένα αυτά, αν και μπορούν να χρησιμεύσουν στους γιατρούς κατά την αξιολόγηση της σκοπιμότητας μείωσης της δόσης, δεν επαρκούν επί του παρόντος για τη διατύπωση επίσημης σύστασης περί μείωσης της δόσης σε ασθενείς στους οποίους δεν έχουν εκδηλωθεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τη διερεύνηση της μείωσης της δόσης ως μέτρου ελαχιστοποίησης του κινδύνου και, κατ' επέκταση, βελτίωσης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του προϊόντος είναι απαραίτητο να διενεργηθούν περαιτέρω μελέτες με σκοπό την αποσαφήνιση της σχέσης δόσης-αποτελεσματικότητας της πονατινίμης. Αναμένεται η διεξαγωγή μελέτης κυμαινόμενης δόσης σε ασθενείς με ΧΜΛ-ΧΦ προκειμένου να προσδιοριστεί η βέλτιστη δόση έναρξης του Iclusig και να χαρακτηριστούν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του κατόπιν επίτευξης MCyR και μείωσης της δόσης. Η μελέτη αυτή θεωρείται καθοριστική για τον προσδιορισμό της σχέσης οφέλους-κινδύνου της πονατινίμης και αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Οι πληροφορίες προϊόντος του Iclusig αναθεωρήθηκαν και συμπεριλήφθηκαν τα εξής:

- Επικαιροποιημένες συστάσεις περί αξιολόγησης της καρδιαγγειακής κατάστασης και εξέτασης της σκοπιμότητας εναλλακτικών θεραπειών ανάλογα με την περίπτωση.
- Δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μετά τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με ΧΜΛ-ΧΦ στους οποίους επιτεύχθηκε MCyR, ώστε να ενημερωθούν οι γιατροί σχετικά με τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά τη μείωση της δόσης.
- Σύσταση περί διακοπής της θεραπείας σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί αιματολογική ανταπόκριση εντός 3 μηνών.
- Πρόσθετες προειδοποιήσεις όσον αφορά τον κίνδυνο υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας και αιμορραγίας λόγω χρήσης αντιπηκτικών παραγόντων.
- Επικαιροποιημένες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η PRAC ζήτησε τη λήψη ενός επιπρόσθετου μέτρου ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Ο ΚΑΚ καλείται να παράσχει στους ενδιαφερόμενους επαγγελματίες του τομέα της υγείας εκπαιδευτικό υλικό στο οποίο θα επισημαίνονται οι σοβαροί ιατρικοί κίνδυνοι για τους οποίους συνιστάται παρακολούθηση ή/και προσαρμογή της δόσης και θα παρέχονται οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή παρακολούθησης, τροποποιήσεων της δόσης ή και διακοπής της θεραπείας. Καλείται επίσης να παράσχει τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τη σχέση μεταξύ της δόσης και του κινδύνου επεισοδίων αγγειακής απόφραξης.

Γενικό συμπέρασμα

Βάσει του συνόλου των δεδομένων που αξιολογήθηκαν κατά τη διαδικασία και των συστάσεων της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας σε θέματα ογκολογίας, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, κατόπιν των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και των πρόσθετων μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Iclusig παραμένει θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης

Εκτιμώντας ότι

- η PRAC εξέτασε τη διαδικασία για το Iclusig (πονατινίμηνη) σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η οποία κινήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Iclusig, καθώς και τη γνώμη της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας σε θέματα ογκολογίας.
- Η PRAC έλαβε υπόψη τον πιθανώς δόσοεξαρτώμενο σοβαρό κίνδυνο επεισοδίων αγγειακής απόφραξης που σχετίζεται με το Iclusig.
- Η PRAC εξέτασε επίσης τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας και δόσης-τοξικότητας και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν επαρκούν για τη διατύπωση επίσημης σύστασης περί μείωσης της δόσης ως μέτρου ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε ασθενείς στους οποίους δεν εμφανίζεται τοξικότητα. Παρόλα αυτά, η επιτροπή αναγνώρισε ότι είναι σημαντικό να συμπεριληφθούν τα δεδομένα αυτά στις πληροφορίες προϊόντος.

- Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι, αν και περιορισμένα, τα δεδομένα που αφορούν τη χρόνια φάση της ΧΜΛ είναι ενδεικτικά της διατήρησης της ανταπόκρισης σε ασθενείς στους οποίους μειώνεται η δόση, γεγονός που καθιστά σκόπιμη τη συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων σχετικά σε ό,τι αφορά τη σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας ώστε στο μέλλον να ληφθούν τα ανάλογα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι, κατόπιν των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και των πρόσθετων μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Iclusig παραμένει θετική.

Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για το Iclusig.

Η PRAC εισηγήθηκε επίσης τη διενέργεια μελέτης κυμαινόμενης δόσης σε ασθενείς με ΧΜΛ-ΧΦ προκειμένου να προσδιοριστεί η βέλτιστη δόση έναρξης του Iclusig και να χαρακτηριστούν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του κατόπιν επίτευξης μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και μείωσης της δόσης.

Γνώμη της CHMP

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της τελευταίας και διατύπωσε τη γνώμη ότι η άδεια κυκλοφορίας του Iclusig πρέπει να τροποποιηθεί.