

Prilog IV
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Pozadinske informacije

Ponatinib je inhibitor tirozin-kinaze (TKI), dizajniran sa ciljem inhibiranja aktivnosti kinaze nativnog BCR-ABL-a, kao i svih mutiranih varijacija, uključujući „čuvara“ T315I.

Europska komisija izdala je odobrenje za stavljanje lijeka u promet dana 1. srpnja 2013. za sljedeće indikacije u odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju i
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

U listopadu 2013. godine, EMA je obaviještena da je stopa vaskularnih okluzija veća od stope uočene u kliničkim ispitivanjima koja su podržala prvotno odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Dostavljena je varijacija tipa II, te su predložene dodatne mjere za smanjivanje rizika, poput primjerice ažuriranja informacija o proizvodu. No, bio je prisutan niz neriješenih problema koji se nisu mogli ukloniti pokrenutim postupkom varijacije, te koji su zahtijevali daljnji pregled omjera koristi i rizika lijeka Iclusig. Ovo je uključivalo daljnje razmatranje FK-FD profila ponatiniba kako bi se utvrdilo optimalno doziranje u svih populacija bolesnika i indikacija (uključujući preporuke za početnu dozu i redukcije doza), daljnja ocjena prirode, ozbiljnosti i učestalosti svih nuspojava vaskularne okluzije koje se pojavljuju kao posljedica liječenja (kao i mogući naknadni događaji), te zatajenje srca, istraživanje potencijalnih mehanizama djelovanja koji rezultiraju vaskularnom okluzijom kao i razmatranja mogućnosti za daljnje mjere smanjivanja rizika. Stoga je Europska komisija pokrenula postupak u skladu sa člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 dana 27. studenog 2013.

Znanstveni zaključci

Neklinički problemi

Kao sastavni dio ocjene potencijalnih uzroka koji mogu rezultirati učestalijim nastupanjem okluzivnih događaja u bolesnika liječenih ponatinibom razmatrani su molekularni mehanizmi temeljeni na ciljanom i neciljanom djelovanju. Postoji niz plauzibilnih molekularnih mehanizama koji mogu doprinijeti vaskularnim okluzijama. Provest će se daljnja neklinička ispitivanja sa ciljem daljnjeg karakteriziranja potencijalnih mehanizama za vaskularne okluzije s terapijom ponatinibom.

Klinički problemi

Cjelokupan sigurnosni profil za ponatinib načelno je konzistentan s profilom koji je razmatran u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uz istaknuti dodatak rizika od vaskularne okluzije. Ukupno 81 (18%) bolesnik u ispitivanju faze 2 (n=449) iskusio je ozbiljne vaskularne okluzije, dok je općenito ukupno 101 bolesnik (23%) iskusio vaskularne okluzije (ozbiljne i neozbiljne). Incidencija arterijskih trombotičkih događaja (na 100 bolesnika godišnje) ostaje relativno konstantna.

U svjetlu visokog rizika od vaskularne okluzije, PRAC je zaključio kako je potrebno pojasniti u informacijama o proizvodu da je potrebno prekinuti primjenu ponatiniba u bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje (nema hematološkog odgovora do 3. mjeseca).

Ozbiljna zatajenja srca nastupila su u ukupno 23 bolesnika (5,1%). Većina slučajeva zatajenja srca nastupila je u bolesnika s poznatim rizikom od bolesti koja se nalazi u podlozi, čimbenicima kardiovaskularnog rizika i prethodnom terapijom kardiotoksičnih lijekova koji su uključivali druge TKI-ove. Postoji također veza između vaskularne okluzije i rizika od srčanog zatajenja kao sekundarnog događaja. Stoga je primjereno pojačati postojeće preporuke za kardiovaskularni status bolesnika čija je procjena potrebna prije pokretanja terapije.

I dalje se ne može reći sa sigurnošću koja je moguća uloga antitrombotičnih i antikoagulantnih lijekova, kao i lijekova za snižavanje lipida u postupku smanjivanja rizika vaskularne okluzije. Stoga se ne može izdati službena preporuka u vezi s istovremenom primjenom ovih lijekova, te je potrebno razmotriti potencijalne rizike od krvarenja s antitrombotičnim i antikoagulantnim lijekovima u bolesnika liječenih ponatinibom.

Izgledno je da je rizik od vaskularne okluzije povezan s dozom, te se stoga očekuje da bi smanjenje doze smanjilo rizik od vaskularne okluzije. PRAC je razmotrio je li primjerena preporuka za smanjivanje doze (u slučaju odsutnosti nuspojava) u bolesnika s kroničnom fazom CML-a koji su postigli značajan citogenetski odgovor. Podaci o djelotvornosti u odnosu na smanjivanje doze ukazuju na to da su bolesnici, kojima je smanjena doza, zadržali odgovor (MCyR i MMR) tijekom trajanja trenutno dostupnih kontrola. Ovo otvara pitanje mogu li se slični ishodi u smislu djelotvornosti postići s manjim dozama (početnim dozama i/ili dozama održavanja), za koje se očekuje da će smanjiti rizik od vaskularne okluzije. No, ovi podaci uključuju relativno mali broj bolesnika, u većine kojih je doza smanjena uslijed nuspojava, a razdoblje kontrole je bilo ograničeno. Stoga nije jasno može li se generalizirati održavanje odgovora u ovoj posebnoj grupi bolesnika za CP-CML populaciju. Iako ovi podaci mogu biti korisni za liječnika koji razmatra smanjivanje doze, trenutno se nedostatnim smatra usvajanje službene preporuke za smanjivanje doze u bolesnika koji nemaju nuspojave. Ključnim se smatra provođenje daljnjih ispitivanja usmjerenih na pojašnjenje odnosa doze i djelotvornosti ponatiniba kako bi se omogućilo istraživanje smanjenje doze u kontekstu smanjivanja rizika, što bi na posljetku moglo rezultirati poboljšanjem omjera koristi i rizika za proizvod. Ispitivanje raspona doze provest će se u bolesnika sa CP-CML-om sa ciljem utvrđivanja optimalne početne doze lijeka Iclusig i okarakteriziranja sigurnosti i djelotvornosti lijeka Iclusig po smanjivanju doza nakon postizanja MCyR-a. Ovo se ispitivanje smatra ključnim za omjer koristi i rizika ponatiniba, te je postavljeno kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Mjere za smanjivanje rizika

Informacije za lijek Iclusig revidirane su kako bi uključivale sljedeće:

- ažurirane preporuke za ocjenu kardiovaskularnog statusa i razmatranje alternativnih metoda liječenja, kada je to primjereno.
- uključivanje podataka o sigurnosti i učinkovitosti po smanjivanju doze u bolesnika sa CP-CML-om koji su postigli MCyR kako bi se obavijestilo liječnike o trenutno dostupnim podacima za smanjivanje doze.
- prekid liječenja, ako hematološki odgovor nije nastupio do 3. mjeseca.
- dodatna upozorenja o hipertenziji, srčanom zatajenju i riziku od krvarenja sa lijekovima protiv grušanja.
- ažurirane informacije o nuspojavama.

PRAC je zatražio dodatne aktivnosti za smanjivanje rizika. Nositelj odobrenja dostavit će relevantnim zdravstvenim djelatnicima edukacijske materijale u kojima se navode važni zdravstveni rizici za koje se preporuča praćenje i/ili prilagodba doze, upute za upravljanje nuspojavama na temelju praćenja kao i modifikacije doze ili ustezanje liječenja i dostupni podaci o odnosu između doze i rizika od vaskularne okluzije.

Cjelokupan zaključak

Na temelju ukupnosti svih podataka ocjenjenih tijekom postupka i savjeta znanstvene savjetodavne skupine za onkologiju, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Iclusig ostaje povoljan uzimajući u obzir dopune informacija o proizvodu te je predmetom usuglašenih mjera za smanjivanje rizika i dodatnih aktivnosti na području farmakovigilancije.

Razlozi za preporuku

Budući da je

- PRAC razmotrio lijek Iclusig (ponatinib) u sklopu postupka provedenog sukladno članku 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, kojeg je pokrenula Europska komisija.
- PRAC pregledao sve podatke dostavljene od strane nositelja odobrenja o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Iclusig, kao i mišljenja izražena od strane znanstvene savjetodavne grupe za onkologiju.
- PRAC razmotrio ozbiljan rizik od vaskularnih okluzija povezan s lijekom Iclusig, koje su vrlo vjerojatno povezane s dozom.
- PRAC također razmotrio trenutno dostupne podatke o odnosima doze i djelotvornosti te doze i toksičnosti, i zaključio da su isti preograničeni za donošenje službenih preporuka za smanjivanje doze kao mjere za smanjivanje rizika u bolesnika koji nisu imali naznake toksičnosti. Bez obzira na navedeno, Odbor je suglasan s važnošću prezentiranja ovih podataka u uputi o lijeku.
- PRAC je također napomenuo da, iako ograničeni, podaci u kroničnoj fazi CML-a su indikativni za održavanje odgovora u bolesnika čija je doza smanjena i stoga se smatra važnim generiranje daljnjih podataka o odnosu doze i učinkovitosti kako bi se potencijalno informiralo o budućim mjerama za smanjivanje rizika.

PRAC je stoga mišljenja da omjer koristi i rizika za lijek Iclusig ostaje povoljan uzimajući u obzir dopune informacija o proizvodu, te da je predmetom usuglašenih mjera za smanjivanje rizika i dodatnih aktivnosti na području farmakovigilancije.

Stoga je PRAC preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka za lijek Iclusig.

PRAC je također preporučio provođenje ispitivanja raspona doze u bolesnika sa CP-CML kako bi se utvrdila optimalna početna doza za lijek Iclusig i okarakterizirale sigurnost i učinkovitost lijeka Iclusig po smanjivanju doze nakon postizanja značajnog citogenetskog odgovora.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC te je mišljenja kako je potrebno izmijeniti odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Iclusig.