

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Informazioni di base

Ponatinib è un inibitore delle tirosin-chinasi (*Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI), concepito per inibire l'attività tirosin-chinasica dei BCR-ABL nativi e di tutte le varianti mutanti, incluso il "gatekeeper" T315I.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa dalla Commissione europea in data 1 luglio 2013 per le seguenti indicazioni nei pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I e
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I.

In ottobre 2013 l'EMA è stata informata che il tasso di eventi vascolari occlusivi era più elevato di quanto osservato nelle sperimentazioni cliniche che corroboravano l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. È stata presentata una variazione di tipo II e sono state attuate misure di minimizzazione del rischio supplementari, quali aggiornamenti alle informazioni sul prodotto. Vi era tuttavia una serie di questioni in sospeso che non è stato possibile risolvere nell'ambito della procedura di variazione accelerata e che hanno richiesto un ulteriore riesame del rapporto rischi/benefici di Iclusig. Tra queste figuravano un'ulteriore considerazione del profilo di farmacocinetica-farmacodinamica di ponatinib, al fine di stabilire la posologia ottimale in tutte le popolazioni di pazienti e in tutte le indicazioni (incluse le raccomandazioni per la dose iniziale e le riduzioni della dose), un'ulteriore valutazione della natura, severità e frequenza di tutti gli eventi avversi vascolari occlusivi emergenti dal trattamento (e possibili sequele) e insufficienza cardiaca, esplorazione dei potenziali meccanismi d'azione che provocano eventi vascolari occlusivi ed esame delle possibilità di adottare ulteriori misure di minimizzazione del rischio. Pertanto, in data 27 novembre 2013 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Discussione scientifica

Questioni precliniche

Nell'ambito della valutazione delle potenziali cause che possono portare a un aumento della comparsa di eventi vascolari occlusivi nei pazienti trattati con ponatinib, sono stati discussi i meccanismi molecolari on-target e off-target. Esiste una serie di meccanismi molecolari plausibili che potrebbero contribuire all'insorgenza di eventi vascolari occlusivi. Ulteriori studi preclinici saranno condotti con l'obiettivo di caratterizzare ulteriormente i potenziali meccanismi degli eventi vascolari occlusivi associati al trattamento con ponatinib.

Questioni cliniche

Il profilo di sicurezza complessivo di ponatinib è in linea generale coerente con quello preso in esame al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con la notevole aggiunta del rischio di eventi vascolari occlusivi. In totale, 81 (18%) pazienti nello studio di fase 2 (n=449) hanno manifestato eventi vascolari occlusivi gravi e, nel complesso, 101 pazienti in totale (23%)

hanno manifestato eventi vascolari occlusivi (gravi e non gravi). L'incidenza di eventi trombotici arteriosi (per 100 anni-paziente) rimane relativamente costante.

In considerazione del rischio elevato di eventi vascolari occlusivi, il PRAC ha ritenuto che dovesse essere chiaramente riportata nelle informazioni sul prodotto la necessità di sospendere ponatinib nei pazienti che non rispondono al trattamento (assenza di risposta ematologica entro 3 mesi).

Eventi di insufficienza cardiaca grave si sono verificati nel complesso in 23 pazienti (5,1%). La maggior parte dei casi di insufficienza cardiaca si è verificata in pazienti a rischio accertato per malattia di base, fattori di rischio cardiovascolare e precedente trattamento con medicinali cardiotossici, inclusi altri TKI. Esiste inoltre un'associazione tra eventi vascolari occlusivi e rischio d'insufficienza cardiaca come evento secondario. È quindi opportuno ribadire le raccomandazioni esistenti per la valutazione dello stato cardiovascolare del paziente prima di iniziare il trattamento.

Resta incerto il possibile ruolo dei farmaci antiaggreganti, anticoagulanti, e ipolipemizzanti nella riduzione del rischio di eventi vascolari occlusivi. Pertanto, non è possibile esprimere alcuna raccomandazione formale riguardo all'uso concomitante di questi agenti e, nei pazienti trattati con ponatinib, devono essere considerati i potenziali rischi di emorragia con gli agenti antiaggreganti e anticoagulanti.

Il rischio di eventi vascolari occlusivi è verosimilmente dipendente dalla dose e si prevede quindi che una riduzione della dose riduca il rischio di tali eventi. Il PRAC ha considerato l'eventuale opportunità di una raccomandazione di riduzione della dose (in assenza di un evento avverso) nei pazienti con LMC in fase cronica che hanno conseguito un'importante risposta citogenetica. I dati di efficacia in relazione alla riduzione della dose indicano che i pazienti in cui la dose è stata ridotta hanno mantenuto la risposta (risposta citogenetica maggiore (MCyR) e risposta molecolare maggiore (MMR)) per tutta la durata del follow-up attualmente disponibile. Ciò solleva il quesito riguardo alla possibilità di ottenere esiti simili in termini di efficacia con dosi più basse (iniziali e/o di mantenimento), che prevedibilmente riducono il rischio di eventi vascolari occlusivi. Tuttavia, questi dati comprendono un numero relativamente piccolo di pazienti, nella maggior parte dei quali la riduzione della dose è avvenuta a causa di eventi avversi, e il tempo di follow-up è limitato. Non è perciò chiaro se il mantenimento della risposta osservato in questo particolare gruppo di pazienti possa essere esteso alla popolazione con LMC in fase cronica. Anche se questi dati possono essere utili per i medici nella valutazione di una riduzione della dose, essi sono al momento ritenuti insufficienti per adottare una raccomandazione formale di riduzione della dose nei pazienti che non hanno manifestato un evento avverso. La conduzione di ulteriori studi finalizzati a chiarire il rapporto dose-efficacia di ponatinib è ritenuta essenziale per consentire di esplorare la riduzione della dose nel contesto della minimizzazione del rischio, che potrebbe in definitiva condurre a un miglioramento del rapporto rischi/benefici del medicinale. Uno studio volto a individuare i dosaggi sarà condotto nei pazienti con LMC in fase cronica al fine di determinare la dose iniziale ottimale di Iclusig e di caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Iclusig in seguito a riduzioni della dose, dopo il conseguimento di MCyR. Questo studio è ritenuto essenziale per il rapporto rischi/benefici di ponatinib ed è stato imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Misure di minimizzazione del rischio

Le informazioni sul prodotto per Iclusig sono state riviste per inserire quanto segue:

- raccomandazioni aggiornate per la valutazione dello stato cardiovascolare e la considerazione di trattamenti alternativi, ove appropriato;
- inserimento di dati sulla sicurezza e sull'efficacia dopo la riduzione della dose in pazienti con LMC in fase cronica che hanno conseguito una risposta MCyR, al fine di informare i medici in merito ai dati attualmente disponibili sulla riduzione della dose;
- interruzione del trattamento in caso di assenza di risposta ematologica entro 3 mesi;

- avvertenze supplementari riguardo a ipertensione, insufficienza cardiaca e rischio di sanguinamento con agenti anticoagulanti;
- informazioni aggiornate sulle reazioni avverse.

Un'attività di minimizzazione del rischio supplementare è stata richiesta dal PRAC. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire agli operatori sanitari pertinenti materiale educativo che evidenzia gli importanti rischi medici per i quali si raccomandano un monitoraggio e/o un aggiustamento della dose, istruzioni sulla gestione degli eventi avversi basati sul monitoraggio e modificazioni della dose o sospensione del trattamento e dati disponibili sul rapporto fra dose e rischio di eventi vascolari occlusivi.

Conclusione generale

Sulla base della totalità dei dati valutati durante la procedura e della consulenza fornita dal gruppo consultivo scientifico sull'oncologia, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Iclusig rimane favorevole, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e fatte salve le misure di minimizzazione del rischio e le attività di farmacovigilanza supplementari concordate.

Motivi della raccomandazione

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame Iclusig (ponatinib) nella procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, avviata dalla Commissione europea;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla sicurezza e sull'efficacia di Iclusig, nonché i pareri espressi dal gruppo consultivo scientifico sull'oncologia;
- il PRAC ha preso nota del grave rischio di eventi vascolari occlusivi associato a Iclusig, probabilmente correlato alla dose;
- il PRAC ha esaminato inoltre i dati attualmente disponibili sul rapporto dose-efficacia e dose-tossicità e ha concluso che sono troppo limitati per consentire di esprimere una raccomandazione formale per la riduzione della dose, come misura di minimizzazione del rischio nei pazienti che non hanno manifestato tossicità. Il comitato ha convenuto, tuttavia, che è importante riportare questi dati nelle informazioni sul prodotto;
- il PRAC ha osservato inoltre che, sebbene limitati, i dati nella LMC in fase cronica sono indicativi di un mantenimento della risposta nei pazienti in cui la dose viene ridotta e ha ritenuto perciò importante generare ulteriori dati sulla relazione tra dose ed efficacia, allo scopo di potere informare le future misure di minimizzazione del rischio.

Il PRAC è quindi del parere che il rapporto rischi/benefici di Iclusig rimane favorevole, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e fatte salve le misure di minimizzazione del rischio e le attività di farmacovigilanza supplementari concordate.

Il PRAC ha pertanto raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Iclusig.

Il PRAC ha raccomandato inoltre la conduzione di uno studio volto a individuare i dosaggi, nei pazienti con LMC in fase cronica, al fine di determinare la dose iniziale ottimale di Iclusig e di caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Iclusig in seguito a riduzioni della dose dopo il conseguimento di una risposta citogenetica maggiore.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è del parere che l'autorizzazione all'immissione in commercio per Iclusig debba essere modificata.