

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Pagrindinė informacija

Ponatinibas yra tirozino kinazės inhibitorius (TKI), sukurtas BCR-ABL kinazės ir visų mutantinių variantų, įskaitant T315I geną sargą, aktyvumui slopinti.

2013 m. liepos 1 d. Europos Komisija suteikė rinkodaros leidimą pagal šias suaugusiems pacientams skirtas indikacijas:

- lėtinė, akceleracijos ir blastinė lėtinės mieloleukemijos (LML) fazės, kai pacientas atsparus dasatinibui ar nilotinibui, kai pacientas netoleruoja dasatinibo ar nilotinibo ir kai vėlesnis gydymas imatinibu jam nėra kliniškai tinkamas arba kai pacientas turi T315I mutaciją, ir
- Filadelfijos chromosomai teigiama ūminė limfoblastinė leukemija (F + ŪLL), kai pacientas atsparus dasatinibui, kai pacientas netoleruoja dasatinibo ir kai vėlesnis gydymas imatinibu jam nėra kliniškai tinkamas arba kai pacientas turi T315I mutaciją.

2013 m. spalio mėn. EMA pranešta, kad kraujagyslių okliuzijos reiškiniai pasireiškia dažniau nei nustatyta per klinikinius tyrimus, kuriais grindžiamas pradinis rinkodaros leidimas. Pateikta paraiška atlikti II tipo rinkodaros leidimo sąlygų keitimą ir pradėtos taikyti papildomos rizikos mažinimo priemonės, pvz., atnaujinti preparato informaciniai dokumentai. Tačiau buvo likę neišspręstų klausimų, kurių negalėta išspręsti taikant pagreitintą sąlygų keitimo procedūrą ir dėl kurių reikėjo atlikti papildomą Iclusig naudos ir rizikos santykio peržiūrą. Reikėjo spręsti šiuos klausimus: išsamiau apsvarstyti farmakokinetines ir farmakodinamines ponatinibo charakteristikas siekiant nustatyti optimalias dozes visose pacientų populiacijose ir pagal visas indikacijas (įskaitant rekomendacijas sumažinti pradinę ir tolesnes dozes), atlikti išsamesnį visų gydymo metu atsiradusių kraujagyslių okliuzijos reiškinų (ir galimų jų pasekmių) ir širdies nepakankamumo pobūdžio, sunkumo bei dažnio vertinimą, išnagrinėti galimus kraujagyslių okliuzijos reiškinų atsiradimą lemiančius veikimo mechanizmus ir apsvarstyti galimybes taikyti papildomas rizikos mažinimo priemones. Todėl 2013 m. lapkričio 27 d. Europos Komisija inicijavo procedūrą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį.

Mokslinė diskusija

Neklinikiniai klausimai

Atliekant galimų priežasčių, dėl kurių ponatinibu gydomiems pacientams gali dažniau pasireikšti kraujagyslių okliuzijos reiškiniai, vertinimą, pagal numatytus ir nenumatytus poveikius aptarti molekuliniai mechanizmai. Yra nemažai molekulinų mechanizmų, kurie gali prisidėti prie kraujagyslių okliuzijos reiškinų atsiradimo. Siekiant geriau apibūdinti galimus vartojant ponatinibą kraujagyslių okliuzijos reiškinius lemiančius mechanizmus, bus atlikti papildomi neklinikiniai tyrimai.

Klinikiniai klausimai

Apskritai bendros ponatinibo saugumo charakteristikos atitinka tas, kurios buvo svarstomos suteikiant rinkodaros leidimą, tačiau dar akivaizdžiai prisidėjo kraujagyslių okliuzijos reiškinų rizika. Sunkius kraujagyslių okliuzijos reiškinus patyrė iš viso 81 (18 %) iš 2 fazės tyrime dalyvavusių pacientų (n=449), o apskritai kraujagyslių okliuzijos reiškinius (sunkius ir nesunkius) patyrė iš viso 101 pacientas (23 %). Arterijų trombozės reiškinų dažnis (100-ui pacientų metų) išlieka palyginti pastovus.

Atsižvelgdamas į didelę kraujagyslių okliuzijos reiškinų riziką, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas manė, jog preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti aiškiai

nurodyta, kad pacientams, kuriems nėra atsako į gydymą (hematologinis atsakas nepasireiškė per tris mėnesius), reikia nebeskirti ponatinibo.

Sunkūs širdies nepakankamumo reiškiniai iš viso pasireiškė 23 pacientams (5,1 %). Daugeliu atvejų širdies nepakankamumas pasireiškė pacientams, kuriems jau buvo tokia rizika, nes jie serga tam tikra liga, turi širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ir anksčiau buvo gydomi kardiotoksiškais vaistais, įskaitant kitus TKI. Be to, yra kraujagyslių okliuzijos reiškiniai ir širdies nepakankamumo, kaip antrinio reiškinio, rizikos tarpusavio ryšys. Todėl tikslinga griežtinti esamas rekomendacijas ir, prieš pradėdant gydymą, reikia įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę.

Galimas trombocitų funkciją slopinančių, kraują skystinančių ar lipidų kiekį kraujyje mažinančių vaistų vaidmuo mažinant kraujagyslių okliuzijos reiškiniai riziką lieka neaiškus. Todėl negalima pateikti oficialios rekomendacijos dėl gretutinio šių preparatų vartojimo ir reikia apsvarstyti galimą kraujavimo riziką ponatinibu gydomiems pacientams vartojant trombocitų funkciją slopinančius ir kraują skystinančius vaistus.

Kraujagyslių okliuzijos reiškiniai rizika gali būti susijusi su doze, todėl šiai rizikai sumažinti reikėtų mažinti dozę. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė, ar rekomendacija mažinti dozę (jeigu nepageidaujamo reiškinio nėra) lėtinės fazės LML sergantiems pacientams, pasiekusiems didįjį citogenetinį atsaką, buvo tinkama. Su dozės mažinimu susiję veiksmingumo duomenys rodo, kad pacientams, kuriems sumažinta dozė, atsakas (didysis citogenetinis atsakas ir didysis molekulinis atsakas) per visą šiuo metu taikomą stebėsenos laikotarpį išliko stabilus. Taigi kyla klausimas, ar veiksmingumo atžvilgiu panašių rezultatų galima pasiekti vartojant mažesnes (pradinės ir (arba) palaikomąsias) dozes, kuriomis, tikėtina, turėtų būti sumažinta kraujagyslių okliuzijos reiškiniai rizika. Tačiau šie duomenys apima palyginti mažą skaičių pacientų, daugeliui kurių dozė sumažinta dėl nepageidaujamo reiškiniai atsiradimo, o jų stebėsenos laikotarpis gana trumpas. Todėl neaišku, ar šioje konkrečioje pacientų grupėje stebėtų atsako stabilumą galima bendrai priskirti visai lėtinės fazės LML sergančių pacientų populiacijai. Nors šie duomenys gali būti naudingi gydytojams, svarstantiems, ar sumažinti dozę, šiuo metu jie laikomi nepakankamais, kad būtų galima priimti oficialią rekomendaciją mažinti dozę pacientams, nepatyrusiems nepageidaujamo reiškiniai. Laikomasi nuomonės, kad, norint iširti dozių mažinimo galimybes rizikai sumažinti (o tai galiausiai galėtų lemti geresnį preparato naudos ir rizikos santykį), būtina atlikti papildomus ponatinibo dozės ir veiksmingumo ryšiumi išsiaiškinti skirtus tyrimus. Siekiant nustatyti optimalią pradinę Iclusig dozę ir apibūdinti Iclusig saugumą ir veiksmingumą po dozės sumažinimo pasiekus didįjį citogenetinį atsaką, su pacientais, sergančiais lėtinės fazės LML, bus atliktas optimalios dozės nustatymo tyrimas. Šis tyrimas laikomas labai svarbiu teigiamam ponatinibo naudos ir rizikos santykiui užtikrinti, o jo atlikimas nustatytas kaip rinkodaros leidimo sąlyga.

Rizikos mažinimo priemonės

Iclusig preparato informaciniai dokumentai buvo peržiūrėti ir į juos įtraukta ši informacija:

- atnaujintos rekomendacijos įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę ir prireikus apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus;
- gydytojams informuoti apie šiuo metu turimus dozės mažinimo duomenis įtraukti duomenys apie Iclusig saugumą ir veiksmingumą po dozės sumažinimo lėtinės fazės LML sergantiems pacientams, pasiekusiems didįjį citogenetinį atsaką;
- nurodymas nutraukti gydymą, jeigu hematologinis atsakas nepasireiškė per tris mėnesius;
- papildomi įspėjimai dėl hipertenzijos, širdies nepakankamumo ir kraujavimo rizikos vartojant kraują skystinančius preparatus;
- atnaujinta informacija apie nepageidaujamus reiškiniai.

PRAC reikalavo taikyti papildomas rizikos mažinimo priemones. Rinkodaros leidimo turėtojas privalo atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams pateikti šviečiamąją medžiagą, atkreipiant dėmesį į svarbius medicininės rizikos veiksnius, kuriems esant rekomenduojama atlikti paciento stebėseną arba koreguoti dozę, nepageidaujimų reiškinį valdymo, vykdomo atliekant paciento stebėseną ir keičiant dozę arba nutraukiant gydymą, nurodymus ir turimus duomenis apie dozės ir kraujagyslių okliuzijos reiškinį rizikos tarpusavio ryšį.

Bendra išvada

Remdamasis visais per procedūrą įvertintais duomenimis ir Mokslinės patiriamosios grupės onkologijos klausimais rekomendacijomis, PRAC padarė išvadą, kad, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir taikant rizikos mažinimo priemones bei vykdam sutartą papildomą farmakologinio budrumo veiklą, Iclusig naudos ir rizikos santykis išlieka palankus.

Rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvaustė Iclusig (ponatinibą) per Europos Komisijos pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį inicijuotą procedūrą;
- PRAC peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus Iclusig saugumo ir veiksmingumo duomenis, taip pat Mokslinės patiriamosios grupės onkologijos klausimais pareikštas nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į didelę su Iclusig vartojimu siejamą kraujagyslių okliuzijos reiškinį riziką, kuri gali būti susijusi su doze.
- PRAC taip pat apsvaustė šiuo metu turimus duomenis apie dozės ir veiksmingumo bei dozės ir toksiškumo tarpusavio ryšį ir padarė išvadą, jog šių duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti oficialią rekomendaciją pacientams, kurie nepatyrė toksinio poveikio, dozės mažinimą taikyti kaip rizikos mažinimo priemonę. Vis dėlto komitetas pritarė, kad šiuos duomenis svarbu įtraukti į preparato informacinius dokumentus;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį, jog, nors lėtinės fazės LML stebėjimo duomenų yra nedaug, jie rodo, kad pacientų, kuriems sumažinta dozė, atsakas į gydymą išlieka stabilus, todėl manyta, jog svarbu gauti papildomų duomenų apie dozės ir veiksmingumo tarpusavio ryšį, kad ateityje sprendimai dėl rizikos mažinimo priemonių taikymo galbūt būtų priimami remiantis gauta informacija,

PRAC mano, kad, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir taikant rizikos mažinimo priemones bei vykdam sutartą papildomą farmakologinio budrumo veiklą, Iclusig naudos ir rizikos santykis išlieka palankus.

Taigi PRAC rekomendavo keisti Iclusig rinkodaros leidimo sąlygas.

PRAC taip pat rekomendavo su pacientais, sergančiais lėtinės fazės LML, atlikti optimalios dozės nustatymo tyrimą, kad būtų nustatyta optimali pradinė Iclusig dozė ir apibūdintas Iclusig saugumas ir veiksmingumas po dozės sumažinimo pasiekus didį citogenetinį atsaką.

CHMP nuomonė

Apsvaustę PRAC rekomendaciją, CHMP sutinka su bendromis PRAC mokslinėmis išvadomis ir mano, kad Iclusig rinkodaros leidimo sąlygos turėtų būti pakeistos.