

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Informazzjoni ta' sfond

Ponatinib huwa inibitur tat-tirozina kinazi (TKI), maħsub bil-għan li jinibixxi l-attività ta' kinazi ta' BCR-ABL nattiv, u l-varjanti tal-mutanti kollha, inkluż l-'għassies' T315I.

Il-Kummissjoni Ewropea tat Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-1 ta' Lulju 2014 għall-indikazzjonijiet li ġejjin fil-pazjenti adulti:

- lewkimja majelojde kronika (CML) f'fażi kronika, fażi aċċellerata, jew fażi blast li huma reżistenti għal dasatinib jew nilotinib; li huma intolleranti għal dasatinib jew nilotinib u li għalihom kura sussegwenti b'imatinib mhijiex klinikament xierqa; jew li għandhom il-mutazzjoni T315I u
- lewkimja limfoblastika akuta pożittiva għall-kromożoma ta' Philadelphia (Ph+ ALL) li huma reżistenti għal dasatinib; li huma intolleranti għal dasatinib u li għalihom, kura sussegwenti b'imatinib mhijiex klinikament xierqa; jew li għandhom il-mutazzjoni T315I.

F'Ottubru 2013, l-EMA ġiet infurmata li r-rata ta' avvenimenti okklużivi vaskulari kienet ogħla milli osservat fil-provi kliniċi li appoġġjaw l-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Ġiet sottomessa varjazzjoni tat-tip II u ddaħħlu fis-seħħ miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju bħal aġġornamenti fl-informazzjoni dwar il-prodotti. Madankollu, kien hemm numru ta' kwistjonijiet pendenti li ma setgħux jiġu riżolti matul il-proċedura ta' varjazzjoni mħaffa u li kienu jeħtieġu reviżjoni ulterjuri tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' lclusig. Dawn kienu jinkludu aktar konsiderazzjoni tal-profil PK-PD ta' ponatinib sabiex jiġi ddeterminat l-aħjar dożaġġ fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti u l-indikazzjonijiet kollha (inkluż ir-rakkomandazzjonijiet għad-doża inizjali u t-tnaqqis fid-doża), il-valutazzjoni ulterjuri tan-natura, is-severità u l-frekwenza tal-avvenimenti avversi okklużivi vaskulari li f'arġu mill-kura (u l-konsegwenzi possibbli), u l-insuffiċjenza tal-qalb, l-esplorazzjoni tal-mekkaniżmi potenzjali ta' azzjoni li jwasslu għal avvenimenti okklużivi vaskulari u l-konsiderazzjoni tal-possibbiltajiet għal aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Għalhekk, fis-27 ta' Novembru 2013, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Diskussjoni xjentifika

Kwistjonijiet li mhumix kliniċi

Bħala parti mill-valutazzjoni tal-kawżi potenzjali li jistgħu jwasslu għal zieda fl-okkorrenza ta' avvenimenti okklużivi vaskulari f'pazjenti kkurati b'ponatinib, ġew diskussi mekkaniżmi molekulari bbażati fuq effetti fil-mira u mhux fil-mira. Jeżistu għadd ta' mekkaniżmi molekulari plawżibbli li jistgħu jikkontribwixxu għal avvenimenti okklużivi vaskulari. Sejrin jitwettqu studji mhux kliniċi ulterjuri bil-għan li jiġu kkaratterizzati aktar il-mekkaniżmi potenzjali għal avvenimenti okklużivi vaskulari b'kura b'ponatinib.

Kwistjonijiet kliniċi

Il-profil tas-sigurtà globali għal ponatinib huwa ġeneralment konsistenti ma' dak ikkunsidrat fi żmien l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, biż-zieda importanti tar-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari. Total ta' 81 (18%) pazjent fl-istudju tal-fażi 2 (n=449) esperjenzaw avvenimenti okklużivi vaskulari serji u b'mod globali, total ta' 101 pazjent (23%) esperjenzaw avvenimenti okklużivi vaskulari (serji u mhux serji). L-inciżenza ta' avvenimenti trombotiċi arterjali (għal kull 100 sena ta' pazjent) jibqa' relattivament kostanti.

Fid-dawl tar-riskju għoli għal avvenimenti okklużivi vaskulari, il-PRAC ikkunsidra li fl-informazzjoni dwar il-prodott għandu jiġi ċċarat li ponatinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jirrispondux għall-kura (l-ebda rispons ematoloġiku sa 3 xhur).

Seħħew avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb serji f'total ta' 23 pazjent (5.1%). Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' insuffiċjenza tal-qalb seħħew f'pazjenti f'riskju magħruf għal mard sottostanti, fatturi ta' riskju kardjovaskulari u kura preċedenti b'medikazzjonijiet kardjotossiċi li jinkludu TKIs oħra. Hemm ukoll assoċjazzjoni bejn avvenimenti okklużivi vaskulari u riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb bħala avveniment sekondarju. Għalhekk huwa xieraq li jissahħu r-rakkomandazzjonijiet eżistenti għall-istat kardjovaskulari tal-pazjent li għandu jiġi vvalutat qabel il-bidu tal-kura.

Ir-rwol possibbli ta' mediċini anti-plejtlits, anti-koagulanti, jew li jnaqqsu l-lipidi fit-tnaqqis tar-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari jibqa' incert. Għalhekk, ma tista' tinħareġ ebda rakkomandazzjoni formali rigward l-użu konkometanti ta' dawn is-sustanzi u għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji potenzjali ta' emorragija b'sustanzi anti-plejtlits u anti-koagulanti f'pazjenti kkurati b'ponatinib.

Ir-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari x'aktarx ikun relatat mad-doża u għalhekk huwa mistenni li tnaqqis fid-doża jnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari. Il-PRAC ikkunsidra jekk kinitx xierqa rakkomandazzjoni għal tnaqqis fid-doża (fin-nuqqas ta' avveniment avvers) f'pazjenti b'CPML f'fażi kronika li kisbu rispons ċitoġeniku kbir. Id-dejta tal-effikaċja fir-rigward tat-tnaqqis fid-doża tindika li l-pazjenti li tnaqqis ilhom id-doża żammew ir-rispons (MCyR u MMR) għad-durata tas-segwitu disponibbli attwalment. Dan iqajjem id-dubju jekk jistgħux jintlaħqu eżiti simili f'termini ta' effikaċja b'doži (ta' bidu u/jew ta' manteniment) aktar baxxi, li huma mistennija li jnaqqsu r-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari. Madankollu, din id-dejta tinkludi numru relattivament żgħir ta' pazjenti, li ħafna minnhom tnaqqis ilhom id-doża minħabba avvenimenti avversi, u ż-żmien ta' segwitu huwa limitat. Għalhekk mhuwiex ċar jekk iż-żamma tar-rispons osservat f'dan il-grupp partikolari ta' pazjenti jistax jiġi ġġeneralizzat għall-popolazzjoni CP-CML. Filwaqt li din id-dejta tista' tkun utli għat-tobba li jkunu qegħdin jikkunsidraw tnaqqis fid-doża, bħalissa ma titqiesx suffiċjenti li tiġi adottata rakkomandazzjoni formali għal tnaqqis fid-doża f'pazjenti li ma esperjenzawx avveniment avvers. It-twettiq ta' studji oħrajn bil-għan li tiġi ċċarata r-relazzjoni bejn id-doża u l-effikaċja ta' ponatinib huwa kkunsidrat essenzjali biex ikun jista' jiġi esplorat it-tnaqqis fid-doża fil-kuntest tal-minimizzazzjoni tar-riskju, li jista' finalment iwassal biex jittejjeb il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott. Sejjer jitwettaq studju b'doża varjata f'pazjenti b'CP-CML sabiex tiġi ddeterminata d-doża ta' bidu ottimali ta' Iclusig u jiġu kkaratterizzati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig wara tnaqqis fid-doża wara li jkunu kisbu MCyR. Dan l-istudju huwa kkunsidrat essenzjali għall-benefiċċju u r-riskju ta' ponatinib u ġie impost bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju

L-Infurmazzjoni dwar il-Prodott għal Iclusig giet riveduta biex tinkludi dan li ġej:

- Rakkomandazzjonijiet aġġornati biex jiġi vvalutat l-istat kardjovaskulari u jiġu kkunsidrati kuri alternattivi fejn ikun xieraq.
- Inkluzjoni tad-dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja wara tnaqqis fid-doża f'pazjenti CP-CML li jkunu kisbu MCyR biex it-tobba jiġu infurmati dwar id-dejta disponibbli attwalment dwar it-tnaqqis fid-doża.
- Twaqqif tal-kura jekk ma jseħx rispons ematoloġiku fi żmien 3 xhur.
- Twissijiet addizzjonali dwar pressjoni għolja, insuffiċjenza tal-qalb u riskju ta' fsada b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni.
- Informazzjoni aġġornata dwar ir-reazzjonijiet avversi.

II-PRAC kien jeħtieg attività addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju. L-MAH għandu jipprovdli lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti b'materjal edukattiv li jenfasizza r-riskji mediċi importanti għal liema huma rakkomandati l-monitoraġġ u/jew l-aġġustament fid-doża, l-istruzzjonijiet dwar il-ġestjoni ta' avvenimenti avversi bbażati fuq il-monitoraġġ u l-modifikazzjonijiet tad-doża jew l-irtirar tal-kura u d-dejta disponibbli dwar ir-relazzjoni bejn id-doża u r-riskju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari.

Konkluzjoni ġenerali

Abbażi tat-totalità tad-dejta vvalutata matul il-proċedura u abbażi tal-parir mill-Grupp Konsulattiv Xjentifiku għall-onkoloġija, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Iclusig jibqa' wieħed favorevoli, meta wieħed iqis l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u soġġett għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza maqbula.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni

Billi

- II-PRAC qies Iclusig (ponatinib) fil-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, li nbdiel mill-Kummissjoni Ewropea.
- II-PRAC irveda d-dejta kollha pprezentata mill-MAH dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig, kif ukoll il-fehmiet imfissra mill-grupp konsultattiv xjentifiku dwar l-onkoloġija.
- II-PRAC ħa nota tar-riskju serju ta' avvenimenti okklużivi vaskulari assoċjati ma' Iclusig, li x'aktarx ikun relatat mad-doża.
- II-PRAC ikkunsidra wkoll id-dejta disponibbli attwalment dwar ir-relazzjoni bejn l-effikaċja tad-doża u t-tossiċità tad-doża, u kkonkluda li kienet limitata wisq biex tippermetti rakkomandazzjoni formali għal tnaqqis fid-doża bħala miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju f'pazjenti li ma esperjenzawx tossiċità. Madankollu, il-Kummissjoni qabliet li huwa importanti li din id-dejta tiġi riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott.
- II-PRAC innota wkoll li, għalkemm limitata, id-dejta f'CML f'fażi kronika hija indikattiva ta' żamma ta' rispons f'pazjenti li titnaqqsilhom id-doża u għalhekk kien ikkunsidrat importanti li tiġi ġġenerata dejta oħra dwar ir-relazzjoni bejn id-doża u l-effikaċja biex jiġu potenzjalment informati l-miżuri futuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

II-PRAC huwa għalhekk tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Iclusig jibqa' wieħed favorevoli, meta wieħed iqis l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u soġġett għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza maqbula.

Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Iclusig.

II-PRAC irrakkomanda wkoll li għandu jitwettaq studju b'doża varjata f'pazjenti b'CP-CML sabiex tiġi ddeterminata d-doża tal-bidu ottimali ta' Iclusig u jiġu kkaratterizzati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig wara tnaqqis fid-doża wara li jkunu kisbu rispons ċitogeniku kbir.

Opinjoni tas-CHMP

Is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali magħmula mill-PRAC u huwa tal-opinjoni li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Iclusig għandha tiġi varjata.