

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Informații generale

Ponatinib este un inhibitor al tirozin kinazei (TKI), proiectat în scopul inhibării activității de kinază a BCR-ABL native și a tuturor variantelor mutante, inclusiv a „genei portar” T315I.

Autorizația de introducere pe piață a fost acordată de Comisia Europeană la 1 iulie 2013 pentru următoarele indicații la pacienții adulți:

- leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I și
- leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

În octombrie 2013, EMA a fost informată că rata evenimentelor vasculare ocluzive a fost mai mare decât cea observată în studiile clinice care au susținut autorizarea inițială de introducere pe piață. A fost prezentată o modificare de tip II și au fost luate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi actualizări ale informațiilor referitoare la produs. Totuși, a existat o serie de aspecte nerezolvate care nu au putut fi rezolvate în cadrul procedurii accelerate de modificare și care au necesitat o evaluare suplimentară a raportului beneficiu-risc pentru Iclusig. Acestea au inclus analiza suplimentară a profilului farmacocinetic/farmacodinamic al ponatinibului pentru a se stabili doza optimă la toate grupele de pacienți și pentru toate indicațiile (inclusiv recomandări pentru doza inițială și reduceri ale dozei), evaluarea suplimentară a naturii, severității și frecvenței tuturor evenimentelor adverse vasculare ocluzive iatrogene (și sechelele posibile) și de insuficiență cardiacă, explorarea mecanismelor de acțiune potențiale care duc la evenimente vasculare ocluzive și analiza posibilităților adoptării unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. Prin urmare, Comisia Europeană a inițiat, la 27 noiembrie 2013, o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Dezbatere științifică

Aspecte non-clinice

În cadrul evaluării cauzelor potențiale care pot duce la creșterea incidenței evenimentelor vasculare ocluzive la pacienții tratați cu ponatinib, au fost discutate mecanismele moleculare bazate pe efectele specifice și nespecifice. Există o serie de mecanisme moleculare plauzibile care pot favoriza evenimentele vasculare ocluzive. Vor fi realizate studii non-clinice suplimentare pentru a caracteriza într-o măsură mai mare mecanismele potențiale pentru evenimentele vasculare ocluzive asociate tratamentului cu ponatinib.

Aspecte clinice

În linii mari, profilul general de siguranță pentru ponatinib este în concordanță cu cel avut în vedere la momentul autorizării pentru introducerea pe piață, cu creșterea notabilă a riscului de evenimente vasculare ocluzive. Un număr total de 81 de pacienți (18 %) din studiul de fază 2 (n=449) au prezentat evenimente vasculare ocluzive grave și, în ansamblu, un număr total de 101 pacienți (23 %) au prezentat evenimente vasculare ocluzive (grave și non-grave). Incidența evenimentelor trombotice arteriale (la 100 pacienți-ani) s-a menținut relativ constantă.

Având în vedere riscul crescut de evenimente vasculare ocluzive, PRAC a considerat că trebuie clar menționat în informațiile referitoare la produs faptul că administrarea ponatinibului trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund la tratament (lipsa răspunsului hematologic în decurs de 3 luni).

La un număr total de 23 de pacienți (5,1 %) au survenit evenimente grave de insuficiență cardiacă. Majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă au apărut la pacienți cu risc cunoscut datorat bolii subiacente, factorilor de risc cardiovascular și tratamentului anterior cu medicamente cardiotoxice, inclusiv cu alte TKI. De asemenea, există o asociere între evenimentele vasculare ocluzive și riscul de insuficiență cardiacă ca eveniment secundar. Prin urmare, se consideră adecvat să fie întărite recomandările existente privind evaluarea stării cardiovasculare a pacientului înainte de inițierea tratamentului.

Rolul posibil al medicamentelor antiplachetare, anticoagulante sau hipolipemiante în reducerea riscului de evenimente vasculare ocluzive rămâne incert. Prin urmare, nu poate fi formulată nicio recomandare oficială cu privire la utilizarea concomitentă a acestor medicamente și trebuie să se țină cont de riscurile potențiale de hemoragie în asociere cu medicamentele antiplachetare și anticoagulante la pacienții tratați cu ponatinib.

Este posibil ca riscul de evenimente vasculare ocluzive să fie dependent de doză și, prin urmare, ar fi de așteptat ca o reducere a dozei să scadă riscul de evenimente vasculare ocluzive. PRAC a analizat dacă este adecvată o recomandare de reducere a dozei (în lipsa unui eveniment advers) la pacienții cu LMC în faza cronică care au obținut un răspuns citogenetic major. Datele de eficacitate în legătură cu reducerea dozei indică faptul că pacienții cărora li s-a redus doza au menținut răspunsul (RCiM și RMM) pe durata urmăririi disponibile în prezent. Aceasta ridică întrebarea dacă s-ar putea obține rezultate similare din punctul de vedere al eficacității cu doze mai mici (inițiale și/sau de întreținere), despre care se preconizează că vor reduce riscul de evenimente vasculare ocluzive. Totuși, aceste date includ un număr relativ scăzut de pacienți, la majoritatea doza fiind redusă din cauza evenimentelor adverse, iar perioada de urmărire este limitată. Prin urmare, nu este clar dacă menținerea răspunsului observată la acest grup specific de pacienți poate fi generalizată la populația LMC-FC. Cu toate că aceste date pot fi utile pentru medicii care au în vedere reducerea dozei, în prezent acestea sunt considerate insuficiente pentru a adopta o recomandare oficială pentru reducerea dozei la pacienții care nu au prezentat un eveniment advers. Realizarea unor studii suplimentare în scopul clarificării relației doză-eficacitate pentru ponatinib se consideră a fi esențială pentru a permite explorarea reducerii dozei în contextul reducerii la minimum a riscurilor, ceea ce ar putea duce în cele din urmă la îmbunătățirea raportului beneficiu-risc pentru produs. Se va realiza un studiu privind intervalul de doze la pacienții cu LMC-FC în scopul determinării dozei inițiale optime de Iclusig și a caracterizării siguranței și eficacității Iclusig în urma reducerii dozelor după obținerea RCiM. Acest studiu se consideră a fi esențial pentru raportul beneficiu-risc al ponatinibului și a fost impus drept condiție pentru autorizarea introducerii pe piață.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Informațiile referitoare la produs pentru Iclusig au fost revizuite pentru a include următoarele:

- recomandări actualizate pentru evaluarea stării cardiovasculare și luarea în considerare a unor tratamente alternative, după caz;
- includerea datelor de siguranță și eficacitate ca urmare a reducerii dozei la pacienții cu LCM-FC care au obținut RCiM pentru a informa medicii în legătură cu datele privind reducerea dozei disponibile în prezent;
- întreruperea tratamentului în cazul în care răspunsul hematologic nu s-a obținut în decurs de 3 luni;

- avertismente suplimentare privind hipertensiunea, insuficiența cardiacă și riscul de hemoragie asociate cu medicamentele anticoagulante;
- informații actualizate privind reacțiile adverse.

PRAC a solicitat o activitate suplimentară de reducere la minimum a riscurilor. Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să furnizeze personalului medico-sanitar relevant materiale educaționale care să evidențieze riscurile medicale importante pentru care se recomandă monitorizarea și/sau ajustarea dozei, instrucțiunile privind gestionarea evenimentelor adverse pe baza monitorizării și a modificărilor de doză sau a întreruperii tratamentului și datele disponibile privind relația dintre doză și riscul de evenimente vasculare ocluzive.

Concluzie generală

Pe baza tuturor datelor evaluate în cursul procedurii și a recomandării grupului consultativ științific în domeniul oncologiei, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Iclusig rămâne favorabil ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și sub rezerva măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și a activităților suplimentare de farmacovigilență convenite.

Motivele recomandării

Întrucât

- PRAC a analizat Iclusig (ponatinib) în cadrul procedurii inițiate de Comisia Europeană, în temeiul articolului 20 al Regulamentului (CE) nr. 726/2004;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață privind siguranța și eficacitatea Iclusig, precum și opiniile exprimate de grupul consultativ științific în domeniul oncologiei;
- PRAC a luat notă de riscul grav de evenimente vasculare ocluzive asociate cu Iclusig, care este probabil dependent de doză;
- de asemenea, PRAC a analizat datele disponibile în prezent privind relația doză-eficacitate și doză-toxicitate și a concluzionat că acestea sunt prea limitate pentru a permite formularea unei recomandări oficiale pentru reducerea dozei drept măsură de reducere la minimum a riscurilor la pacienții care nu au prezentat toxicitate. Cu toate acestea, comitetul a fost de acord că este important ca aceste date să fie reflectate în informațiile referitoare la produs;
- de asemenea, PRAC a remarcat că datele privind LMC în fază cronică, deși limitate, indică menținerea răspunsului la pacienții cărora li s-a redus doza și, prin urmare, s-a considerat a fi importantă obținerea de date suplimentare privind relația doză-eficacitate care să poată fi folosite pentru măsurile viitoare de reducere la minimum a riscurilor.

Prin urmare, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru Iclusig rămâne favorabil ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și sub rezerva măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și a activităților suplimentare de farmacovigilență convenite.

În concluzie, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață pentru Iclusig.

De asemenea, PRAC a recomandat realizarea unui studiu privind intervalul de doze la pacienții cu LMC-FC în scopul determinării dozei inițiale optime de Iclusig și a caracterizării siguranței și eficacității Iclusig în urma reducerii dozelor după obținerea unui răspuns citogenetic major.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile științifice generale ale PRAC și consideră că autorizația de introducere pe piață pentru Iclusig trebuie modificată.