

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Información general

Ponatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) creado para inhibir la actividad de la cinasa BCR-ABL nativa y de todas las variantes mutantes, incluida la mutación «guardiana» T315I.

La Comisión Europea concedió la autorización de comercialización el 1 de julio de 2013 para las siguientes indicaciones en pacientes adultos:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica con resistencia a dasatinib o nilotinib; con intolerancia a dasatinib o nilotinib y en los que no sea clínicamente adecuado el tratamiento subsiguiente con imatinib o que presenten la mutación T315I, y
- leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) con resistencia a dasatinib; con intolerancia a dasatinib y en los que no sea clínicamente adecuado el tratamiento subsiguiente con imatinib o que presenten la mutación T315I.

En octubre de 2013, se comunicó a la EMA que la tasa de episodios vasculares oclusivos era más elevada de lo observado en los ensayos clínicos que respaldaban la autorización de comercialización inicial. Se presentó una variación de tipo II y se aplicaron medidas adicionales de minimización del riesgo tales como la actualización de la información sobre el producto. Sin embargo, quedaban algunas cuestiones importantes sin resolver en el procedimiento de modificación acelerado y se requería una revisión más profunda de la relación beneficio/riesgo de Iclusig. Entre otras cosas, un análisis más profundo del perfil FC-FD de ponatinib para determinar la posología óptima en todas las poblaciones de pacientes y en todas las indicaciones (incluidas las recomendaciones para la dosis inicial y las reducciones de la dosis), una evaluación más exhaustiva de la naturaleza, intensidad y frecuencia de todos los acontecimientos vasculares oclusivos adversos durante el tratamiento (y posibles secuelas) y la insuficiencia cardíaca, la exploración de los posibles mecanismos de acción que inducen los episodios vasculares oclusivos y el análisis de posibles medidas adicionales de minimización del riesgo. Por consiguiente, la Comisión Europea inició un procedimiento conforme al Artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 el 27 de noviembre de 2013.

Debate científico

Aspectos no clínicos

Como parte de la evaluación de las posibles causas que pueden provocar un aumento de la incidencia de episodios vasculares oclusivos en los pacientes tratados con ponatinib, se debatieron los mecanismos moleculares basados en los efectos terapéuticos y colaterales. Hay distintos mecanismos moleculares posibles que podrían contribuir a los episodios vasculares oclusivos. Se realizarán otros estudios no clínicos para intentar desentrañar los posibles mecanismos desencadenantes de los episodios vasculares oclusivos en el tratamiento con ponatinib.

Aspectos clínicos

El perfil de seguridad global con ponatinib coincide, por lo general, con el que se consideró en el momento de la autorización de comercialización, con el añadido destacado del riesgo de episodios vasculares oclusivos. En total, 81 (18 %) pacientes del estudio en fase 2 (n = 449) sufrieron episodios vasculares oclusivos graves y, globalmente, 101 pacientes (23 %) en total sufrieron episodios vasculares oclusivos (graves y no graves). La incidencia de episodios trombóticos arteriales (por 100 pacientes-años) permanece relativamente constante.

En vista del alto riesgo de episodios vasculares oclusivos, el PRAC consideró que se debía aclarar en la información sobre el producto que el tratamiento con ponatinib debe interrumpirse en pacientes que no responden al tratamiento (sin respuesta hematológica durante 3 meses).

Sufrieron episodios de insuficiencia cardíaca 23 pacientes (5,1 %) en total. La mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca se produjeron en pacientes de riesgo debido a enfermedad subyacente, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento previo con medicamentos cardiotoxicos, incluidos otros TKI. También existe una relación entre los episodios vasculares oclusivos y el riesgo de una insuficiencia cardíaca como episodio secundario. Por tanto, es adecuado reforzar las recomendaciones actuales en relación con la evaluación del estado cardiovascular del paciente antes de comenzar el tratamiento.

Todavía no se conoce con exactitud el posible papel de los fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o hipolipidemiantes en la reducción del riesgo de episodios vasculares oclusivos. Por tanto, no se pueden establecer recomendaciones formales respecto al uso concomitante de estos agentes y deben tenerse en cuenta los posibles riesgos de hemorragias con el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en los pacientes tratados con ponatinib.

Es posible que el riesgo de episodios vasculares oclusivos esté relacionado con la dosis y, por consiguiente, una reducción de la dosis podría reducir el riesgo de tales episodios. El PRAC analizó si era apropiado recomendar una reducción de la dosis (en ausencia de un efecto adverso) en pacientes con LMC en fase crónica que han alcanzado una respuesta citogenética mayor. Los datos de eficacia en relación con la reducción de la dosis indican que los pacientes a los que se les redujo la dosis mantuvieron la respuesta (RCM y RMM) durante el periodo de seguimiento disponible actualmente, lo cual plantea la cuestión de si podrían obtenerse resultados similares en términos de eficacia con dosis más bajas (de inicio y/o de mantenimiento), las cuales se espera que reduzcan el riesgo de episodios vasculares oclusivos. Sin embargo, estos datos se refieren a un número relativamente pequeño de pacientes, a la mayoría de los cuales se les redujo la dosis debido a acontecimientos adversos, y a periodos de seguimiento limitados. Por tanto, no está claro si el mantenimiento de la respuesta observado en este grupo particular de pacientes puede generalizarse a la población con LMC-FC. Aunque estos datos pueden ser útiles para los médicos que estén planteándose una reducción de la dosis, actualmente se consideran insuficientes para adoptar una recomendación formal de reducción de la dosis en pacientes que no han sufrido acontecimientos adversos. Se considera clave la realización de más estudios para aclarar la relación dosis/eficacia de ponatinib, a fin de poder explorar la reducción de la dosis en el contexto de la minimización del riesgo, lo cual podría finalmente mejorar la relación beneficio/riesgo del producto. Se llevará a cabo un estudio de intervalo de dosis en pacientes con LMC-FC, a fin de determinar la dosis inicial óptima de Iclusig y caracterizar la seguridad y eficacia del fármaco tras las reducciones de la dosis una vez alcanzada una RCM. Este estudio se considera clave para determinar la relación beneficio/riesgo de ponatinib, y se ha impuesto como una condición para la autorización de comercialización.

Medidas de minimización de riesgos

La información sobre el producto de Iclusig se revisó para incluir lo siguiente:

- Recomendaciones actualizadas para evaluar el estado cardiovascular y tomar en consideración tratamientos alternativos, cuando sea necesario.
- Inclusión de datos sobre seguridad y eficacia tras la reducción de la dosis en pacientes con LMC-FC que hayan alcanzado una RCM para facilitar a los médicos los datos actualmente disponibles sobre reducción de la dosis.
- Suspensión del tratamiento si no se obtiene respuesta hematológica en 3 meses.

- Advertencias adicionales sobre hipertensión, insuficiencia cardíaca y riesgo de hemorragias con agentes anticoagulantes.
- Información actualizada sobre reacciones adversas.

El PRAC solicitó una actividad adicional de minimización del riesgo. El TAC facilitará a los profesionales sanitarios pertinentes material formativo que destaque los principales riesgos médicos para los cuales se recomienda un control y/o el ajuste de la dosis, las instrucciones sobre el tratamiento de los acontecimientos adversos basado en el control y las modificaciones de la dosis o la suspensión del tratamiento, y los datos disponibles sobre la relación entre dosis y riesgo de episodios vasculares oclusivos.

Conclusiones generales

Sobre la base de todos los datos evaluados durante el procedimiento y contando con la opinión del grupo de asesoramiento científico para oncología, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de Iclusig continúa siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios en la información sobre el producto y sujeta a la adopción de medidas de minimización del riesgo y a actividades adicionales de farmacovigilancia.

Motivos para la recomendación

Considerando que

- El PRAC ha evaluado Iclusig (ponatinib) según el procedimiento establecido en el artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004, iniciado por la Comisión Europea.
- El PRAC ha revisado todos los datos presentados por el TAC sobre la seguridad y eficacia de Iclusig, así como las opiniones del grupo de asesoramiento científico en oncología.
- El PRAC ha tenido en cuenta el riesgo grave de episodios vasculares oclusivos asociado a Iclusig, que probablemente esté relacionado con la dosis.
- El PRAC ha tomado en consideración los datos actualmente disponibles sobre la relación dosis/eficacia y dosis/toxicidad y ha llegado a la conclusión de que eran demasiado limitados como para permitir una recomendación formal de reducción de la dosis como medida de minimización del riesgo en pacientes que no han experimentado toxicidad. No obstante, el Comité está de acuerdo en que es importante reflejar estos datos en la información sobre el producto.
- El PRAC ha observado también que, aunque limitados, los datos sobre la LMC-FC son indicativos de un mantenimiento de la respuesta en pacientes a los que se ha reducido la dosis y, por tanto, consideró importante obtener más datos sobre la relación dosis/eficacia para posibles medidas futuras de minimización del riesgo.

El PRAC, por tanto, considera que la relación beneficio/riesgo de Iclusig continúa siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios en la información sobre el producto y sujeta a la adopción de medidas de minimización del riesgo y a actividades complementarias de farmacovigilancia.

El PRAC, en consecuencia, ha recomendado la modificación de los términos de la autorización de comercialización para Iclusig.

El PRAC también ha recomendado llevar a cabo un estudio de intervalo de dosis en pacientes con LMC-FC, a fin de determinar la dosis inicial óptima de Iclusig y caracterizar la seguridad y eficacia del fármaco tras las reducciones de la dosis una vez alcanzada una respuesta citogenética mayor.

Dictamen del CHMP

El CHMP, tras tener en cuenta la recomendación del PRAC, coincide con las conclusiones científicas generales del PRAC y considera que la autorización de comercialización de Iclusig debe modificarse.