

Príloha IV

Vedecké závery

Vedecké závery

Základné informácie

Ponatinib je inhibítor tyrozínkinázy (TKI) vytvorený za účelom inhibovania kinázovej aktivity prirodzeného BCR-ABL a všetkých variantov mutantu vrátane tzv. strážcu T315I.

Povolenie na uvedenie na trh vydala Európska komisia 1. júla 2013 pre tieto indikácie u dospelých pacientov:

- chronická myeloidná leukémia (CML) v chronickej fáze, akcelerovanej fáze alebo blastovej fáze, ktorí sú rezistentní voči dasatinibu alebo nilotinibu; ktorí netolerujú dasatinib alebo nilotinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná; alebo ktorí majú mutáciu T315I, a
- akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL), ktorí sú rezistentní voči dasatinibu; ktorí netolerujú dasatinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná; alebo ktorí majú mutáciu T315I.

Agentúra EMA bola v októbri 2013 informovaná, že miera veno-okluzívnych udalostí je vyššia ako miera pozorovaná v klinických skúšaní, na základe ktorých sa podporilo pôvodné povolenie na uvedenie na trh. Bola predložená žiadosť o zmenu typu II a boli zavedené ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, napríklad aktualizácie v informáciách o výrobku. Niektoré otázky, ktoré sa nemohli vyriešiť v rámci urýchleného postupu v súvislosti so zmenou a ktoré vyžadovali ďalšie preskúmanie pomeru prínosu a rizika lieku Iclusig, však ostali nevyriešené. K týmto otázkam patrilo ďalšie posúdenie PK-PD profilu ponatinibu na stanovenie optimálneho dávkovania vo všetkých populáciách pacientov a indikáciách (vrátane odporúčaní pre úvodnú dávku a zníženie dávky), ďalšie posúdenie povahy, závažnosti a frekvencie všetkých veno-okluzívnych nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (a možných následkov) a zlyhávania srdca, preskúmanie potenciálnych mechanizmov účinku, ktoré vedú k veno-okluzívnym udalostiam a zváženie možnosti ďalších opatrení na minimalizáciu rizika. Európska komisia preto 27. novembra 2013 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Vedecká diskusia

Neklinické otázky

V rámci posudzovania potenciálnych príčin, ktoré môžu viesť k zvýšenému výskytu veno-okluzívnych udalostí u pacientov liečených ponatinibom, sa diskutovalo o molekulárnych mechanizmoch na základe účinkov, ktoré sú alebo nie sú zamerané na cieľ. Existuje niekoľko pravdepodobných molekulárnych mechanizmov, ktoré môžu prispievať k veno-okluzívnym udalostiam. Uskutočnia sa ďalšie neklinické štúdie s cieľom lepšie charakterizovať potenciálne mechanizmy veno-okluzívnych udalostí pri liečbe ponatinibom.

Klinické otázky

Celkový bezpečnostný profil ponatinibu je spravidla konzistentný s profilom, ktorý sa posudzoval v čase povolenia na uvedenie na trh, pričom bolo pridané významné riziko veno-okluzívnych udalostí. Závažné veno-okluzívne udalosti sa pozorovali celkovo u 81 (18 %) pacientov v štúdií fázy 2 (n=449) a veno-okluzívne udalosti (závažné a nezávažné) sa pozorovali celkovo u 101 pacientov (23 %). Výskyt arteriálnych trombotických udalostí (na 100 pacientov-rokov) ostáva pomerne konštantný.

Vzhľadom na vysoké riziko veno-okluzívnych udalostí výbor PRAC usúdil, že v informáciách o výrobku je potrebné vysvetliť, že ponatinib sa má prestať používať u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu (nedosiahli hematologickú odpoveď do 3 mesiacov).

Závažné udalosti zlyhávania srdca sa vyskytli celkovo u 23 pacientov (5,1 %). Väčšina prípadov zlyhávania srdca sa vyskytla u pacientov so známym rizikom vyplývajúcim zo základného ochorenia, s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými liekmi vrátane iných TKI. Pozoruje sa tiež súvislosť medzi veno-okluzívnymi udalosťami a rizikom zlyhávania srdca ako sekundárnej udalosti. Preto je vhodné posilniť existujúce odporúčania pre kardiovaskulárny stav pacienta, ktorý bude posúdený pred začatím liečby.

Možná úloha liekov proti zhlukovaniu krvných doštičiek, proti zrážaniu krvi alebo na zníženie hladiny lipidov pri znížení rizika veno-okluzívnych udalostí stále nie je jasná. Preto nemôže byť poskytnuté žiadne formálne odporúčanie ohľadom súbežného používania týchto liekov a musí sa vziať na vedomie potenciálne riziko hemorágie pri použití liekov proti zhlukovaniu krvných doštičiek a proti zrážaniu krvi u pacientov liečených ponatinibom.

Riziko veno-okluzívnych udalostí pravdepodobne závisí od dávky, a preto by sa mohlo očakávať, že znížením dávky sa zníži riziko veno-okluzívnych udalostí. Výbor PRAC zvažoval, či je odporúčanie ohľadom zníženia dávky (v neprítomnosti nežiaducej udalosti) u pacientov s CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli silnú cytogenetickú odpoveď, vhodné. Z údajov o účinnosti v súvislosti so znížením dávky vyplýva, že u pacientov, v prípade ktorých bola znížená dávka, sa zachovala odpoveď (MCyR a MMR) počas doby sledovania, ktorá je v súčasnosti dostupná. To vyvoláva otázku, či by sa podobné výsledky účinnosti mohli dosiahnuť pri nižších (úvodnej a/alebo udržiavacej dávke) dávkach, o ktorých sa predpokladá, že znížia riziko veno-okluzívnych udalostí. Tieto údaje však zahŕňajú pomerne malý počet pacientov, pričom u väčšiny týchto pacientov bola znížená dávka pre nežiaduce udalosti a čas sledovania je obmedzený. Preto nie je jasné, či sa zachovanie odpovede, ktorá sa pozorovala v tejto konkrétnej skupine pacientov, môže zovšeobecniť na populáciu pacientov s CML v chronickej fáze. Aj keď tieto údaje môžu byť prospešné pre lekárov, ktorí zvažujú zníženie dávky, v súčasnosti sa považujú za nedostatočné na prijatie formálneho odporúčania ohľadom zníženia dávky u pacientov, v prípade ktorých sa nevyskytla nežiaduca udalosť. Za kľúčové sa považuje uskutočnenie ďalších štúdií na objasnenie vzťahu dávky a účinnosti ponatinibu, aby sa mohlo preskúmať zníženie dávky v kontexte minimalizácie rizika, čo by napokon mohlo viesť k zlepšeniu pomeru prínosu a rizika lieku. Uskutoční sa štúdia dávkovacieho rozsahu u pacientov s CML v chronickej fáze na stanovenie optimálnej úvodnej dávky lieku Iclusig a na charakterizovanie bezpečnosti a účinnosti lieku Iclusig po znížení dávky po dosiahnutí MCyR. Táto štúdia sa považuje za kľúčovú pre pomer prínosu a rizika ponatinibu a bola stanovená ako podmienka povolenia na uvedenie lieku na trh.

Opatrenia na minimalizáciu rizika

Informácie o výrobku pre liek Iclusig boli revidované tak, aby obsahovali:

- aktualizované odporúčania na stanovenie kardiovaskulárneho stavu a zváženie alternatívnej liečby, ak je to vhodné,
- údaje o bezpečnosti a účinnosti po znížení dávky u pacientov s CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli MCyR, aby boli lekári informovaní o údajoch týkajúcich sa zníženia dávky, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii,
- ukončenie liečby, ak sa hematologická odpoveď nedosiahla do 3 mesiacov,
- ďalšie upozornenia ohľadom hypertenzie, zlyhávania srdca a rizika krvácania pri používaní liekov proti zrážaniu krvi,
- aktualizovanú informáciu o nežiaducich reakciách.

Výbor PRAC požadoval ďalšie činnosti na minimalizáciu rizík. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušným zdravotníckym pracovníkom vzdelávací materiál, v ktorom sa poukazuje na významné zdravotné riziká, v súvislosti s ktorými sa odporúča sledovanie a/alebo úprava dávky, pokyny k manažmentu nežiaducich udalostí na základe sledovania a úpravy dávky alebo vysadenie liečby a dostupné údaje o vzťahu medzi dávkou a rizikom veno-okluzívnych udalostí.

Celkový záver

Na základe celkových údajov, ktoré boli posúdené počas postupu a na základe odporúčania vedeckej poradnej skupiny pre onkológiu výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Iclusig ostáva priaznivý, pričom je potrebné vziať do úvahy zmeny v informáciách o výrobku s podmienkou opatrení na minimalizáciu rizika a ďalších schválených činností v rámci dohľadu nad liekmi.

Odôvodnenie odporúčania

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup pre liek Iclusig (ponatinib) podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004, ktorý iniciovala Európska komisia,
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje o bezpečnosti a účinnosti lieku Iclusig, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj názory vedeckej poradnej skupiny pre onkológiu,
- výbor PRAC vzal na vedomie závažné riziko veno-okluzívnych udalostí súvisiacich s liekom Iclusig, ktoré pravdepodobne súvisí s dávkou,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie údaje o vzťahu medzi účinnosťou a dávkou a toxicitou a dávkou, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii a dospel k záveru, že tieto údaje sú príliš obmedzené, aby mohlo byť poskytnuté formálne odporúčanie ohľadom zníženia dávky ako opatrenie na minimalizáciu rizika v prípade pacientov, u ktorých sa neprejavila toxicita. Výbor však súhlasil s tým, že je dôležité uviesť tieto údaje v informáciách o výrobku,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie, že z údajov o CML v chronickej fáze, aj keď sú obmedzené, vyplýva zachovanie odpovede u pacientov, v prípade ktorých bola znížená dávka, a preto sa považujú za dôležité na generovanie ďalších údajov o vzťahu dávky a účinnosti na potenciálne informovanie o budúcich opatreniach na minimalizáciu rizika.

Výbor PRAC preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika lieku Iclusig ostáva priaznivý, pričom je potrebné vziať na vedomie zmeny v informáciách o výrobku s podmienkou opatrení na minimalizáciu rizika a ďalších schválených činností v rámci dohľadu nad liekmi.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh pre liek Iclusig.

Výbor PRAC tiež odporučil, aby sa uskutočnila štúdia dávkovacieho rozsahu u pacientov s CML v chronickej fáze s cieľom stanoviť optimálnu úvodnú dávku lieku Iclusig a charakterizovať bezpečnosť a účinnosť lieku Iclusig po znížení dávky po dosiahnutí silnej cytogenetickej odpovede.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a dospel k názoru, že povolenie na uvedenie na trh pre liek Iclusig sa má zmeniť.