

Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

Основна информация

Понатиниб (*ponatinib*) е инхибитор на тирозин киназата (ИТК), разработен с цел да инхибира киназната активност на нативните BCR-ABL и всички мутантни форми, включително т.н. „gatekeeper“ T315I.

Разрешението за употреба е издадено от Европейската комисия на 1 юли 2013 г. за следните показания при възрастни пациенти:

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза, фаза на акцелерация или бластна фаза, които са резистентни към дазатиниб или нилотиниб; които имат непоносимост към дазатиниб или нилотиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно; или които имат мутацията T315I и
- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph + ОЛЛ), които са резистентни на дазатиниб; които имат непоносимост към дазатиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно; или които имат мутацията T315I.

През октомври 2013 г. Европейската агенция по лекарствата е уведомена, че процентът на оклузивните съдови събития е по-висок от наблюдавания в клиничните изпитвания, което подкрепя първоначалното разрешение за употреба. Представена е промяна тип II и са въведени допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, например актуализиране на информацията за продукта. Съществуват обаче редица спорни въпроси, които не могат да бъдат решени в рамките на процедурата на ускорена промяна и които изискват по-нататъшно преразглеждане на съотношението полза/риск за Iclusig. Те включват допълнително разглеждане на ФК/ФД профил на понатиниб, за да се определи оптималното дозиране при всички популации пациенти и показания (включително препоръки за начална доза и намаляване на дозата), по-нататъшна оценка на естеството, тежестта и честотата на всички оклузивни съдови нежелани събития, настъпващи по време на лечението (и евентуални последствия) и сърдечната недостатъчност, проучване на възможните механизми на действие, които водят до оклузивни съдови събития и разглеждане на възможностите за по-нататъшни мерки за свеждане на риска до минимум. По тази причина на 27 ноември 2013 г. Европейската комисия започва процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Научно обсъждане

Неклинични въпроси

Като част от оценката на потенциалните причини, които могат да доведат до увеличаване на броя на оклузивните съдови събития при пациенти, лекувани с понатиниб, са обсъждани молекулярните механизми, базирани на on-target и off-target ефекти. Съществуват редица вероятни молекулярни механизми, които могат да допринесат за появата на оклузивни съдови събития. С цел допълнително характеризиране на потенциалните механизми за възникване на оклузивни съдови събития при лечение с понатиниб ще се проведат други неклинични проучвания.

Клинични въпроси

Общият профил на безопасност за понатиниб като цяло е в съответствие с разгледания по време на процедурата за разрешаване, като е добавен значим риск от съдови оклузивни събития. Общо 81 (18%) от пациентите във фаза 2 проучването (n = 449) са имали сериозни оклузивни съдови събития и като цяло, общо 101 пациенти (23%) са имали оклузивни съдови

събития (сериозни и несериозни). Честотата на артериалните тромботични събития (на 100 пациенто-години) остава относително постоянна.

С оглед на високия риск от оклузивни съдови събития PRAC счита, че в информацията за продукта трябва да бъде разяснено, че приемът на понатиниб следва да се преустанови при пациенти, които не се повлияват от лечението (без хематологичен отговор до 3 месеца).

Сериозни събития като сърдечна недостатъчност са наблюдавани при общо 23 пациенти (5,1%). По-голямата част от случаите на сърдечна недостатъчност са наблюдавани при пациенти с известен риск от основното заболяване, сърдечно-съдови рискови фактори и предшестващо лечение с кардиотоксични лекарства, включително и други ТКІ. Съществува също връзка между оклузивните съдови събития и риска от сърдечна недостатъчност като вторично събитие. Поради това е уместно да се засилят съществуващите препоръки за извършването на оценка на сърдечно-съдовия статус на пациента преди започване на лечението.

Възможната роля на антитромбоцитните средства, антикоагулантите или липидо-понижаващите лекарства за намаляване на риска от оклузивни съдови събития остава несигурна. Следователно официална препоръка по отношение на едновременното прилагане на тези средства не може да бъде издадена и потенциалните рискове от кръвоизлив с антитромбоцитните средства и антикоагулантите при пациенти, лекувани с понатиниб трябва да бъдат взети под внимание.

Съществува вероятност рискът от оклузивни съдови събития да е дозозависим и следователно може да се очаква, че с намаляване на дозата ще се намали и този риск. PRAC обмисля дали при пациенти с ХМЛ в хронична фаза, които са постигнали голям цитогенетичен отговор, е подходящо включването на препоръка за намаляване на дозата (в отсъствието на нежелани събития). Данните за ефикасността по отношение на намаляване на дозата показват, че пациенти, на които е намалена дозата, поддържат отговор (МСуR и MMR) за продължителността на провежданото към момента проследяване. Това повдига въпроса, дали подобни резултати по отношение на ефикасността могат да се постигнат с по-ниски (начални и/или поддържащи) дози, които се очаква да намалят риска от съдови оклузивни събития. Тези данни обаче включват сравнително малък брой пациенти, на повечето от които дозата е била намалена поради нежелани събития, и ограничено време на проследяване. Следователно не е ясно дали може да бъде направено обобщение по отношение на поддържането на отговора, наблюдаван при конкретната група пациенти, с този при CP-CML популацията. Въпреки че тези данни могат да бъдат полезни за лекарите, обмислящи намаляване на дозата, към момента се счита за недостатъчно приемането на официална препоръка за намаляване на дозата при пациенти, които не са имали нежелано събитие. Провеждането на допълнителни проучвания, насочени към изясняване на връзката доза-ефикасност на понатиниб, се счита за ключово, за да позволи изучаване на намаляването на дозата в контекста на намаляване на риска, което в крайна сметка може да доведе до подобряване на съотношението полза/риск на продукта. При пациенти с CP-CML ще се проведе проучване с варираща доза, за да се определи оптималната начална доза Iclusig и да се характеризира безопасността и ефикасността на Iclusig след намаляване на дозата след постигане на МСуR. Това проучване се счита за ключово за съотношението полза/риск на понатиниб и е наложено като условие в разрешението за употреба.

Мерки за свеждане на риска до минимум

Информацията за продукта на Iclusig е преразгледана, за да се включи следното:

- Актуализирани препоръки за оценка на сърдечно-съдовия статус и обмисляне на алтернативни лечения, когато е уместно.

- Включване на данни за безопасността и ефикасността след намаляване на дозата при CP-CML пациенти, които са постигнали МСyR, за да се информират лекарите относно наличните към момента данни за намаляване на дозата.
- Прекратяване на лечението, ако до 3 месеца не е настъпил хематологичен отговор.
- Допълнителни предупреждения за хипертония, сърдечна недостатъчност и риск от кървене при употребата на противосъсирващи средства.
- Актуална информация за нежелани лекарствени реакции.

PRAC изисква провеждането на допълнителна дейност за свеждане на риска до минимум. ПРУ трябва да осигури на здравните специалисти образователни материали относно важните рискове за здравето, за които се препоръчва наблюдение и/или коригиране на дозата, указания за управление на нежеланите събития въз основа на мониторинга и промяна на дозата или оттегляне от лечението и налични данни за връзката между дозата и риска от съдови оклузивни събития.

Цялостно заключение

Въз основа на всички оценени данни по време на процедурата и по препоръка от научната консултативна група по онкология, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на Iclusig остава благоприятно, като се вземат предвид договорените промени в информацията за продукта и при спазване на мерките за свеждане на риска до минимум и допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност.

Основания за препоръката

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа Iclusig (*ponatinib*) в процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, започната от Европейската комисия.
- PRAC преразгледа всички данни, представени от ПРУ, относно безопасността и ефикасността на Iclusig, както и становищата, изразени от научната консултативна група по онкология.
- PRAC взе под внимание сериозния риск от съдови оклузивни събития, свързани с Iclusig, които вероятно са дозо-зависими.
- PRAC разгледа също наличните към момента данни за връзката доза-ефикасност и доза-токсичност и заключи, че те са твърде ограничени, за да се допусне официална препоръка за намаляване на дозата като мярка за свеждане на риска до минимум при пациенти, при които не са се появили реакции на токсичност. Въпреки това Комитетът се съгласява, че е важно тези данни да се отразят в информацията за продукта.
- PRAC отбеляза също, че, макар и ограничени, данните относно хроничната фаза на ХМЛ са показателни за поддържането на отговор при пациенти, на които дозата е намалена, и поради това се счита за важно да се генерират допълнителни данни за връзката доза-ефикасност за възможно съобщаване на бъдещите мерки за свеждане на риска до минимум.

Следователно, PRAC счита, че съотношението полза/риск на Iclusig остава благоприятно, като се вземат предвид договорените промени в информацията за продукта и при спазване на дейностите за свеждане на риска до минимум, както и допълнителните дейности, свързани с проследяване на лекарствената безопасност.

Следователно, PRAC препоръча промяна в условията на разрешението за употреба на Iclusig.

PRAC препоръча също при пациенти с CP-CML да се проведе проучване с варираща доза, за да се определи оптималната начална доза Iclusig и да се характеризира безопасността и ефикасността на Iclusig след намаляване на дозата след постигане на голям цитогенетичен отговор.

Становище на CHMP

Като взе предвид препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения на PRAC и счита, че разрешението за употреба на Iclusig трябва да се проме