

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Háttér-információ

A ponatinib egy tirozin-kináz inhibitor (TKI), amelyet a natív BCR-ABL, valamint minden mutáns variáns kináz – beleértve a T315I „kapuórt” is – aktivitásának gátlása céljából fejlesztettek ki.

A forgalomba hozatali engedélyt az Európai Bizottság 2013. július 1-én adta meg az alábbi javallatokra felnőtt betegeknél:

- krónikus fázisú, akcelerált fázisú vagy blasztos fázisú krónikus mieloid leukémia (CML) – akik rezisztensek a dasatinibre vagy a nilotinibre; akik nem tolerálják a dasatinib vagy nilotinib kezelést, és akiknél a későbbi kezelés imatinibbel klinikailag nem megfelelő; illetve akiknél T315I mutáció mutatható ki, valamint
- Philadelphia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph+ ALL) – akik rezisztensek a dasatinibre; akik nem tolerálják a dasatinibet, és akiknél a későbbi kezelés imatinibbel klinikailag nem megfelelő; vagy akiknél T315I mutáció áll fenn.

2013 októberében arról tájékoztatták az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy az érelzáródásos események gyakorisága nagyobb volt annál, mint amit az eredeti forgalomba hozatali engedélyt alátámasztó klinikai vizsgálatok során megfigyeltek. Egy II. típusú módosítást nyújtottak be, és további kockázatminimalizáló intézkedéseket – például a terméktájékoztató frissítéseit – vezettek be. Számos olyan megoldatlan kérdés volt azonban, amelyet nem lehetett megoldani a gyorsított módosítási eljárás során, és amely az Iclusig előny-kockázat profiljának további felülvizsgálatát tette szükségessé. Ezek közé tartozott a ponatinib farmakokinetikai/farmakodinámiás profiljának további vizsgálata az optimális adagolás meghatározásához minden betegcsoportnál és javallatban (ideértve a kezdeti adagra és a dóziscsökkentésekre vonatkozó ajánlásokat), minden, a kezelés során jelentkező érelzáródásos nemkívánatos esemény (és lehetséges szövődményei), valamint szívelégtelenség természetének, súlyosságának és gyakoriságának további értékelése, az érelzáródásos események lehetséges hatásmechanizmusainak feltárása és a további kockázatminimalizáló intézkedések lehetőségeinek mérlegelése. Ezért az Európai Bizottság 2013. november 27-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett.

Tudományos indoklás

Nem klinikai kérdések

A ponatinibbel kezelt betegeknél az esetleg az érelzáródásos események megnövekedett előfordulásához vezető lehetséges okok értékelésének részeként megvitatták az *on-target* (elsődleges, megfelelő) és *off-target* (másodlagos, nemkívánatos) hatásokon alapuló molekuláris mechanizmusokat. Számos olyan valószínűsíthető molekuláris mechanizmus létezik, amely hozzájárulhat az érelzáródásos eseményekhez. A ponatinibbel történő kezelés során jelentkező érelzáródásos események lehetséges mechanizmusainak további jellemzése céljából újabb nem klinikai vizsgálatokat fognak végezni.

Klinikai kérdések

A ponatinib átfogó biztonságossági profilja általában konzisztens a forgalomba hozatali engedély idején elfogadottal, jelentős kiegészítéssel az érelzáródásos események kockázatára vonatkozóan. A fázis II vizsgálat résztvevői (n=449) közül összesen 81 beteg (18%) tapasztalt súlyos érelzáródásos eseményeket, és összesen 101 beteg (23%) tapasztalt érelzáródásos eseményeket (súlyos és nem súlyos). Az artériás trombotikus események előfordulási gyakorisága (100 betegévre számolva) viszonylag állandó marad.

Az érelzáródásos események magas kockázatára tekintettel a PRAC arra a véleményre jutott, hogy a terméktájékoztatóban egyértelművé kell tenni, hogy a ponatinib szedését abba kell hagyni azoknak a betegeknek, akik nem reagálnak a kezelésre (három hónap alatt nincs hematológiai válasz).

Súlyos szívelégtelenség esemény összesen 23 betegnél (5,1%) fordult elő. A szívelégtelenség eseteinek többsége fennálló betegségből, kardiovaszkuláris kockázati tényezőkből, valamint kardiotoxikus gyógyszerekkel – többek közt más tirozin-kináz inhibitorokkal – végzett korábbi kezelésből adódó, ismert kockázattal rendelkező betegeknél lépett fel. Összefüggés áll fenn az érelzáródásos események és a szívelégtelenség mint másodlagos esemény kockázata között is. Ezért célszerű megerősíteni a kezelés megkezdése előtt a beteg kardiovaszkuláris státuszának kivizsgálására vonatkozó jelenlegi ajánlásokat.

A trombocitaaggregáció-gátló, a véralvadásgátló és a lipidszintcsökkentő gyógyszerek lehetséges szerepe az érelzáródásos események kockázatának csökkentésében továbbra is bizonytalan. Ezért nem adható hivatalos ajánlás ezeknek a szereknek az együttes használatára vonatkozóan, és figyelembe kell venni a trombocitaaggregáció-gátló és véralvadásgátló szerek adásakor a vérzés lehetséges kockázatát a ponatinibbel kezelt betegeknél.

Az érelzáródásos események kockázata valószínűleg dóziszfüggő, ezért a dóziscsökkentés várhatóan csökkenti az érelzáródásos események kockázatát. A PRAC mérlegelte, hogy megfelelő-e a dóziscsökkentésre irányuló javaslat (nemkívánatos esemény hiányában) a krónikus mieloid leukémia krónikus fázisában lévő betegeknél, akik major citogenetikai választ értek el. A dóziscsökkentésre vonatkozó hatékonysági adatok azt jelzik, hogy a csökkentett dózissal kezelt betegeknél fennmaradt a válasz (major citogenetikai válasz, MCyR és major molekuláris válasz, MMR) a jelenleg rendelkezésre álló követés időtartamára. Ez felveti azt a kérdést, hogy a hatékonyságra vonatkozóan hasonló eredmények érhetőek-e el alacsony (kezdő és/vagy fenntartó) dózissal, amelyek várhatóan csökkentik az érelzáródásos események kockázatát. Ezek az adatok azonban viszonylag kisszámú betegről származnak, akiknek a többségénél nemkívánatos események miatt csökkentették a dózist, és a követési idő korlátozott. Ezért nem egyértelmű, hogy az ebben a speciális betegcsoportban megfigyelt reakciók fenntartása kiterjeszhető-e a krónikus mieloid leukémia krónikus fázisában lévő populációra. Bár ezek az adatok hasznosak lehetnek a dóziscsökkentést mérlegelő orvosok számára, jelenleg nem tartják megfelelőnek azt, hogy a dóziscsökkentésre vonatkozó hivatalos ajánlást fogadjanak el azoknál a betegeknél, akik nem tapasztaltak nemkívánatos eseményt. A ponatinib dózis-hatékonyság kapcsolatának tisztázását célzó további vizsgálatok végzését kulcsfontosságúnak tekintik ahhoz, hogy lehetővé tegyék a dóziscsökkentésnek a kockázatminimalizálással összefüggésben történő feltárását, amely végső soron a készítmény előny-kockázat profiljának javítását eredményezheti. A krónikus mieloid leukémia krónikus fázisában lévő betegeknél dózisbeállító vizsgálatot fognak végezni az Iclusig optimális kezdő dózisének meghatározására, valamint a major citogenetikai válasz elérése után elvégzett dóziscsökkentést követően az Iclusig biztonságosságának és hatékonyságának jellemzésére. Ezt a vizsgálatot a ponatinib előny-kockázat profilja kulcsának tekintik, és a forgalomba hozatali engedély feltételül szabták.

Kockázatminimalizáló intézkedések

Az Iclusig terméktájékoztatóját átdolgozták az alábbiak beillesztésével:

- Aktualizált ajánlások a kardiovaszkuláris státusz értékelésére és adott esetben az alternatív kezelések megfontolására.
- A biztonságosságra és hatékonyságra vonatkozó adatok beillesztése dóziscsökkentést követően azoknál a krónikus mieloid leukémia krónikus fázisában lévő betegeknél, akik major citogenetikai választ értek el, hogy az orvosok értesüljenek a dóziscsökkentésre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatokról.

- A kezelés abbahagyása, ha a három hónapig nincs hematológiai válasz.
- További figyelmeztetések a hipertóniára, szívelégtelenségre és véralvadásgátló szerek alkalmazása esetén a vérzés kockázatára vonatkozóan.
- Aktualizált információk a mellékhatásokra vonatkozóan.

A PRAC egy további kockázatminimalizáló tevékenységet írt elő. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell az érintett egészségügyi szakemberek számára a lényeges orvosi kockázatokat hangsúlyozó oktatóanyagot, amely kockázatokra vonatkozóan monitorozás és/vagy dózismódosítás javasolt, valamint a monitorozáson és dózismódosításokon vagy a kezelés visszavonásán alapuló utasításokat a nemkívánatos események kezelésére vonatkozóan, továbbá az adag és az érelzáródásos események kockázata közötti kapcsolatra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat.

Átfogó következtetés

Az eljárás során értékelt adatok összessége, valamint az onkológiával foglalkozó tudományos tanácsadó csoporttól kapott tanács alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy figyelembe véve a terméktájékoztató módosításait, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések és a további elfogadott farmakovigilanciái tevékenységek mellett az Iclusig előny-kockázat profilja kedvező marad.

Az ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC az Európai Bizottság által a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárásban megvizsgálta az Iclusig-ot (ponatinib).
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott összes, az Iclusig biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó adatot, valamint az onkológiával foglalkozó tudományos tanácsadó csoport által kifejtett nézeteket.
- A PRAC figyelembe vette az érelzáródásos eseményeknek az Iclusig alkalmazásával járó súlyos kockázatát, amely valószínűleg dóziszfüggő.
- A PRAC megvizsgálta a dózis-hatékonyság és a dózis-toxicitás kapcsolatról jelenleg rendelkezésre álló adatokat is, és arra a következtetésre jutott, hogy azok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy lehetővé tegyék a dóziscsökkentésre vonatkozó hivatalos ajánlás elfogadását kockázatminimalizáló intézkedésként azoknál a betegeknél, akik nem tapasztaltak toxicitást. A bizottság ugyanakkor egyetértett azzal, hogy ezeket az adatokat fontos beilleszteni a terméktájékoztatóba.
- A PRAC azt is megállapította, hogy bár korlátozottak, a krónikus mieloid leukémia krónikus fázisából származó adatok jelzik a válasz fennmaradását a csökkentett dózist kapó betegeknél, és ezért fontosnak tartották további adatok gyűjtését a dózis-hatékonyság kapcsolatról a jövőbeni kockázatminimalizáló intézkedésekről való lehetséges tájékoztatáshoz.

A PRAC-nak ezért az a véleménye, hogy ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések és a további elfogadott farmakovigilanciái tevékenységek mellett az Iclusig előny-kockázat profilja pozitív marad.

Ezért a PRAC az Iclusig forgalomba hozatali engedélye feltételeinek módosítását javasolta.

A PRAC azt is javasolta, hogy a krónikus mieloid leukémia krónikus fázisában lévő betegeknél dózisbeállító vizsgálatot végezzenek az Iclusig optimális kezdő dózisának meghatározásához, valamint a major citogenetikai válasz elérése után elvégzett dóziscsökkentést követően az Iclusig biztonságosságának és hatékonyságának jellemzésére.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlás megvizsgálását követően a CHMP egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és azon a véleményen van, hogy az Iclusig forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell.