

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Antecedentes

O ponatinib é um inibidor da tirosina quinase (ITQ), concebido com a finalidade de inibir a atividade da quinase da BCR-ABL nativa, e todas as variantes mutantes, incluindo a mutação T315I «gatekeeper» (guardião).

A Autorização de Introdução no Mercado foi concedida pela Comissão Europeia em 1 de julho de 2013 para as seguintes indicações em doentes adultos:

- leucemia mieloide crónica (LMC) de fase crónica, de fase acelerada ou de fase blástica, com resistência ao dasatinib ou nilotinib; com intolerância ao dasatinib ou ao nilotinib e para os quais o tratamento subsequente com imatinib não é clinicamente apropriado; ou com a mutação T315I, e
- leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia (LLA Ph+), com resistência ao dasatinib; com intolerância ao dasatinib e para os quais o tratamento subsequente com imatinib não é clinicamente apropriado; ou com a mutação T315I.

Em outubro de 2013, a EMA foi informada de que a taxa de acontecimentos oclusivos vasculares era mais alta do que a observada nos ensaios clínicos que suportavam a Autorização de Introdução no Mercado inicial. Foi apresentada uma alteração de tipo II e foram implementadas medidas adicionais de minimização dos riscos, como atualizações da informação do medicamento. Contudo, existiam diversas questões pendentes que não poderiam ser resolvidas no âmbito do procedimento de alteração acelerado e que exigiam uma revisão do perfil benefício-risco do Iclusig. Estes incluíam a consideração adicional do perfil FC-FD do ponatinib para determinar a dosagem ideal em todas as populações de doentes e indicações (incluindo recomendações para a dose inicial e reduções da dose), avaliação adicional da natureza, gravidade e frequência de todos os acontecimentos adversos oclusivos vasculares emergentes com o tratamento (e possíveis sequelas), e insuficiência cardíaca, exploração dos potenciais mecanismos de ação que conduzem a acontecimentos oclusivos vasculares e consideração das possibilidades para medidas adicionais de minimização dos riscos. Por conseguinte, em 27 de novembro de 2013, a Comissão Europeia desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004.

Discussão científica

Questões não clínicas

Enquanto parte da avaliação das potenciais causas que podem levar a um aumento na ocorrência de acontecimentos oclusivos vasculares nos doentes tratados com ponatinib, foram discutidos os mecanismos moleculares baseados nos efeitos «on-target» e «off-target». Existem diversos mecanismos moleculares plausíveis que podem contribuir para os acontecimentos oclusivos vasculares. Serão realizados estudos não clínicos adicionais com o propósito de caracterizar adicionalmente os potenciais mecanismos na origem dos acontecimentos oclusivos vasculares no tratamento com o ponatinib.

Questões clínicas

O perfil de segurança global do ponatinib é, de um modo geral, consistente com o considerado aquando da Autorização de Introdução no Mercado, com a adição marcada do risco de acontecimentos oclusivos vasculares. Um total de 81 (18 %) doentes no estudo de fase 2 (n=449) sofreu acontecimentos oclusivos vasculares graves e, globalmente, um total de 101 doentes (23 %) sofreu acontecimentos oclusivos vasculares (graves e não graves). A incidência dos acontecimentos trombóticos arteriais (por 100 doentes-ano) permanece relativamente constante.

Considerando o alto risco de acontecimentos oclusivos vasculares, o PRAC considerou ser necessário esclarecer, na informação do medicamento, que o ponatinib deveria ser descontinuado nos doentes sem resposta ao tratamento (ausência de resposta hematológica aos 3 meses).

Verificou-se a ocorrência de acontecimentos de insuficiência cardíaca grave num total de 23 doentes (5,1 %). A maioria dos casos de insuficiência cardíaca ocorreu em doentes com risco conhecido de doença subjacente, fatores de risco cardiovascular e tratamento prévio com medicamentos cardiotoxicos, incluindo outros ITQ. Existe também uma associação entre os acontecimentos oclusivos vasculares e um risco de insuficiência cardíaca enquanto acontecimento secundário. Por conseguinte, recomenda-se o reforço das recomendações existentes para a avaliação do estado cardiovascular do doente antes do início do tratamento.

Continua a ser incerto o possível papel desempenhado pelos medicamentos antiplaquetários, anticoagulantes ou hipolipemiantes na redução do risco de acontecimentos oclusivos vasculares. Por conseguinte, não podem ser emitidas recomendações formais relativamente à utilização concomitante destes agentes, sendo necessário considerar os potenciais riscos hemorrágicos de agentes antiplaquetários e anticoagulantes nos doentes tratados com o ponatinib.

É provável que o risco de acontecimentos oclusivos vasculares esteja relacionado com a dose e, por conseguinte, é de esperar que uma redução da dose reduza o risco de acontecimentos oclusivos vasculares. O PRAC ponderou se seria apropriada uma recomendação de redução da dose (na ausência de um acontecimento adverso) em doentes com LMC de fase crónica que alcançaram uma resposta citogenética maior. Os dados da eficácia relativamente à redução da dose indicam que os doentes submetidos a uma redução da dose mantiveram a resposta (MCyR e MMR) por toda a duração do seguimento atualmente disponível. Isto levanta dúvidas sobre se será possível alcançar resultados semelhantes em termos de eficácia com doses mais baixas (iniciais e/ou de manutenção) que, previsivelmente, reduzirão o risco de acontecimentos oclusivos vasculares. Contudo, estes dados incluem um número relativamente baixo de doentes, na maioria dos quais a dose foi reduzida devido a acontecimentos adversos, e o tempo de seguimento é limitado. Por conseguinte, não é claro se a manutenção da resposta observada neste grupo específico de doentes pode ser generalizada para a população LMC-FC. Embora possam ser úteis para os médicos que ponderam a redução da dose, estes dados são, atualmente, considerados insuficientes para adotar uma recomendação formal de redução da dose em doentes sem um acontecimento adverso. A realização de estudos adicionais destinados a esclarecer a relação dose-eficácia do ponatinib é considerada essencial para permitir a exploração da redução da dose no contexto da minimização dos riscos, o que, em última análise, poderá levar a uma melhoria do perfil benefício-risco do medicamento. Será realizado um estudo de determinação da dose em doentes com LMC-FC com o propósito de determinar a dose inicial ideal do Iclusig e caracterizar a segurança e eficácia do Iclusig na sequência de reduções da dose após o alcance de uma resposta citogenética maior. Este estudo é considerado fundamental para a relação benefício-risco do ponatinib e foi imposto como condição para a Autorização de Introdução no Mercado.

Medidas de minimização dos riscos

A Informação do Medicamento para o Iclusig foi revista para incluir o seguinte:

- Recomendações atualizadas para avaliar o estado cardiovascular e considerar tratamentos alternativos, quando adequado.
- Inclusão de dados de segurança e eficácia na sequência da redução da dose em doentes com LMC-FC que alcançaram uma resposta citogenética maior, para informar os médicos dos dados atualmente disponíveis relativamente à redução da dose.
- Descontinuação do tratamento em caso de não ocorrência de qualquer resposta hematológica aos 3 meses.

- Advertências adicionais relativas à hipertensão, insuficiência cardíaca e risco hemorrágico com agentes anticoagulantes.
- Informações atualizadas sobre as reações adversas.

O PRAC solicitou uma atividade de minimização dos riscos adicional. O titular da AIM fornecerá aos profissionais de saúde em questão material educacional que destaca importantes riscos médicos e para os quais se recomenda a monitorização e/ou ajuste da dose, instruções sobre o controlo dos acontecimentos adversos com base na monitorização e modificações da dose ou abandono do tratamento, e dados disponíveis sobre a relação existente entre a dose e o risco de acontecimentos oclusivos vasculares.

Conclusão geral

Com base na totalidade dos dados avaliados durante o procedimento, e seguindo o conselho do Grupo de Aconselhamento Científico de oncologia, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco do Iclusig continua a ser favorável, tendo em conta as alterações da informação do medicamento e na condição da implementação das medidas de minimização dos riscos e das atividades de farmacovigilância adicionais acordadas.

Fundamentos para a recomendação

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento desencadeado pela Comissão Europeia nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativamente ao Iclusig (ponatinib),
- o PRAC reviu todos os dados apresentados pelo titular da AIM relativamente à segurança e eficácia do Iclusig, bem como os pareceres fornecidos pelo Grupo de Aconselhamento Científico de oncologia,
- o PRAC constatou o risco grave de acontecimentos oclusivos vasculares associados ao Iclusig, provavelmente relacionado com a dose,
- o PRAC teve também em conta os dados atualmente disponíveis no caso da relação dose-eficácia e dose-toxicidade, e concluiu que estes eram demasiado limitados para permitir uma recomendação formal de redução da dose como medida de minimização dos riscos em doentes que não sofreram qualquer tipo de toxicidade. Não obstante, o Comité concordou que é importante refletir estes dados na Informação do Medicamento,
- o PRAC constatou ainda que, apesar de limitados, os dados da LMC de fase crónica são indicadores da manutenção da resposta em doentes com redução da dose e, por conseguinte, considerou-se importante gerar dados adicionais relativos à relação dose-eficácia, para potencialmente sustentar futuras medidas de minimização dos riscos.

Por conseguinte, o PRAC é de opinião que o perfil benefício-risco do Iclusig continua a ser favorável, tendo em conta as alterações da informação do medicamento, e na condição da implementação das medidas de minimização dos riscos e das atividades de farmacovigilância adicionais acordadas.

Por conseguinte, o PRAC recomendou uma alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado relativa ao Iclusig.

O PRAC recomendou também a realização de um estudo de determinação da dose em doentes com LMC-FC com o propósito de determinar a dose inicial ideal do Iclusig e caracterizar a segurança e

eficácia do Iclusig na sequência de reduções da dose após o alcance de uma resposta citogenética maior.

Parecer do CHMP

O CHMP, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e considera que a Autorização de Introdução no Mercado relativa ao Iclusig deve ser alterada.