



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dra. Viviana Dominguez, Dra. Florencia Galarraga, Dr. Pedro Grosso, Dra. Leticia Cuñetti

Ponatinib (Iclusig®) y riesgo de trombosis

Diciembre de 2014

Ponatinib es un inhibidor de la actividad de la enzima tirosinquinasa Abl y Abl mutante T315I que como consecuencia inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células causantes de Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Obtuvo su aprobación en Estados Unidos (FDA) en diciembre de 2012 y en Europa (EMA) en julio de 2013 para el tratamiento de la LMC en adultos en fase crónica, fase acelerada o fase blástica resistente al tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa de primera línea (imatinib, nilotinib o dasatinib) o que presenten la mutación Abl T315I. ^{1,2} Al mismo tiempo se encuentra aprobado para el tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda Cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph +) resistente a tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa o en pacientes intolerantes a los mismos. ^{1,2}

El ponatinib se encuentra posicionado en varias recomendaciones internacionales de manejo terapéutico de la LMC incluyendo la guía europea³ del 2014 y la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2013⁴ luego del fracaso del tratamiento en primera línea con imatinib u otros inhibidores de la tirosinquinasa como dasatinib, nilotinib. Cabe destacar que fue aprobado en base a la tasa de respuesta en el estudio fase II pivotal (AP24534), ya que no hay evidencia que verifique mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia. ^{2, 5, 6}

La dosis recomendada de ponatinib es de 45 mg/día vía oral que debe mantenerse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se consideran modificaciones de la dosis a 15 o 30mg/día en el manejo de toxicidad durante el tratamiento para lo que existe una presentación de comprimidos recubiertos de 15mg.

Si nos centramos en la seguridad de este fármaco, la EMA emite una alerta en noviembre de 2013 donde destaca la mayor aparición de eventos vasculares oclusivos luego de la revisión de los eventos adversos reportados en los estudios clínicos fase I y II que se encontraban en curso. Los datos de seguimiento de los pacientes en el ensayo clínico fase I mostraban una tasa de incidencia de eventos oclusivos mayores serios de 22% (18/81 pacientes) mientras que en el fase II pivotal esta era de 13.8% (62/449 pacientes).^{5, 7} Esta incidencia fue mayor que la que constaba en la ficha técnica del ponatinib tras su comercialización, por lo que la agencia reguladora recomienda en ese momento la actualización de los datos en la ficha técnica en la sección de seguridad agregando una advertencia y precaución especial de empleo en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, así como realizar un control de factores de riesgo cardiovascular previo al inicio y durante el tratamiento con ponatinib.

Tras estos resultados, en octubre de 2013 la FDA decide la suspensión de la comercialización de ponatinib de forma temporal y determina que no se deben comenzar tratamientos nuevos con este medicamento, estableciendo al mismo tiempo recomendaciones de control de riesgo en los pacientes bajo tratamiento alineadas con las de la agencia europea.⁸ Además la compañía farmacéutica titular de la autorización de ponatinib decide finalizar el ensayo clínico fase III que comparaba ponatinib vs imatinib en el tratamiento inicial de LMC ya que se notifican un excesivo número de episodios de oclusión vascular.

Ambas agencias reguladoras del medicamento continúan evaluando el riesgo beneficio de ponatinib durante este período de tiempo. El 24 de octubre del 2014 el comité de farmacovigilancia dependiente de la EMA (PRAC) concluye que a pesar de que los datos presentados por la compañía farmacéutica evidencian que los eventos oclusivos parecen ser dosis-dependiente, estos no son suficientes para recomendar el uso de menor dosis para evitar este riesgo ya que puede disminuir la eficacia de ponatinib en el uso crónico.⁹

En dicho comunicado se especifica que se llevará a cabo un estudio de búsqueda de dosis en pacientes con LMC en fase crónica para determinar la dosis de inicio óptima de ponatinib en estos pacientes y caracterizar la eficacia y seguridad de ponatinib si se realiza un ajuste de dosis luego de alcanzar una respuesta citogenética mayor adecuada.

Volvemos a destacar que hasta el momento no contamos con el registro de este medicamento en Uruguay y que tampoco forma parte de los protocolos de tratamiento de LMC o LLA Phi+ financiados por el Fondo Nacional de Recursos.

Referencias

1. Ficha técnica Iclusig® EMA, consultada el 24 Noviembre de 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf
2. Ficha técnica Iclusig® FDA, consultada el 24 de Noviembre de 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203469s009lbl.pdf
3. European Leukemia Net Recommendations 2013
europea http://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard_UPDATE2013_English.pdf
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Versión 1 2014
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234105/pdf/nihms633138.pdf>
5. Public Assessment Report- EMA/CHMP/220290/2013
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002695/WC500145648.pdf
6. Cortes JE et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013 Nov 7;369(19):1783-96
7. Iclusig Doc-Ref http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002695/WC500148271.pdf
8. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373285.htm>
9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002193.jsp&mid=WC0b01ac058001d126