

## **Anhang IV**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Hintergrundinformationen

Ponatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der entwickelt wurde, um die Kinaseaktivität von nativem BCR-ABL und allen mutierten Formen, einschließlich der „Gatekeeper-Mutation“ T315I, zu hemmen.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde von der Europäischen Kommission am 1. Juli 2013 für die folgenden Indikationen bei erwachsenen Patienten erteilt:

- Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der Akzelerationsphase oder in der Blastenkrise, die nicht auf eine Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ansprechen; die eine Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib oder Nilotinib aufweisen und für die eine Nachbehandlung mit Imatinib klinisch nicht angemessen ist; oder die die T315I-Mutation aufweisen, sowie
- Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter lymphoblastischer Leukämie (Ph+ ALL), die nicht auf eine Behandlung mit Dasatinib ansprechen; die eine Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib aufweisen und für die eine Nachbehandlung mit Imatinib klinisch nicht angemessen ist; oder die die T315I-Mutation aufweisen

Im Oktober 2013 wurde die Europäische Arzneimittel-Agentur darüber informiert, dass die Häufigkeit von Gefäßverschlüssen höher war, als man in den Studien, die die ursprüngliche Genehmigung für das Inverkehrbringen stützten, beobachtet hatte. Eine Typ-II-Änderung wurde eingereicht und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, wie z. B. Aktualisierungen der Produktinformation, wurden implementiert. Jedoch standen einige ausstehende Fragen offen, die im Rahmen des beschleunigten Änderungsverfahrens nicht beantwortet werden konnten und die eine weitere Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Iclusig erforderlich machten. Dies beinhaltete eine weitere Betrachtung des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils von Ponatinib, um die optimale Dosierung für alle Patientenpopulationen und Indikationen zu bestimmen (einschließlich Empfehlungen für Initialdosis und Dosisreduzierungen), eine genauere Beurteilung der Art, Schwere und Häufigkeit aller unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse mit Gefäßverschluss (und der möglichen Folgekrankheiten) sowie Herzinsuffizienz, Untersuchung der potentiellen Wirkmechanismen, die zu Gefäßverschlüssen führen und Abwägung der Möglichkeiten zur weiteren Risikominimierung. Aus diesem Grund leitete die Europäische Kommission am 27. November 2013 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein.

### Wissenschaftliche Diskussion

#### *Nicht-klinische Fragen*

Im Rahmen der Beurteilung der potentiellen Ursachen für ein erhöhtes Auftreten von Gefäßverschlüssen bei mit Ponatinib behandelten Patienten wurden die molekularen Mechanismen basierend auf Hauptwirkungen und begleitenden Wirkungen erörtert. Es existieren einige plausible molekulare Mechanismen, die möglicherweise zu Gefäßverschluss-Ereignissen beitragen. Künftig werden weitere nicht-klinische Studien durchgeführt mit dem Ziel, die potentiellen Mechanismen für Gefäßverschlüsse bei einer Behandlung mit Ponatinib weiter zu charakterisieren.

#### *Klinische Fragen*

Das allgemeine Sicherheitsprofil für Ponatinib stimmt mit dem zur Zeit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen betrachteten weitgehend überein, wobei der wichtige Zusatz über das Risiko für Gefäßverschlüsse ergänzt wurde. Insgesamt traten in der Phase-II-

Studie (n=449) bei 81 Patienten (18 %) schwerwiegende Gefäßverschlüsse auf; insgesamt traten bei 101 Patienten (23 %) Gefäßverschlüsse auf (schwerwiegend und nicht schwerwiegend). Die Inzidenz von arteriellen Thrombosen (pro 100 Patientenjahre) bleibt relativ konstant.

Angesichts des hohen Risikos für Gefäßverschlüsse entschied der PRAC, dass in der Produktinformation deutlich darauf hingewiesen werden müsse, dass Ponatinib bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen (kein hämatologisches Ansprechen nach 3 Monaten), Ponatinib abgesetzt werden sollte.

Ereignisse schweren Herzversagens traten bei insgesamt 23 Patienten (5,1 %) auf. Die meisten Fälle schweren Herzversagens traten bei Patienten auf, die aufgrund ihrer Grunderkrankung, kardiovaskulärer Risikofaktoren und zuvor erfolgter Behandlungen mit kardiotoxischen Arzneimitteln, einschließlich anderer TKI, bekanntermaßen gefährdet waren. Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen Gefäßverschlüssen und einem Risiko für Herzversagen als sekundäres Ereignis. Es ist daher angemessen, bestehende Empfehlungen zur Bewertung des kardiovaskulären Status des Patienten vor Behandlungsbeginn nochmals zu bekräftigen.

Die mögliche Rolle von thrombozytenhemmenden, gerinnungshemmenden oder lipidsenkenden Arzneimitteln zur Reduzierung des Risikos für Gefäßverschlüsse bleibt unklar. Daher kann keine formelle Empfehlung bezüglich der begleitenden Anwendung dieser Wirkstoffe ausgesprochen werden und die potentiellen Risiken für Blutungen bei Anwendung von thrombozytenhemmenden und gerinnungshemmenden Wirkstoffen bei mit Ponatinib behandelten Patienten müssen abgewägt werden.

Es ist wahrscheinlich, dass das Risiko für Gefäßverschlüsse im Zusammenhang mit der Dosis steht, weshalb davon auszugehen ist, dass eine Dosisreduzierung das Risiko für Gefäßverschlüsse senkt. Der PRAC hat sich mit der Frage befasst, ob eine Empfehlung für eine Dosisreduzierung (wenn kein unerwünschtes Ereignis vorliegt) bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, bei denen ein weitgehendes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, *major cytogenetic response*) erreicht wurde, angemessen ist. Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf die Dosisreduzierung legen nahe, dass bei Patienten, bei denen die Dosis reduziert wurde, das Ansprechen (MCyR und MMR) für die Dauer der derzeit verfügbaren Nachbeobachtungszeit aufrecht erhalten werden konnte (MMR: weitgehendes molekulares Ansprechen, *major molecular response*). Dies wirft die Frage auf, ob auch bei geringeren (Initial- und/oder Erhaltungs-)Dosen, von denen erwartet wird, dass sie das Risiko für Gefäßverschlüsse reduzieren, ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit erzielt werden könnten. Diese Daten umfassen allerdings nur eine relativ kleine Anzahl an Patienten, deren Dosis meist aufgrund unerwünschter Ereignisse reduziert worden war; außerdem ist die Nachbeobachtungszeit sehr begrenzt. Es ist daher nicht klar, ob die Aufrechterhaltung des Ansprechens bei speziell dieser Patientengruppe für die gesamte CP-CML-Population generalisiert werden kann. Obwohl diese Daten für Ärzte, die eine Dosisreduzierung in Erwägung ziehen, nützlich sein können, werden sie derzeit als nicht ausreichend erachtet, um eine formelle Empfehlung für eine Dosisreduzierung bei Patienten, bei denen kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, auszusprechen. Die Durchführung weiterer Studien mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirksamkeit von Ponatinib festzustellen, ist eine entscheidende Maßnahme, um die Möglichkeit von Dosisreduzierungen zur Risikominimierung zu untersuchen; dadurch könnte sich schließlich ein Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts ergeben. Die Durchführung einer Dosisfindungsstudie mit Patienten mit CP-CML ist geplant, um die optimale Initialdosis von Iclusig festzustellen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig nach Dosisreduzierungen infolge des Erreichens eines MCyR zu charakterisieren. Diese Studie stellt eine Schlüsselrolle bei der Feststellung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Ponatinib dar und wurde als eine Bedingung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen auferlegt.

## **Maßnahmen zur Risikominimierung**

Die Produktinformation von Iclusig wurde überarbeitet und enthält nun Folgendes:

- Aktualisierte Empfehlungen zur Beurteilung des kardiovaskulären Status und ggf. zur Erwägung alternativer Behandlungsoptionen.
- Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nach Dosisreduzierung bei Patienten mit CP-CML, die ein MCyR erreicht haben, um Ärzte über die aktuell verfügbaren Daten zur Dosisreduzierung zu informieren.
- Absetzen der Behandlung, wenn nach 3 Monaten kein hämatologisches Ansprechen erreicht wurde.
- Zusätzliche Warnhinweise über Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Blutungsrisiko im Zusammenhang mit gerinnungshemmenden Wirkstoffen.
- Aktualisierte Informationen zu Nebenwirkungen.

Der PRAC forderte eine weitere Maßnahme zur Risikominimierung. Der Zulassungsinhaber muss den entsprechenden Fachkräften im Gesundheitswesen Schulungsmaterialien bereitstellen, in denen wichtige medizinische Risiken beschrieben werden, für die eine Überwachung und/oder Dosisanpassung empfohlen wird, sowie Anweisungen zum Umgang mit Nebenwirkungen basierend auf der Überwachung oder Dosisanpassung bzw. dem Absetzen der Behandlung, sowie verfügbare Daten zum Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Risiko für Gefäßverschlüsse.

## **Gesamtschlussfolgerung**

Basierend auf der Gesamtheit der während des Verfahrens beurteilten Daten und auf den Empfehlungen der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Iclusig weiterhin günstig ist, unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und unter der Voraussetzung der Durchführung der Maßnahmen zur Risikominimierung und zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

## **Gründe für die Empfehlung**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- In dem von der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleiteten Verfahren hat der PRAC Iclusig (Ponatinib) geprüft.
- Der PRAC hat alle vom Zulassungsinhaber vorgestellten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sowie die von der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie geäußerten Meinungen geprüft.
- Der PRAC berücksichtigte das schwerwiegende Risiko für Gefäßverschlüsse im Zusammenhang mit Iclusig, das wahrscheinlich mit der Dosierung korreliert.
- Der PRAC hat außerdem die derzeit verfügbaren Daten zur Beziehung zwischen Dosis und Wirksamkeit sowie jener zwischen Dosis und Toxizität betrachtet und kam zu dem Schluss, dass die Daten nicht ausreichten, um eine formelle Empfehlung zur Dosisreduzierung als Maßnahme zur Risikominimierung bei Patienten, bei denen keine Toxizität aufgetreten ist, zu rechtfertigen. Nichtsdestotrotz kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass es wichtig ist, diese Daten in die Produktinformation aufzunehmen.
- Ferner kam der PRAC zu dem Schluss, dass, obwohl diese nur in begrenztem Umfang vorliegen, die Daten der CML in der chronischen Phase darauf hinweisen, dass sich bei

Patienten mit reduzierter Dosis das Ansprechen aufrechterhalten lässt; deshalb sei es wichtig, weitere Daten zum Zusammenhang zwischen Dosis und Wirksamkeit zu generieren, um künftig ggf. Informationen zu Risikominimierungsmaßnahmen bereitzustellen –

ist der PRAC deshalb der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Iclusig weiterhin günstig ist, unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und unter der Voraussetzung der Durchführung der Maßnahmen zur Risikominimierung und zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

Aus diesem Grund hat der PRAC eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Iclusig ausgesprochen.

Der PRAC empfahl darüber hinaus die Durchführung einer Dosisfindungsstudie mit Patienten mit CP-CML, um die optimale Initialdosis von Iclusig festzustellen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig nach Dosisreduzierungen infolge des Erreichens eines majoren zytogenetischen Ansprechens zu charakterisieren.

### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu und gelangte zu der Auffassung, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Iclusig geändert werden sollten.