



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 januari 2015
EMA/40159/2015

Europees Geneesmiddelenbureau adviseert verdere maatregelen om risico op geblokkeerde bloedvaten met Iclusig tot een minimum te beperken

Op 23 oktober 2014 sloot het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de beoordeling af van de voordelen en risico's van Iclusig (ponatinib), een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van leukemie (kanker van de witte bloedcellen), en adviseerde aangescherpte waarschuwingen op te nemen in de productinformatie die gericht zijn op het minimaliseren van het risico op bloedstolsels en geblokkeerde slagaderen.

Iclusig is geregistreerd voor gebruik bij patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) en acute lymfatische leukemie (ALL) die diverse andere geneesmiddelen van dezelfde klasse (bekend als 'tyrosinekinaseremmers') niet kunnen gebruiken of verdragen. De beoordeling volgde op een eerdere beoordeling van klinische onderzoeksgegevens waaruit naar voren kwam dat gevallen van bloedstolsels en geblokkeerde (slag)aderen in een hoger percentage optraden dan waargenomen ten tijde van de eerste registratie van het geneesmiddel.

Uit het beschikbare bewijs blijkt dat het risico op geblokkeerde bloedvaten met Iclusig waarschijnlijk dosisgerelateerd is; de gegevens zijn echter ontoereikend om het gebruik van lagere doses of Iclusig formeel aan te bevelen, en er is een risico dat lagere doses niet bij alle patiënten en bij langdurige behandeling zo effectief zouden zijn. De aanbevolen startdosis Iclusig dient derhalve 45 mg eenmaal daags te blijven. De productinformatie is bijgewerkt met aangescherpte waarschuwingen over de risico's van Iclusig, en om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ook te voorzien van het laatste bewijs voor het geval ze willen overwegen de dosis Iclusig te verminderen bij patiënten met CML in de 'chronische fase' die goed op de behandeling reageren, en die bijzonder veel risico zouden kunnen lopen op geblokkeerde bloedvaten. Bovendien dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg Iclusig stop te zetten als binnen drie maanden behandeling geen volledige respons is opgetreden, en dienen ze patiënten te controleren op hoge bloeddruk of hartproblemen.

Het bedrijf dat Iclusig in de handel brengt, zal beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorlichtingsmateriaal verstrekken waarin belangrijke risico's worden uitgelicht waarvoor controle en/of dosisaanpassingen worden aanbevolen en waarin beschikbare gegevens staan over het verband tussen de dosis Iclusig en het risico op geblokkeerde bloedvaten.



Er wordt ook een onderzoek naar de veiligheid en voordelen van Iclusig gepland, om te helpen verduidelijken of lagere doses van het geneesmiddel een lager risico op bloedstolsels of geblokkeerde bloedvaten met zich mee zouden brengen en toch nog een gunstig effect zouden hebben bij patiënten met CML in de chronische fase.

De beoordeling van Iclusig werd eerst uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA. Tijdens de beoordeling heeft het PRAC de beschikbare gegevens over de aard, frequentie en ernst van bloedstolsels of geblokkeerde (slag)aderen beoordeeld en het potentiële mechanisme voor deze bijwerkingen in ogenschouw genomen. Het PRAC heeft ook advies ingewonnen bij een groep experts in de oncologie alvorens definitieve aanbevelingen te geven, die vervolgens werden onderschreven door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau in het definitieve advies. De aanbeveling van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 15 januari 2015 een in de hele EU geldig juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Iclusig is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van leukemie, een vorm van kanker die de witte bloedcellen aantast. Patiënten die met Iclusig worden behandeld kunnen een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van bloedstolsels en geblokkeerde de bloedvaten, die ernstige gevolgen kunnen hebben (zoals hartaanvallen of beroertes).
- Voordat de behandeling wordt gestart, zal uw arts uw risico op hart- en circulatieproblemen beoordelen, en uw arts zal uw conditie tijdens de behandeling met Iclusig regelmatig blijven controleren.
- Uw behandeling met Iclusig zal gewoonlijk worden stopgezet als er binnen drie maanden onvoldoende gunstige respons is, of als bij u tijdens de behandeling hart- of circulatieproblemen ontstaan.
- Vraag advies aan uw arts of een andere professionele zorgverlener als u vragen of zorgen hebt.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Professionele zorgverleners dienen zich aan de volgende aanbevelingen te houden:

- De baten/risicoverhouding van Iclusig blijft positief voor alle geregistreerde indicaties, en de aanvangsdosis blijft 45 mg per dag. De cardiovasculaire status van de patiënt dient te worden beoordeeld alvorens therapie met Iclusig te starten, en tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd.
- De behandeling met Iclusig dient te worden stopgezet als na drie maanden geen volledige hematologische respons is opgetreden. Dosiswijzigingen of onderbreking van de behandeling (tijdelijk of permanent) dienen te worden overwogen om de toxiciteit van de behandeling te beheersen.
- Het risico op vasculaire occlusieve voorvallen met Iclusig is waarschijnlijk dosisgerelateerd; de momenteel beschikbare gegevens over de dosis-werkzaamheid- en dosis-toxiciteitrelatie zijn echter niet voldoende om een formele aanbeveling te doen met betrekking tot dosisvermindering, en er is een risico dat lagere doses verminderd werkzaam kunnen zijn.
- Veiligheids- en werkzaamheidsgegevens betreffende dosisvermindering na aanzienlijke cytogenetische respons bij CML-patiënten in de chronische fase zijn opgenomen in de SPC, om de

voorschrijver informatie te verschaffen en om een individuele beoordeling mogelijk te maken van de baten/risicoverhouding van Iclusig met betrekking tot dosisvermindering.

- Indien een verminderde dosis Iclusig wordt gebruikt, dienen artsen patiënten te controleren op handhaving van de therapeutische respons.
- Voorlichtingsmateriaal zal worden verstrekt aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, waarbij de nadruk ligt op belangrijke risico's waarvoor controle en/of dosisaanpassingen worden aanbevolen. Het materiaal zal ook het beschikbare bewijs verschaffen met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van ponatinib wanneer de dosis wordt verminderd bij patiënten met CML in de chronische fase die een aanzienlijke cytogenetische respons hebben behaald. Een beoordeling met betrekking tot dosisvermindering dient rekening te houden met een aantal factoren, waaronder het cardiovasculaire risico van de patiënt, de bijwerkingen van de therapie, en de tijd tot cytogenetische respons.

Er zal een doseringsonderzoek worden uitgevoerd bij patiënten met CML in de chronische fase om de optimale startdosis Iclusig te bepalen en de veiligheid en werkzaamheid van Iclusig te karakteriseren na dosisverlagingen die volgen op het behalen van een grote cytogenetische respons. Dit onderzoek is als voorwaarde verbonden aan de handelsvergunning voor Iclusig. Het EMA zal de resultaten van dit onderzoek evalueren zodra ze beschikbaar zijn.

Meer over het geneesmiddel

Iclusig is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met de volgende vormen van leukemie (kanker van de witte bloedcellen):

- chronische myeloïde leukemie (CML);
- acute lymfatische leukemie (ALL) bij patiënten die 'Philadelphia-chromosoom-positief' (Ph+) zijn.

Iclusig wordt gebruikt bij patiënten die dasatinib of nilotinib (andere geneesmiddelen voor de behandeling van leukemie) niet kunnen verdragen of er niet op reageren en voor wie verdere behandeling met imatinib niet geschikt wordt geacht. Het wordt ook gebruikt bij patiënten die een genetische mutatie genaamd 'T315I-mutatie' hebben die ze resistent maakt tegen behandeling met imatinib, dasatinib of nilotinib.

De werkzame stof in Iclusig, ponatinib, behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'tyrosinekinaseremmers' worden genoemd. Ponatinib werkt door een tyrosinekinase (een enzym) genaamd Bcr-Abl te blokkeren, dat in een aantal receptoren op het oppervlak van de kankercellen wordt aangetroffen, waar het betrokken is bij het stimuleren van cellen tot ongecontroleerde deling. Door Bcr-Abl te blokkeren, helpt Iclusig de groei en uitzaaiing van leukemie onder controle te houden.

Iclusig werd in juli 2013 geregistreerd in de EU als weesgeneesmiddel (een geneesmiddel voor de behandeling van zeldzame ziektes).

Meer over de procedure

De beoordeling van Iclusig werd op 27 november 2013 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor

geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen deed. De aanbevelingen van het PRAC werden daarna toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vaststelde.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 15 januari 2015 een in de hele EU geldig juridisch bindend besluit nam.

Contact met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu