

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Taustteave

Ponatiniiib on türosiinkinaasiinhibiitor (TKI), mille eesmärk on inhibeerida natiivse BCR-ABL-i ja kõigi muteerunud vormide, sealhulgas suure resistentsusega T315I-mutatsiooni kinaasi.

1. juulil 2013 andis Euroopa Komisjon müügiloa ravimi kasutamiseks täiskasvanud patsientidel järgmistel näidustustel:

- kroonilises faasis, aktseleratsioonifaasis või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia (CML) patsientidel, kes on resistentsed dasatiniibi või nilotiniibi suhtes; kes ei talu dasatiniibi või nilotiniibi ning kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon; ning
- Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ALL) patsientidel, kes on dasatiniibi suhtes resistentsed; kes ei taolu dasatiniibi ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon.

2013. aasta oktoobris teatati Euroopa Ravimiametile, et veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähte esines sagedamini, kui oli täheldatud esialgse müügiloa taotlust toetavates kliinilistes uuringutes. Esitati II tüüpi muudatuse taotlus ja kehtestati täiendavad riskivähendusmeetmed, näiteks ravimiteabe muudatused. Samas jäi muutmise kiirmenetluses mitu küsimust lahendamata ning nende jaoks tuli lclusigi kasulikkuse ja riski tasakaalu käsitleda põhjalikumalt. Muu hulgas tuli täiendavalt arutada ponatiniibi farmakokineetika ja farmakodünaamika profiili, et leida kõigile patsiendirühmadele optimaalsed annused ja näidustused (sealhulgas algannuse ja annuse vähendamise soovitus), samuti täiendavalt hinnata kõiki veresoonte oklusiooniga seotud ravi ajal ilmnenud kõrvalnähte (ja võimalikke tagajärgi) ning südamepuudulikkuse olemust, raskust ja sagedust, uurida veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähte põhjustavat võimalikku toimemehhanismi ning kaaluda võimalikke täiendavaid riskivähendusmeetmeid. Seda arvestades algatas Euroopa Komisjon 27. novembril 2013 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel menetluse.

Teaduslik arutelu

Mittekliinilised küsimused

Ponatiniiibiga ravitavate patsientide veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude sagedama esinemise võimalike põhjuste arutelu osana käsitleti sihtrühma ja teiste rühmade kõrvaltoimete põhjal molekulaarmehhanisme. Veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähte võib põhjustada mitu võimalikku molekulaarmehhanismi. Ponatiniibi ravis veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude võimalike mehhanismide iseloomustamiseks korraldatakse mittekliinilised lisauuringud.

Kliinilised küsimused

Ponatiniiibi üldine ohutusprofiil on üldiselt kooskõlas müügiloa taotlemise ajal käsitletud profiiliga, kuid lisatud on veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude risk. II faasi uuringus (n = 449) esines veresoonte oklusiooniga seotud raskeid kõrvalnähte kokku 81 patsiendil (18%) ja veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähte (raskeid ja mitteraskeid) kokku 101 patsiendil (23%). Arteriaalse tromboosi nähtude sagedus püsib võrdlemisi konstantsena (100 patsiendiaasta kohta).

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee oli veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude suure riski tõttu seisukohal, et ravimiteabes tuleb selgelt märkida, et ponatiniibi kasutamine tuleb katkestada patsientidel, kelle haigus ei allu ravile (hematoloogiline ravivastus puudub 3 kuu möödumisel).

Rasket südamepuudulikkust esines kokku 23 patsiendil (5,1%). Südamepuudulikkust esines enamasti patsientidel, kellel on kaasuva haiguse risk ja kardiovaskulaarsed riskitegurid ning keda on varem ravitud kardiotoksiliste ravimitega, kaasa arvatud muude TKI-dega. Samuti on olemas veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude ja südamepuudulikkuse kui sekundaarse kõrvalnähu riski seos. Järelikult on asjakohane kinnitada olemasolevaid soovitusi, et enne ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi kardiovaskulaarset seisundit.

Trombotsüütidevastaste ainete, antikoagulantide või lipiidisisaldust vähendavate ainete võimalik roll veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude riski vähendamisel on endiselt ebaselge. Seepärast ei saa anda ametlikku soovitust nende ainete samaaegse kasutamise kohta ning tuleb uurida riske, et trombotsüütidevastased ained ja antikoagulandid võivad tekitada ponatiniibi saavatel patsientidel verejooksu.

Veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude risk on tõenäoliselt seotud annusega ja seepärast eeldatakse, et annuse vähendamine vähendab ka veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude riski. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee kaalus, kas annuse vähendamise soovitus (kõrvalnähtude puudumisel) on asjakohane kroonilises faasis CML-iga patsientidel, kellel on tekkinud oluline tsütogeneetiline ravivastus. Annuse vähendamisega seotud efektiivsusandmed näitavad, et vähendatud annusega patsientide ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) püsis praeguste järelkontrolliandmete alusel. See tekitab küsimuse, kas sarnaseid efektiivsustulemusi saab saavutada väiksema annusega (alg- ja/või säilitusannusega), mis eeldatavasti vähendab veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude riski. Need andmed aga hõlmavad suhteliselt väheseid patsiente, kellest enamikul vähendati annust kõrvalnähtude tõttu, ja järelkontrolli aeg on piiratud. Järelikult on ebaselge, kas konkreetsetes patsiendirühmas täheldatud ravivastuse säilimist saab laiendada kroonilises faasis CML-iga patsiendirühmale. Kuigi need andmed võivad olla kasulikud annuse vähendamist kaaluvatele arstidele, ei ole need praegu piisavad, et võtta vastu ametlikku soovitust annuse vähendamise kohta ilma kõrvalnähtudeta patsientidel. Ponatiniibi annuse ja efektiivsuse seose väljaselgitamise lisauuringute korraldamine on oluline, et uurida annuse vähendamist riskide minimeerimise raames, mis võib aidata parandada ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu. Kroonilises faasis CML-iga patsientide kohta korraldatakse annuste varieerimise uuring, et leida Iclusigi optimaalne algannus ning iseloomustada Iclusigi ohutust ja efektiivsust pärast olulise tsütogeneetilise ravivastuse tekke järgset annuse vähendamist. See uuring on ponatiniibi kasulikkuse ja riski väljaselgitamisel ülitähtis ning on müügiloa andmise tingimus.

Riskivähendusmeetmed

Iclusigi ravimiteavet muudeti, lisades järgmise teabe.

- Uuendati kardiovaskulaarse seisundi hindamise ja vajaduse korral alternatiivse ravi kaalumise soovitusi.
- Lisati annuse vähendamise järgsed ohutus- ja efektiivsusandmed nende kroonilises faasis CML-iga patsientide kohta, kellel on tekkinud oluline tsütogeneetiline ravivastus, et teatada arstidele praegu olemasolevad annuse vähendamise andmed.
- Ravi katkestamine, kui hematoloogilist ravivastust ei teki 3 kuu möödumisel.
- Lisahoiatused hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja verejooksu riski kohta antikoagulantide kasutamisel.
- Uuendati kõrvaltoimete teavet.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee nõudis täiendavat riskide minimeerimist. Müügiloa hoidja annab asjaomastele tervishoiutöötajatele teabematerjali, milles on esile tõstetud olulised

meditsiinilised riskid, kui soovitatakse järelvalvet ja/või annuse kohandamist, juhised kõrvalnähtude haldamiseks järelvalve ja annuse muutmise kaudu või ravi katkestamiseks ning olemasolevad andmed annuse ja veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude riski seose kohta.

Kokkuvõte

Kõigi menetluses hinnatud andmete põhjal ja onkoloogia teadusnõuanderühma nõuandel järeldas ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee, et Iclusigi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui arvestatakse ravimiteabe muudatusi ning võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed ja ravimiohutuse järelvalve meetmed.

Soovituse alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee arutas Euroopa Komisjoni algatatud menetlust Iclusigi (ponatiniibi) kohta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt;
- riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud andmed Iclusigi ohutuse ja efektiivsuse kohta ning onkoloogia teadusnõuanderühma esitatud seisukohad;
- riskihindamiskomitee võttis teadmiseks Iclusigi-raviga kaasneva veresoonte oklusiooniga seotud kõrvalnähtude raske riski, mis on tõenäoliselt seotud annusega;
- riskihindamiskomitee kaalus ka annuse ja efektiivsuse seose ning annuse ja toksilisuse seose olemasolevaid andmeid ning järeldas, et need on liiga piiratud, et anda ametlikku soovitust annuse vähendamise kui riskivähendusmeetme kohta nendel patsientidel, kellel toksilisust ei ilmne; komitee nõustus siiski, et neid andmeid on tähtis ravimiteabes kajastada;
- riskihindamiskomitee märkis ka, et kuigi andmed kroonilises faasis CML-i kohta on piiratud, viitavad need ravivastuse säilimisele vähendatud annusega patsientidel, mis pärast on tähtis vaja saada annuse ja efektiivsuse seose kohta lisaandmeid, et selle järgi saaks tulevikus välja töötada riskivähendusmeetmeid.

Seega on ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee arvamusel, et Iclusigi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui arvestatakse ravimiteabe muudatusi ning võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmed ja ravimiohutuse järelvalve meetmed.

Seega soovitab ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee muuta Iclusigi müügiloa tingimusi.

Ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee soovitab ka korraldada kroonilises faasis CML-iga patsientidel annuste varieerimise uuringu, et leida Iclusigi optimaalne algannus ning iseloomustada Iclusigi ohutust ja efektiivsust pärast olulise tsütogeneetilise ravivastuse tekke järgset annuse vähendamist.

Inimravimite komitee arvamus

Pärast ravimiohutuse järelvalve riskihindamiskomitee soovitusel kaalumist nõustus inimravimite komitee selle üldiste teaduslike järeldustega ja on arvamusel, et Iclusigi müügiluba tuleb muuta.