

## **Liite IV**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

### Taustatietoa

Ponatinibi on tyrosiinikinaasin estäjä, jonka tehtävänä on estää natiivin BCR-ABL:n ja kaikkien mutanttivarienttien, myös T315I-portinvartijan, kinaasiaktiivisuus.

Euroopan komissio myönsi myyntiluvan 1. heinäkuuta 2013 seuraaviin käyttöaiheisiin aikuisilla potilailla:

- kroonisessa vaiheessa, akseleroituneessa vaiheessa tai blastivaiheessa oleva krooninen myelooinen leukemia (CML), kun dasatinibi- tai nilotinibihoito ei tehoa tai kun potilaat eivät siedä dasatinibia tai nilotinibia ja kun jatkohoito imatinibilla ei ole kliinisesti tarkoituksenmukaista tai kun potilailla on T315I-mutaatio
- Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfoblastinen leukemia (Ph+ ALL), kun dasatinibi ei tehoa tai kun potilaat eivät siedä dasatinibia ja kun jatkohoito imatinibilla ei ole kliinisesti tarkoituksenmukaista tai kun potilailla on T315I-mutaatio.

Lokakuussa 2013 Euroopan lääkevirastolle ilmoitettiin, että verisuonia tukkeuttavia tapahtumia oli ilmennyt enemmän kuin alkuperäistä myyntilupaa tukeneissa kliinisissä tutkimuksissa oli havaittu. Myyntiluvan haltija toimitti tyyppin II muutoshakemuksen, ja käyttöön otettiin riskin minimoimiseen tähtääviä lisätoimia, kuten valmistetietojen päivityksiä. Oli kuitenkin useita selvittämättömiä seikkoja, joita ei saatu ratkaistua muutoshakemuksen nopeutetussa käsittelymenettelyssä ja jotka edellyttivät Iclusigin hyöty-riskisuhteen tarkempaa arviointia. Tällaisia seikkoja olivat ponatinibin farmakokineettisen ja farmakodynaamisen profiilin tarkempi selvittäminen optimaalisen annostuksen määrittämiseksi kaikissa potilasryhmissä ja käyttöaiheissa (mukaan lukien aloitusannosta ja annoksen pienentämistä koskevat suositukset), kaikkien hoidon aiheuttamien verisuonia tukkeuttavien haittatapahtumien (ja mahdollisten jälkiseurauksen) ja sydämen vajaatoiminnan luonteen, vakavuuden ja yleisyyden tarkempi arviointi, verisuonia tukkeuttaviin tapahtumiin johtavien mahdollisten vaikutusmekanismien selvittäminen ja muiden mahdollisten riskin pienentämistoimien pohtiminen. Tämän vuoksi Euroopan komissio aloitti 27. marraskuuta 2013 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn.

### Tieteellinen keskustelu

#### *Muut kuin kliiniset kysymykset*

Kun arvioitiin mahdollisia syitä, jotka saattavat aiheuttaa verisuonia tukkeuttavien tapahtumien lisääntymisen ponatinibilla hoidetuilla potilailla, keskusteltiin myös kohdekudokseen ja muuhun kuin kohdekudokseen perustuvista molekulaarisista mekanismeista. On olemassa monia mahdollisia molekulaarisia mekanismeja, jotka voivat vaikuttaa verisuonia tukkeuttavien tapahtumien syntymiseen. Tuonnempana tehdään uusia ei-kliinisiä tutkimuksia, joiden tavoitteena on luonnehtia tarkemmin mahdollisia mekanismeja, jotka liittyvät ponatinibihoidon yhteydessä ilmeneviin verisuonia tukkeuttaviin tapahtumiin.

#### *Kliiniset kysymykset*

Ponatinibin kokonaisturvallisuusprofiili on yleisesti ottaen yhdenmukainen myyntiluvan myöntämisen hetkellä esitetyn profiilin kanssa; merkittävin lisäys on maininta verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riskistä. Yhteensä 81 potilaalla (18 prosentilla) vaiheen 2 tutkimuksesta (n=449) on ollut verisuonia tukkeuttavia tapahtumia, jotka ovat olleet vakavia, ja yhteensä näitä tapahtumia (vakavia ja muita kuin vakavia) on ollut 101 potilaalla (23 prosentilla). Valtimoiden tromboottisten tapahtumien ilmaantuvuus (100:aa potilasvuotta kohti) on pysynyt melko tasaisena.

Verisuonia tukkeuttavien tapahtumien suuren riskin vuoksi PRAC katsoi, että valmistetiedoissa on tehtävä selväksi, että ponatinibihoito on lopetettava niiltä potilailta, jotka eivät reagoi hoitoon (ei hematologista vastetta kolmen kuukauden kuluessa).

Vakavia sydämen vajaatoimintatapahtumia on ilmennyt yhteensä 23 potilaalla (5,1 prosentilla). Valtaosa sydämen vajaatoimintatapahtumista ilmeni potilailla, joilla tiedetään olevan riski perussairauden, kardiovaskulaaristen riskitekijöiden ja aiempien kardiotoksisten lääkitysten, mukaan lukien muut tyrosiinikinaasin estäjät, vuoksi. Myös verisuonia tukkeuttavien tapahtumien ja toissijaisena tapahtumana ilmenevän sydämen vajaatoiminnan riskin välillä on yhteys. Sen vuoksi on tarpeen vahvistaa nykyisiä suosituksia, joiden mukaan potilaan kardiovaskulaarinen tilanne on arvioitava ennen hoidon aloittamista.

Trombosyyttitoimintaa estävien lääkkeiden, antikoagulanttien tai lipidipitoisuutta pienentävien lääkkeiden merkitys verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riskin pienentämisessä on edelleen epäselvä. Sen vuoksi ei voida antaa virallisia suosituksia näiden aineiden samanaikaisesta käytöstä, ja mahdolliset trombosyyttitoimintaa estäviin lääkkeisiin ja antikoagulantteihin liittyvät vuotoriskit ponatinibilla hoidetuilla potilailta on otettava huomioon.

Verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riski liittyy todennäköisesti annokseen, joten annoksen pienentäminen on tarpeen tämän riskin pienentämiseksi. PRAC arvioi, olisiko suositus annoksen pienentämisestä (jos haittatapahtumia ei ole) tarpeen CML:n kroonisesta vaiheesta sairastaville potilaille, jotka ovat saavuttaneet merkittävän sytogeneettisen vasteen (MCyR). Annoksen pienentämiseen liittyvät tehotiedot osoittavat, että niiden potilaiden, joiden annosta on pienennetty, vaste (MCyR ja merkittävä molekylaarinen vaste (MMR)) säilyi koko tällä hetkellä olemassa olevan seurannan keston ajan. Tämä herättää kysymyksen siitä, voitaisiinko samanlaisia tuloksia saavuttaa pienemmillä aloitus- ja/tai ylläpitoannoksilla, joiden kuitenkin odotetaan pienentävän verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riskiä. Nämä tiedot perustuvat kuitenkin melko pieneen potilasmäärään. Useimmilla potilailta annosta oli pienennetty haittatapahtumien vuoksi, ja seuranta-aika oli lyhyt. Siksi on epäselvää, voidaanko tässä nimenomaisessa potilasryhmässä havaittu vasteen säilyminen yleistää kaikkiin kroonisessa vaiheessa oleviin CML-potilaisiin. Vaikka näistä tiedoista voi olla hyötyä lääkäreille, jotka harkitsevat annoksen pienentämistä, niiden ei kuitenkaan katsota riittävän siihen, että voitaisiin antaa virallinen suositus annoksen pienentämisestä niillä potilailta, joilla ei ole ollut haittatapahtumia. Tärkeimpänä keinona tutkia annoksen pienentämistä riskin minimoimisen kannalta pidetään lisätutkimuksia, joiden tavoitteena on selvittää ponatinibin annos-vaikutussuhdetta. Tämä voisi lopulta parantaa valmisteen hyöty-riskisuhdetta. Kroonisen vaiheen CML-potilaiden keskuudessa tehdään annoksen vaihteluväliä tarkasteleva tutkimus, jotta voidaan määrittää Iclusigin optimaalinen aloitusannos ja luonnehtia Iclusigin turvallisuutta ja tehoa annoksen pienentämisen jälkeen, kun merkittävä sytogeneettinen vaste on saavutettu. Tutkimusta pidetään keskeisenä tekijänä ponatinibin hyöty-riskisuhteen määrittämisessä, ja se on asetettu myyntiluvan ehdoksi.

### **Riskinpienentämistoimet**

Iclusigin valmistetietoja tarkistettiin seuraavasti:

- Päivitetty suosituksia, jotka koskevat kardiovaskulaarisen tilanteen arvioimista ja vaihtoehtoisten hoitojen harkitsemista tarvittaessa.
- Lisätty tiedot turvallisuudesta ja tehosta, kun annosta on pienennetty kroonisen vaiheen CML-potilailta, jotka ovat saavuttaneet merkittävän sytogeneettisen vasteen. Näiden tietojen tarkoituksena on ilmoittaa lääkäreille, mitä tietoja annoksen pienentämisestä on tällä hetkellä saatavilla.
- Lisätty kehoitus lopettaa hoito, jos hematologista vastetta ei ole syntynyt kolmen kuukauden kuluessa.

- Lisätty varoituksia verenpaineen kohoamisesta, sydämen vajaatoiminnasta ja verenvuotoriskistä, joka liittyy hyytymistä estävien aineiden käyttöön.
- Päivitetty tietoja haittavaikutuksista.

Lisäksi PRAC edellytti riskinminimoinnin lisätoimia. Sen vuoksi myyntiluvan haltijan on toimitettava asianomaisille terveydenhuollon ammattilaisille perehdytysmateriaalia, jossa korostetaan niitä tärkeitä lääketieteellisiä riskejä, joita varten suositellaan seurantaa ja/tai annoksen mukauttamista. Materiaalin on sisällettävä myös haittatapahtumien hallinnan ohjeet, jotka perustuvat seurantaan ja annoksen mukauttamiseen tai hoidon lopettamiseen sekä annoksen ja verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riskin välisestä suhteesta saatavilla oleviin tietoihin.

### **Johtopäätökset**

Kaikkien menettelyn aikana arvioitujen tietojen ja onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmän näkemyksen perusteella PRAC päätti, että Iclusigin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kun otetaan huomioon valmistetietoihin tehdyt muutokset ja kun toteutetaan sovitut riskinminimointitoimet ja lääketurvatoimintaan liittyvät lisätoimet.

### **Suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC arvioi Iclusigia (ponatinibia) asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisessa menettelyssä, jonka Euroopan komissio oli aloittanut.
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijan esittämät tiedot Iclusigin turvallisuudesta ja tehosta sekä onkologian tieteellisen neuvonnan työryhmän esittämät näkemykset.
- PRAC otti huomioon Iclusigiin liittyvän vakavan verisuonia tukkeuttavien tapahtumien riskin, joka on todennäköisesti annosriippuvainen.
- PRAC tutki myös tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot annos-vaikutus- ja annos-myrkyllisyysuhteesta ja katsoi, että tietoja on liian vähän, jotta olisi voitu antaa virallinen suositus annoksen pienentämisestä riskinminimointitoimena potilailla, joilla ei ole ollut myrkyllisyyteen viittaavia oireita. Komitea kuitenkin totesi, että on tärkeää sisällyttää nämä tiedot valmistetietoihin.
- Lisäksi PRAC totesi, että kroonisen vaiheen CML-potilaita koskevat tiedot – vaikka niitä on vähän – viittaavat siihen, että vaste säilyy potilailla, joiden annosta on pienennetty. Siksi pidettiin tärkeänä, että annos-vaikutussuhteesta tuotetaan lisää tietoa mahdollisten tulevien riskinminimointitoimien perustelemiseksi.

Tällä perusteella PRAC katsoo, että Iclusigin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kun otetaan huomioon valmistetietoihin tehdyt muutokset ja kun noudatetaan sovittuja riskinminimointitoimia ja lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia.

Näin ollen PRAC suosittelee, että Iclusigin myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lisäksi PRAC suosittelee, että kroonisen vaiheen CML-potilaiden keskuudessa tehdään annoksen vaihteluväliä tarkasteleva tutkimus, jotta voidaan määrittää Iclusigin optimaalinen aloitusannos ja luonnehtia Iclusigin turvallisuutta ja tehoa annoksen pienentämisen jälkeen, kun merkittävä sytogeneettinen vaste on saavutettu.

## **Lääkevalmistekomitean kanta**

Arvioituaan PRACin suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy PRACin yleiset tieteelliset johtopäätökset ja katsoo, että Iclusigin myyntilupaa on muutettava.