

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

### Osnovne informacije

Ponatinib je zaviralec tirozin-kinaze, zasnovan za zaviranje kinazne dejavnosti nativnega produkta BCR-ABL in vseh mutiranih različic, vključno s T315I.

Evropska komisija je 1. julija 2013 izdala dovoljenje za promet z zdravilom za naslednje indikacije pri odraslih bolnikih:

- s kronično mieloično levkemijo (KML) v kronični, pospešeni ali blastni fazi, ki so odporni proti dasatinibu ali nilotinibu, ki ne prenašajo dasatiniba ali nilotiniba in pri katerih poznejše zdravljenje z imatinibom ni klinično primerno, oziroma ki imajo mutacijo T315I, in
- z za kromosom Philadelphia pozitivno akutno limfoblastno levkemijo (Ph+ ALL), ki so odporni proti dasatinibu, ki ne prenašajo dasatiniba in pri katerih poznejše zdravljenje z imatinibom ni klinično primerno, oziroma ki imajo mutacijo T315I.

Oktober 2013 so agencijo EMA obvestili, da je delež dogodkov žilne okluzije večji od deleža, opaženega v kliničnih preskušanjih, ki so podprla prvotno dovoljenje za promet z zdravilom. Predložila se je vloga za spremembo tipa II in uvedli so se dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot so posodobitve informacij o zdravilu. Vendar so bile prisotne številne izrazite težave, ki jih ni bilo mogoče odpraviti s hitrim postopkom za spremembo in so zahtevale dodatno presojo razmerja med tveganji in koristmi zdravila Iclusig. To je vključevalo dodatno presojo FK/FD profila ponatiniba, s katero bi določili optimalno odmerjanje pri vseh skupinah bolnikov in indikacijah (vključno s priporočili za začetni odmerek in zmanjšanje odmerka), dodatno oceno značaja, resnosti ter pogostnosti vseh z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov žilne okluzije (in morebitnih posledic) in srčnega popuščanja, raziskavo morebitnih mehanizmov delovanja, ki povzročajo dogodke žilne okluzije, in presojo možnosti za dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganja. Evropska komisija je zato 27. novembra 2013 uvedla postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

### Znanstvena razprava

#### *Neklinična vprašanja*

V okviru ocene morebitnih vzrokov, ki lahko pripeljejo do povečane pojavnosti dogodkov žilne okluzije pri bolnikih, zdravljenih s ponatinibom, so razpravljali o molekularnih mehanizmi, ki temeljijo na predvidenih in nepredvidenih učinkih. Obstajajo številni verjetni molekularni mehanizmi, ki bi lahko prispevali k dogodkom žilne okluzije. Opravile se bodo dodatne predklinične študije, katerih cilj bo nadaljnja karakterizacija morebitnih mehanizmov za dogodke žilne okluzije pri zdravljenju s ponatinibom.

#### *Klinična vprašanja*

Splošni varnostni profil ponatiniba je na splošno skladen z varnostnim profilom, ki so ga obravnavali v času izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer pa je treba omeniti pomembno vključitev tveganja za dogodke žilne okluzije. V študiji 2. faze (n = 449) je imelo skupno 81 (18 %) bolnikov resne dogodke žilne okluzije, skupno 101 bolnik (23 %) pa je imel dogodke žilne okluzije (resne in neresne). Incidenca arterijskih trombotičnih dogodkov (na 100 bolnikovih let) ostaja sorazmerno stanovitna.

Odbor PRAC je zaradi velikega tveganja za dogodke žilne okluzije menil, da je treba v informacijah o zdravilu jasno navesti, da je treba uporabo ponatiniba prekiniti pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje (brez hematološkega odziva po treh mesecih).

Resni dogodki srčnega popuščanja so se pojavili pri skupno 23 bolnikih (5,1 %). Večina primerov srčnega popuščanja se je pojavila pri bolnikih z znanim tveganjem zaradi osnovne bolezni, kardiovaskularnih dejavnikov tveganja in predhodnega zdravljenja s kardiotoksičnimi zdravili, vključno z drugimi zaviralci tirozin-kinaze. Obstaja tudi povezava med dogodki žilne okluzije in tveganjem za srčno popuščanje kot sekundarnim dogodkom. Zato je ustrezno, da se bolj poudarijo obstoječa priporočila za oceno bolnikovega kardiovaskularnega stanja pred začetkom zdravljenja.

Morebitna vloga antitrombotikov, antikoagulantov ali zdravil za zniževanje ravni lipidov pri zmanjševanju tveganja za dogodke žilne okluzije ostaja neznana. Posledično ni mogoče pripraviti nobenega uradnega priporočila glede sočasne uporabe teh učinkovin, prav tako pa je treba upoštevati morebitna tveganja za krvavitev pri uporabi antitrombotikov in antikoagulantov v kombinaciji s ponatinibom.

Tveganje za dogodke žilne okluzije je verjetno povezano z odmerkom, zato je pričakovati, da bo zmanjšanje odmerka zmanjšalo tveganje za dogodke žilne okluzije. Odbor PRAC je pretehtal, ali je priporočilo za zmanjšanje odmerka (ob odsotnosti neželenega dogodka) pri bolnikih s KML v kronični fazi, ki so dosegli velik citogenetski odziv, ustrezno. Podatki o učinkovitosti, povezani z zmanjšanjem odmerka, kažejo, da se je pri bolnikih, pri katerih so zmanjšali odmerek, odziv (velik citogenetski odziv (MCyR) in velik molekularski odziv (MMR)) ohranil med celotnim trenutno razpoložljivim sledenjem. Pri tem se pojavi vprašanje, ali bi bilo mogoče podobne izide glede učinkovitosti doseči z manjšimi (začetnimi in/ali vzdrževalnimi) odmerki, za katere je pričakovati, da bodo zmanjšali tveganje za dogodke žilne okluzije. Vendar ti podatki vključujejo sorazmerno malo bolnikov, pri večini katerih so odmerki zmanjšali zaradi neželenih dogodkov, čas sledenja pa je omejen. Zato torej ni jasno, ali je mogoče vzdrževanje odziva, ki so ga opazili v tej skupini bolnikov, posplošiti za celotno populacijo KML v kronični fazi. Medtem ko so lahko ti podatki koristni za zdravnike, ki razmišljajo o zmanjšanju odmerka, trenutno ne zadostujejo za sprejetje uradnega priporočila za zmanjšanje odmerka pri bolnikih brez neželenega dogodka. Za preučevanje zmanjšanja odmerka za zmanjšanje tveganja, ki bi lahko pripeljalo do izboljšanja razmerja med tveganji in koristmi zdravila, so ključne dodatne študije, usmerjene na pojasnjevanje razmerja med učinkovitostjo ter odmerkom ponatiniba. Pri bolnikih s KML v kronični fazi bodo izvedli študijo z različnimi odmerki, v kateri bodo določili optimalni začetni odmerek zdravila Iclusig in opredelili varnost ter učinkovitost zdravila Iclusig po zmanjšanju odmerka, ko je bolnik dosegel velik citogenetski odziv (MCyR). Ta študija je ključna za oceno razmerja med tveganji in koristmi ponatiniba in je pogoj za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom.

### **Ukrepi za zmanjšanje tveganja**

Informacije o zdravilu Iclusig so bile spremenjene tako, da vključujejo:

- posodobljena priporočila za oceno kardiovaskularnega stanja in razmislek o nadomestnih oblikah zdravljenja, kadar je to primerno;
- vključitev podatkov o varnosti in učinkovitosti po zmanjšanju odmerka pri bolnikih s KML v kronični fazi, ki so dosegli velik citogenetski odziv (MCyR), da bi zdravnike obvestili o trenutno razpoložljivih podatkih o zmanjšanju odmerka;
- prekinitev zdravljenja, če po treh mesecih ni prišlo do hematološkega odziva;
- dodatna opozorila glede hipertenzije, srčnega popuščanja in tveganja za krvavitev v kombinaciji z učinkovinami proti strjevanju krvi;
- posodobljene informacije o neželenih učinkih.

Odbor PRAC je zahteval dodatno ukrepanje za zmanjševanje tveganja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zadevnim zdravstvenim delavcem posredoval izobraževalno gradivo, ki

izpostavlja pomembna zdravstvena tveganja, pri katerih se priporoča spremljanje in/ali prilagajanje odmerka, navodila za obravnavo neželenih dogodkov na podlagi spremljanja ter spreminjanja odmerka ali prekinitve zdravljenja in razpoložljive podatke o razmerju med odmerkom ter tveganjem za dogodke žilne okluzije.

### **Splošni zaključek**

Na podlagi celotnih podatkov, ocenjenih med postopkom, in nasveta Znanstvene svetovalne skupine za onkologijo je odbor PRAC sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Iclusig ostaja pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjševanje tveganja ter se izvajajo dodatne dogovorjene farmakovigilančne dejavnosti.

### **Podlaga za priporočilo**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je proučil zdravilo Iclusig (ponatinib) v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki ga je uvedla Evropska komisija;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke o varnosti ter učinkovitosti zdravila Iclusig, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in mnenja Znanstvene svetovalne skupine za onkologijo;
- odbor PRAC se je seznanil z resnim tveganjem za dogodke žilne okluzije, povezanim z zdravilom Iclusig, ki je verjetno odvisno od odmerka;
- odbor PRAC je prav tako pregledal trenutno razpoložljive podatke o razmerju med odmerkom in učinkovitostjo ter odmerkom in toksičnostjo ter sklenil, da so preveč omejeni za sprejetje uradnega priporočila glede ukrepa za zmanjšanje odmerka pri bolnikih brez toksičnosti. Vendar se je strinjal, da je te podatke pomembno vključiti v informacije o zdravilu;
- odbor PRAC je prav tako opazil, da podatki (čeprav omejeni) pri KML v kronični fazi kažejo na vzdrževanje odziva pri bolnikih, pri katerih so zmanjšali odmerek, zato je menil, da je pomembno pridobiti dodatne podatke o razmerju med odmerkom in učinkovitostjo, ki bi podprli morebitne ukrepe za zmanjševanje tveganja v prihodnosti,

odbor PRAC meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Iclusig ostaja pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjševanje tveganja ter se izvajajo dodatne dogovorjene farmakovigilančne dejavnosti.

Posledično je odbor PRAC priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Iclusig.

Odbor je prav tako priporočil, da se pri bolnikih s KML v kronični fazi izvede študija z različnimi odmerki, v kateri bodo določili optimalni začetni odmerek zdravila Iclusig in opredelili varnost ter učinkovitost zdravila Iclusig po zmanjšanju odmerka, ko je bolnik dosegel velik citogenetski odziv.

### **Mnenje odbora CHMP**

Po proučitvi priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal s splošnimi znanstvenimi zaključki odbora PRAC in menil, da je treba dovoljenje za promet z zdravilom Iclusig spremeniti.