

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Bakgrundsinformation

Ponatinib är en tyrosinkinashämmare (TKI) som utformats för att hämma kinasaktiviteten av nativ BCR-ABL och samtliga mutanta varianter, inräknat "portvakts-T315I".

Godkännandet för försäljning beviljades av Europeiska kommissionen den 1 juli 2013 för följande indikationer hos vuxna patienter:

- kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intolerant mot dasatinib eller nilotinib och för vilken påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämpligt; eller som har T315I-mutationen, samt
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intolerant mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämpligt; eller som har T315I-mutationen.

I oktober 2013 informerades EMA om att antalet vaskulära ocklusiva händelser var större än vad som setts i de kliniska prövningar som låg till stöd för det ursprungliga godkännandet för försäljning. En typ II-ändring lämnades in och kompletterande åtgärder för riskminimering såsom uppdateringar av produktinformationen genomfördes. Det fanns dock ett antal obesvarade frågor som inte kunde lösas inom det skyndsamma ändringsförfarandet och som krävde en förnyad granskning av nytta-riskförhållandet för Iclusig. I dessa frågor ingick att ytterligare överväga PK-PD-profilen för ponatinib för att bestämma den optimala doseringen i alla patientpopulationer och vid alla indikationer (inräknat rekommendationer för initial dos och dosreduktioner), att ytterligare bedöma typen, svårighetsgraden och frekvensen av alla vaskulära ocklusiva oönskade händelser (och möjliga följdverkningar) till följd av behandling, samt hjärtsvikt, att utforska de potentiella verkningsmekanismer som leder till vaskulära ocklusiva händelser samt att överväga möjligheterna för ytterligare åtgärder för riskminimering. Den 27 november 2013 inledde Europeiska kommissionen därför ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Vetenskaplig diskussion

Icke-kliniska frågor

Som del av bedömningen av potentiella orsaker som kan leda till ökade vaskulära ocklusiva händelser hos ponatinib-behandlade patienter diskuterades molekylära mekanismer baserat på effekter "on-target" och "off-target". Det finns ett antal sannolika molekylära mekanismer som kan bidra till de vaskulära ocklusiva händelserna. Ytterligare icke-kliniska studier kommer att utföras för att närmare beskriva de potentiella mekanismerna för vaskulära ocklusiva händelser vid behandling med ponatinib.

Kliniska frågor

Ponatinibs övergripande säkerhetsprofil stämmer i stora drag med den som föreslogs vid tiden för godkännandet för försäljning, med det betydande tillägget av risken för vaskulära ocklusiva händelser. Sammanlagt 81 patienter (18 procent) i fas 2-studien (n=449) upplevde allvarliga vaskulära ocklusiva händelser och totalt sett upplevde sammanlagt 101 patienter (23 procent) vaskulära ocklusiva händelser (allvarliga och icke allvarliga). Incidensen för arteriella trombotiska händelser (per 100 patientår) förblir relativt konstant.

Med tanke på den höga risken för vaskulära ocklusiva händelser ansåg PRAC att det i produktinformationen bör framgå tydligt att ponatinib ska sättas ut hos patienter som inte svarar på behandling (inget hematologiskt svar vid 3 månader).

Allvarliga fall av hjärtinsufficiens inträffade hos totalt 23 patienter (5,1 procent). De flesta fallen av hjärtinsufficiens skedde hos patienter med känd risk genom underliggande sjukdom, kardiovaskulära riskfaktorer och tidigare behandling med kardiotoxiska läkemedel såsom andra TKI. Det finns även ett samband mellan vaskulära ocklusiva händelser och en risk för hjärtinsufficiens som sekundär händelse. Det är därför lämpligt att förstärka befintliga rekommendationer om bedömning av patientens kardiovaskulära status före behandlingsstart.

Den eventuella roll som intas av trombocyttaggregationshämmande, antikoagulantia eller lipidsänkande medel för minskning av risken för vaskulära ocklusiva händelser är fortfarande osäker. Därför kan ingen formell rekommendation utfärdas för samtidig användning av dessa medel, och de potentiella riskerna för blödning med trombocyttaggregationshämmande medel och antikoagulantia hos patienter som behandlas med ponatinib behöver beaktas.

Risken för vaskulära ocklusiva händelser är troligen dosrelaterad och därför skulle en dosreduktion förväntas minska risken för vaskulära ocklusiva händelser. PRAC övervägde huruvida en rekommendation om dosreduktion (i frånvaro av oönskade händelser) var lämplig för patienter med KML i kronisk fas som uppnått ett betydande cytogenetiskt svar. Effektdata gällande dosreduktion visar att patienter som har fått nedsatt dos upprätthöll svaret (MCyR och MMR) under hela den för närvarande tillgängliga uppföljningen. Detta väcker frågan om liknande utfall för effekten kan uppnås med lägre (start- och/eller underhålls-) doser, vilka förväntas minska risken för vaskulära ocklusiva händelser. I dessa data ingick dock ett relativt litet antal patienter, varav de flesta hade fått nedsatt dos till följd av oönskade händelser, och uppföljningstiden är begränsad. Det är därför oklart huruvida det upprätthållna svaret i denna särskilda patientgrupp kan generaliseras till populationen med KML i kronisk fas. Samtidigt som dessa uppgifter kan vara till nytta för läkare som överväger dosreduktioner, anses det idag inte tillräckligt för att anta en formell rekommendation om dosreduktion för patienter som inte har upplevt oönskade händelser. Det betraktas som avgörande att ytterligare studier utförs för att klargöra dos-effektförhållandet för ponatinib för att göra det möjligt att utforska dosreduktion inom ramen för riskminimering, vilket slutligen kan leda till att produktens nytta-riskförhållande förbättras. En dosfinnande studie kommer att utföras på patienter med KML i kronisk fas för att bestämma den optimala startdosen av Iclusig och karakterisera säkerhet och effekt av Iclusig efter dosreduktioner efter att MCyR uppnåtts. Denna studie betraktas som avgörande för ponatinibs nytta-riskförhållande och har lagts in som ett villkor för godkännandet för försäljning.

Åtgärder för riskminimering

Produktinformationen till Iclusig revideras för att täcka följande:

- Uppdaterade rekommendationer för bedömning av kardiovaskulär status och övervägande av alternativa behandlingar där så är lämpligt.
- Inlagda effekt- och säkerhetsuppgifter efter dosreduktion för patienter med KML i kronisk fas som har uppnått MCyR för att informera läkare om de för närvarande tillgängliga uppgifterna om dosreduktion.
- Avbruten behandling om ett hematologiskt svar inte har skett vid 3 månader.
- Kompletterande varningar om hypertoni, hjärtinsufficiens och blödningsrisk med antikoagulantia.
- Uppdaterad information om biverkningar.

PRAC krävde en kompletterande åtgärd för riskminimering. Innehavaren av godkännande för försäljning ska förse relevant vårdpersonal med utbildningsmaterial som betonar betydande medicinska risker för vilka övervakning och/eller dosjustering rekommenderas, anvisningar om

hantering av oönskade händelser baserat på övervakning och dosmodifieringar eller utsättning av behandling och tillgängliga uppgifter om förhållandet mellan dos och risk för vaskulära ocklusiva händelser.

Huvudsakliga slutsatser

Baserat på de samlade data som bedömdes under förfarandet och på råden från den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Iclusig är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i produktinformationen och med förbehåll för de avtalade åtgärderna för riskminimering och kompletterande biverkningsbevakning.

Skäl till rekommendationen

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat Iclusig (ponatinib) i förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, som inletts av Europeiska kommissionen.
- PRAC har granskat alla data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning om effekten och säkerheten för Iclusig, samt åsikterna från den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi.
- PRAC har noterat den allvarliga risken för vaskulära ocklusiva händelser i samband med Iclusig, vilken troligtvis är dosrelaterad.
- PRAC har även övervägt de för närvarande tillgängliga uppgifterna om förhållandet dos-effekt och dos-toxicitet, och fann att de var för begränsade för en formell rekommendation om dosreduktion som en åtgärd för riskminimering hos patienter som inte upplevt toxicitet. Kommittén instämmer dock i att det är viktigt att dessa data återges i produktinformationen.
- PRAC har även noterat att uppgifterna vid KML i kronisk fas är begränsade men ändå indikativa för ett upprätthållet svar hos patienter med nedsatt dos, varför det ansågs viktigt att ytterligare data genereras om förhållandet dos-effekt för att eventuellt ge underlag för framtida åtgärder för riskminimering.

PRAC anser därför att nytta-riskförhållandet för Iclusig är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i produktinformationen och med förbehåll för de avtalade åtgärderna för riskminimering och kompletterande biverkningsbevakning.

PRAC har därför rekommenderat ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Iclusig.

PRAC rekommenderade även att en dosfinnande studie bör utföras på patienter med KML i kronisk fas för att bestämma den optimala startdosen av Iclusig och beskriva säkerheten och effekten av Iclusig efter dosreduktioner efter att ett betydande cytogenetiskt svar uppnåtts.

CHMP:s yttrande

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna av PRAC och anser att godkännandet för försäljning av Iclusig bör ändras.