



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. Januar 2015
EMA/40159/2015

Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt weitere Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Blockaden in den Blutgefäßen im Zusammenhang mit Iclusig

Am 23. Oktober 2014 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre Überprüfung von Nutzen und Risiken von Iclusig (Ponatinib), einem Arzneimittel für die Behandlung von Leukämie (Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen), ab und empfahl, die Warnhinweise in der Produktinformation zu verstärken, um das Risiko von Blutgerinnseln und Blockaden in den Arterien zu minimieren.

Iclusig ist zur Anwendung bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) und akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) zugelassen, die andere Arzneimittel derselben Klasse (auch „Tyrosinkinasehemmer“ genannt) entweder nicht einnehmen können oder diese nicht vertragen. Die Überprüfung folgte einer vorherigen Bewertung der Daten aus klinischen Prüfungen, welche nahe legten, dass Fälle von Blutgerinnseln und Blockaden in den Arterien bzw. Venen häufiger auftraten, als zum Zeitpunkt der ursprünglichen Zulassung des Arzneimittels beobachtet worden war.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass das Risiko einer Blockade in den Blutgefäßen im Zusammenhang mit Iclusig wahrscheinlich dosisabhängig ist; die Daten reichen jedoch nicht aus, um eine formelle Empfehlung für die Anwendung niedrigerer Dosierungen von Iclusig auszusprechen, und es besteht ein Risiko, dass niedrigere Dosierungen möglicherweise nicht bei allen Patienten ebenso wirksam sind bzw. dass die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlungen möglicherweise geringer ist. Daher sollte die empfohlene Anfangsdosis von Iclusig weiterhin 45 mg einmal täglich betragen. Die Produktinformation wurde mit verstärkten Warnhinweisen über die Risiken im Zusammenhang mit Iclusig aktualisiert; außerdem wurden für medizinisches Fachpersonal die neuesten Daten aufgenommen, für den Fall, dass diese in Erwägung ziehen, die Iclusig-Dosis bei Patienten mit CML in der „chronischen Phase“, die gut auf die Behandlung ansprechen und bei denen möglicherweise ein besonderes Risiko für eine Blockade in den Blutgefäßen besteht, zu reduzieren. Darüber hinaus sollte medizinisches Fachpersonal die Anwendung von Iclusig abbrechen, wenn nach dreimonatiger Behandlung kein vollständiges Ansprechen erreicht wurde, und die Patienten sollten hinsichtlich hohen Blutdrucks oder Anzeichen für Herzprobleme überwacht werden.

Das Unternehmen, das Iclusig in Verkehr bringt, wird medizinischem Fachpersonal Informationsmaterialien bereitstellen, in denen die Hauptrisiken, in deren Zusammenhang Überwachungsmaßnahmen und/oder Dosisanpassungen empfohlen werden, aufgezeigt werden und



welche die verfügbaren Daten hinsichtlich der Beziehung zwischen der Iclusig-Dosis und dem Risiko für eine Blockade in den Blutgefäßen enthalten.

Des Weiteren ist eine Studie zur Sicherheit und zum Nutzen von Iclusig geplant, um zu klären, ob niedrigere Dosen des Arzneimittels mit einem niedrigeren Risiko für Blutgerinnsel bzw. Blockaden in den Blutgefäßen verbunden sind, gleichzeitig aber weiterhin einen positiven Effekt bei Patienten mit CML in der chronischen Phase haben.

Die Überprüfung von Iclusig erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA. Während der Überprüfung bewertete der PRAC die verfügbaren Daten zu Art, Häufigkeit und Schwere der Blutgerinnsel bzw. Blockaden in den Arterien oder Venen sowie den potenziellen Mechanismus, der diesen Nebenwirkungen zugrunde liegt. Zudem zog der PRAC eine Gruppe von Onkologieexperten zurate, bevor er seine Empfehlungen finalisierte, die der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur in seinem abschließenden Gutachten befürwortete. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt; am 15. Januar 2015 erging eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung der Europäischen Kommission.

Informationen für Patienten

- Iclusig ist ein Arzneimittel, das für die Behandlung von Leukämie, einer Krebsart, die die weißen Blutkörperchen betrifft, angewendet wird. Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt werden, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln und Blockaden in den Blutgefäßen, welche schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen können (wie z. B. Herzinfälle oder Schlaganfälle).
- Vor Beginn Ihrer Behandlung mit Iclusig sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung führt Ihr Arzt eine Beurteilung Ihres Risikos für Herz- und Kreislaufprobleme durch.
- Wenn Sie innerhalb von drei Monaten nur unzureichend auf die Behandlung ansprechen oder wenn bei Ihnen während der Behandlung Herz- bzw. Kreislaufprobleme auftreten, wird die Behandlung mit Iclusig in der Regel abgesetzt.
- Falls Sie Fragen oder Bedenken haben, sollten Sie Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal zu Rate ziehen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal sollte die folgenden Empfehlungen befolgen:

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Iclusig ist in allen zugelassenen Indikationen weiterhin positiv, und die Anfangsdosis beträgt weiterhin 45 mg täglich. Der kardiovaskuläre Zustand des Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Iclusig beurteilt und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden.
- Die Behandlung mit Iclusig sollte abgesetzt werden, wenn nach drei Monaten kein vollständiges hämatologisches Ansprechen erreicht wurde. Dosisänderungen oder Behandlungsunterbrechungen (vorübergehend oder permanent) sollten in Erwägung gezogen werden, um eine Kontrolle der Behandlungstoxizität zu gewährleisten.
- Das Risiko für Gefäßverschlüsse im Zusammenhang mit Iclusig ist wahrscheinlich dosisabhängig; die derzeit vorliegenden Daten zur Beziehung zwischen Dosis und Wirksamkeit bzw. Dosis und Toxizität reichen jedoch nicht aus, um eine formelle Empfehlung hinsichtlich einer Dosisreduzierung auszusprechen, und es besteht ein Risiko für eine niedrigere Wirksamkeit bei niedrigeren Dosen.

- Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosisreduzierung infolge eines guten zytogenetischen Ansprechens (*major cytogenetic response*) bei Patienten mit CML in der chronischen Phase wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aufgenommen, um der verordnenden Person Informationen bereitzustellen und eine individuelle Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Iclusig hinsichtlich einer Dosisreduzierung zu erleichtern.
- Wird eine reduzierte Dosis Iclusig angewendet, sollten Ärzte Patienten hinsichtlich der Aufrechterhaltung des therapeutischen Ansprechens überwachen.
- Medizinischem Fachpersonal werden Informationsmaterialien bereitgestellt, in denen die Hauptrisiken, in deren Zusammenhang Überwachungsmaßnahmen und/oder Dosisanpassungen empfohlen werden, aufgezeigt werden. Die Materialien werden darüber hinaus die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib im Falle einer Dosisreduzierung bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die ein gutes zytogenetisches Ansprechen erreicht haben, enthalten. Bei Bewertungen hinsichtlich einer Dosisreduzierung sollten stets mehrere Faktoren berücksichtigt werden, einschließlich der kardiovaskulären Risiken für den Patienten, der Nebenwirkungen der Behandlung und der Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen.

Es wird eine Dosisfindungsstudie mit Patienten mit CML in der chronischen Phase durchgeführt werden, um die optimale Anfangsdosis von Iclusig festzustellen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig nach Dosisreduzierungen infolge des Erreichens eines guten zytogenetischen Ansprechens zu charakterisieren. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Auflage für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Iclusig. Die EMA wird die Ergebnisse auswerten, sobald diese vorliegen.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Iclusig ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit den folgenden Arten von Leukämie (Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen):

- chronische myeloische Leukämie (CML);
- akute lymphoblastische Leukämie (ALL) bei Patienten, die „Philadelphia-Chromosom-positiv“ (Ph+) sind.

Iclusig wird bei Patienten angewendet, die Dasatinib oder Nilotinib (andere Arzneimittel zur Behandlung von Leukämie) nicht vertragen oder auf diese nicht ansprechen und für die eine Folgebehandlung mit Imatinib nicht als angemessen erachtet wird. Es wird außerdem bei Patienten angewendet, die eine Genmutation mit der Bezeichnung „T315I-Mutation“ aufweisen und aufgrund derer sie gegen eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib resistent sind.

Der Wirkstoff in Iclusig, Ponatinib, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Tyrosinkinasehemmer“ genannt werden. Ponatinib wirkt, indem es eine Tyrosinkinase (ein Enzym) mit dem Namen Bcr-Abl hemmt, die sich in einigen Rezeptoren an der Oberfläche der Krebszellen befindet und dort zur Stimulierung der Zellen zur unkontrollierbaren Teilung beiträgt. Durch die Hemmung von Bcr-Abl trägt Iclusig zur Kontrolle des Wachstums und der Ausbreitung von Leukämiezellen bei.

Iclusig wurde im Juli 2013 in der EU als sogenanntes Orphan-Arzneimittel (Arzneimittel für seltene Leiden) zugelassen.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Iclusig wurde am 27. November 2013 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt; am 15. Januar 2015 erging eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung der Europäischen Kommission.

Kontaktdaten unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu