

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pamatinformācija

Ponatinibs ir tirozīnkināzes inhibitors (TKI), kas izstrādāts, lai inhibētu natīvās *BCR-ABL* kināzes un visu tās mutāciju variantu, tostarp "vārtsarga" T315I, aktivitāti.

Eiropas Komisija 2013. gada 1. jūlijā izsniedza reģistrācijas apliecību šādām indikācijām pieaugušiem pacientiem:

- hroniska mieloleikoze (HML) hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, kuriem ir rezistence pret dasatinibu vai nilotinibu, kuriem ir dasatiniba vai nilotiniba nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinibu nav klīniski piemērota, vai arī kuriem ir T315I mutācija un
- Filadelfijas hromosomas pozitīva akūta limfoblastiska limfoleikoze (Ph+ALL), kuriem ir rezistence pret dasatinibu, dasatiniba nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinibu nav klīniski piemērota, vai kuriem ir T315I mutācija.

EMA 2013. gada oktobrī saņēma informāciju, ka asinsvadu nosprostošanās gadījumu daudzums ir bijis lielāks nekā klīniskajos pētījumos, pamatojoties uz kuriem tika izsniegta sākotnējā reģistrācijas apliecība. Tika iesniegtas II tipa izmaiņas, un ieviesti papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, atjaunināta zāļu informācija. Tomēr bija vairāki neatrisināti jautājumi, kurus nevarēja atrisināt paštrinātā izmaiņu procedūrā un kam bija nepieciešama *Iclusig* ieguvumu un riska attiecības papildu pārskatīšana. Te jāmin ponatiniba PK-PD profila papildu izvērtēšana, lai visām pacientu populācijām un indikācijām noteiktu optimālo devu (tostarp sākotnējās devas un devas samazinājuma rekomendācijas), visās ārstēšanās novērotās asinsvadu nosprostošanās nevēlamās blakusparādības (un iespējamo komplikāciju) papildu izvērtēšana un sirds mazspēju, kā arī asinsvadu nosprostošanos izraisošo iespējamo darbības mehānismu izpēti un tālāku riska mazināšanas pasākumu iespēju apsvēršana. Tādēļ 2013. gada 27. novembrī atbilstoši Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam Eiropas Komisija uzsāka procedūru.

Zinātniskā diskusija

Neklīniskie jautājumi

Pamatojoties uz mērķa un sekundāru iedarbību, molekulārie mehānismi tika izvērtēti kā daļa no iespējamiem cēloņiem, kuru rezultātā ar ponatinibu ārstētiem pacientiem novēroja paaugstinātu asinsvadu nosprostošanās gadījumu skaitu. Pastāv vairāki ticami molekulārie mehānismi, kas var veicināt asinsvadu nosprostošanos. Turpmāk tiks veikti neklīniski pētījumi, kuru mērķis ir turpmāk aprakstīt asinsvadu nosprostošanās iespējamus mehānismus, ārstējot ar ponatinibu.

Klīniskie jautājumi

Ponatiniba kopējais drošuma profils galvenokārt sakrīt ar reģistrācijas apliecības izdošanas laikā izskatīto profilu, bet ar būtisku papildinājumu — asinsvadu nosprostošanās risku. Kopumā 2. fāzes pētījumā (n = 449) 81 (18 %) pacientam konstatēja smagu asinsvadu nosprostošanos, un kopumā 101 pacientam (23 %) bija asinsvadu nosprostošanās gadījumi (smagi un nenožīmīgi). Arteriālu trombotisku notikumu incidence (uz 100 pacientgadiem) saglabājas relatīvi konstanta.

Tā kā asinsvadu nosprostošanās risks ir liels, PRAC uzskatīja, ka zāļu aprakstā ir skaidri jānorāda, ka pacientiem, kuri nereaģē uz ārstēšanu (pēc 3 mēnešiem nav hematoloģiskas atbildes reakcijas), ponatiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Kopumā 23 pacientiem (5,1 %) novēroja smagu sirds mazspēju. Vairums no sirds mazspējas gadījumiem notika pacientiem ar zināmu, blakussaslimšanas radītu risku, kardiovaskulārajiem riska faktoriem un iepriekšēju ārstēšanu ar kardiotoxiskām zālēm, tostarp citiem TKI. Pastāv arī saistība

starp asinsvadu nosprostošanos un sekundāras sirds mazspējas risku. Tādēļ ir jādod stingrāks pamatojums ieteikumiem izvērtēt pacienta sirds un asinsvadu sistēmas stāvokli pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Joprojām nav skaidrības, kā darbojas antiagregantu, antikoagulantu vai lipīdu līmeni pazeminošas zāles, samazinot asinsvadu nosprostošanās risku. Tādēļ nav iespējams izdot oficiālus ieteikumus pacientiem, kuri ārstēti ar ponatinibu, par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu ar antiagregantiem un antikoagulantiem, kā arī par iespējamu asiņošanas risku.

Asinsvadu nosprostošanās risks visticamāk ir saistīts ar devu, un tādēļ varētu sagaidīt, ka devas samazināšana samazina asinsvadu nosprostošanās risku. *PRAC* apsvēra, vai pacientiem ar hroniskās fāzes HML, kuriem ir nozīmīga citogēna atbildes reakcija, ieteikums samazināt devu (ja nav nevēlamu blakusparādību) ir piemērots. Ar devas samazināšanu saistīti iedarbīguma dati norāda, ka pacientiem, kuriem samazināja devu, pašlaik pieejamo atkārtoto apskašu laikā atbildes reakcija ir saglabāta (nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*MCyR*) un nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (*MMR*)). Tādēļ rodas jautājums, vai līdzīgus iedarbīguma rezultātus iespējams sasniegt ar zemākām devām (sākuma un/vai uzturošajām), kas, domājams, samazina asinsvadu nosprostošanās risku. Tomēr šie dati ir iegūti no relatīvi neliela skaita pacientu, kuriem vairumā gadījumu devu samazināja nevēlamu blakusparādību dēļ, kā arī atkārtoto apskašu laiks bija ierobežots. Tādēļ nav skaidrs, vai šajā noteiktajā pacientu grupā novēroto saglabāto atbildes reakciju var vispārināt uz HML–HF populāciju. Lai gan ārstiem, kuri apsver devas samazināšanu, šie dati var būt noderīgi, tie šobrīd ir nepietiekami, lai pacientiem, kuriem nav bijis nevēlamu blakusparādību, izdotu formālu rekomendāciju samazināt devu. Turpmākie pētījumi, lai noteiktu, kāda veida saistība pastāv starp ponatiniba devu un iedarbīgumu, ir būtiski svarīgi, riska mazināšanas kontekstā nodrošinot arī devas samazināšanas izpēti, ar ko varētu uzlabot zāļu ieguvuma un riska samēru. Lai noteiktu *Iclusig* optimālo sākuma devu un aprakstītu *Iclusig* drošumu un iedarbīgumu pēc devas samazinājuma, kad sasniegts *MCyR*, pacientiem ar HML–HF tiks veikts devas diapazona pētījums. Šis pētījums tiek uzskatīts par svarīgāko faktoru, lai noteiktu ponatiniba ieguvuma un riska attiecību, un ir noteikts kā nosacījums reģistrācijas apliecības piešķiršanai.

Riska mazināšanas pasākumi

Iclusig zāļu apraksts tika pārskatīts, lai tajā iekļautu turpmāk norādīto informāciju.

- Atjauninātas rekomendācijas izvērtēt sirds un asinsvadu sistēmas stāvokli un attiecīgos gadījumos apsvērt alternatīvas ārstēšanas metodes.
- Lai informētu ārstus par pašlaik pieejamajiem devas samazinājuma datiem, iekļauta informācija par drošuma un iedarbīguma datiem pēc devas samazinājuma HML–HF pacientiem, kuri ir sasnieguši *MCyR*.
- Ārstēšanas pārtraukšana, ja pēc 3 mēnešiem nav hematoloģiskas atbildes reakcijas.
- Papildu brīdinājumi par hipertensiju, sirds mazspēju un asiņošanas risku, lietojot vienlaicīgi ar antiagregantiem.
- Atjaunināta informācija par blakusparādībām.

PRAC pieprasīja papildpasākumus riska mazināšanai. Attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem reģistrācijas apliecību īpašnieki nodrošinās izglītojošus materiālus, kuros uzsvērti nozīmīgi medicīniski riski, kad ieteicama novērošana un/vai devas pielāgošana, instrukcijas, kā rīkoties nelabvēlīgu blakusparādību gadījumā, pamatojoties uz novērošanu, devas maiņu vai ārstēšanas pārtraukšanu un pieejamajiem datiem par devas un asinsvadu nosprostošanās riska saistību.

Vispārēji secinājumi

Pamatojoties uz procedūras laikā izvērtēto datu kopumu un onkoloģijas zinātniskās padomdevējas grupas ieteikumiem, PRAC secināja, ka, ņemot vērā saskaņotos zāļu apraksta labojumus, riska mazināšanas pasākumus un papildu farmakovigilances darbības, *Iclusig* ieguvumu un risku attiecība joprojām ir pozitīva.

Ieteikumu pamatojums

Tā kā:

- atbilstoši Eiropas Komisijas ierosinātajai procedūrai saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu PRAC izskatīja *Iclusig* (ponatinibu).
- PRAC pārskatīja visus reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par *Iclusig* drošumu un iedarbīgumu, kā arī onkoloģijas zinātniskās padomdevējas grupas viedokļus.
- PRAC ņēma vērā ar *Iclusig* saistīto asinsvadu nosprostošanās nozīmīgo risku, kas, domājams, ir saistīts ar devu.
- Vēl PRAC ņēma vērā pašlaik pieejamos datus par devas iedarbīguma un devas toksicitātes attiecībām un secināja, ka šie dati ir pārāk ierobežoti, lai pacientiem, kuriem nav novērota toksicitāte, oficiāli ieteiktu samazināt devu kā riska mazināšanas pasākumu. Tomēr Komiteja piekrita, ka šos datus ir svarīgi atspoguļot zāļu aprakstā.
- PRAC vēl ņēma vērā, ka, lai gan dati par HML hroniskās fāzes pacientiem ir ierobežoti, tie norāda, ka pacientiem ar samazinātu devu atbildes reakcija saglabājas, tādēļ ir nozīmīgi iegūt vairāk datu par devas un iedarbīguma saistību, lai, iespējams, informētu par turpmākiem riska mazināšanas pasākumiem.

Tādēļ PRAC uzskata, ka, ņemot vērā saskaņotos zāļu apraksta labojumus, riska mazināšanas pasākumi un papildu farmakovigilances darbības, *Iclusig* ieguvumu un risku attiecība joprojām ir pozitīva.

Tādēļ PRAC ieteica izdarīt izmaiņas *Iclusig* reģistrācijas apliecības nosacījumos.

PRAC arī ieteica, ka *Iclusig* optimālas sākuma devas noteikšanai un *Iclusig* drošuma un iedarbīguma raksturošanai pēc devas samazināšanas pēc izteiktas citoģenētiskas atbildes reakcijas sasniegšanas, kad sasniegts MCyR, pacientiem ar HML–HF jāveic devas diapazona pētījums.

CHMP atzinums

CHMP ir izskatījusi PRAC ieteikumus un piekrīt PRAC vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem, un uzskata, ka *Iclusig* reģistrācijas apliecība ir jāmaina.