

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Baggrund

Ponatinib er en tyrosinkinasehæmmer, der er udformet med det formål at hæmme kinaseaktiviteten af det naturlige BCR-ABL og alle muterede varianter heraf, herunder "portvagten" T315I.

Markedsføringstilladelsen blev udstedt af Europa-Kommissionen den 1. juli 2013 for følgende indikationer hos voksne patienter:

- kronisk myeloid leukæmi, som er i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase og resistent over for dasatinib eller nilotinib, hvor masitinib eller nilotinib ikke tåles, og efterfølgende behandling med imatinib ikke er klinisk hensigtsmæssig, eller hvor patienten har T315I-mutationen
- philadelphiakromosompositiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL) ved resistens eller manglende tolerance over for dasatinib, hvor videre behandling med imatinib ikke er klinisk hensigtsmæssig, eller hvor patienten har T315I-mutationen.

I oktober 2013 blev EMA underrettet om, at forekomsten af vaskulære okklusive hændelser var højere end iagttaget i de kliniske undersøgelser, der lå til grund for den oprindelige markedsføringstilladelse. Der blev indsendt en type II-ændringsansøgning og truffet supplerende risikominimeringsforanstaltninger, såsom ajourføring af produktinformationen. En række tilbagestående spørgsmål kunne imidlertid ikke afklares inden for rammerne af den fremskyndede ændringsprocedure, men krævede nærmere gennemgang af benefit/risk-forholdet for Iclusig. Disse punkter var en yderligere gennemgang af den farmakokinetisk-farmakodynamiske profil for ponatinib til fastlæggelse af optimal dosering for alle patientgrupper og indikationer (med anbefalinger for initialdosis og dosisreduktion), yderligere vurdering af art, sværhed og hyppighed af alle behandlingsbetingede vaskulære okklusive bivirkninger (og mulige sequelae) og hjertesvigt, undersøgelser af de potentielle virkningsmekanismer, der medfører vaskulære okklusive hændelser, samt stillingtagen til eventuelle yderligere risikominimeringsforanstaltninger. Den 27. november 2013 indledte Europa-Kommissionen derfor en procedure i medfør af artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Videnskabelig diskussion

Ikke-kliniske spørgsmål

Med henblik på at vurdere de mulige årsager til øget forekomst af vaskulære okklusive hændelser ved behandling med ponatinib drøftedes molekulære mekanismer baseret på farmakologiske og ikke-farmakologiske virkninger. En række plausible molekulære mekanismer kan tænkes at bidrage til vaskulære okklusive hændelser. Der vil blive udført yderligere ikke-kliniske undersøgelser til nærmere karakterisering af de potentielle mekanismer bag vaskulære okklusive hændelser ved behandling med ponatinib.

Kliniske spørgsmål

Den overordnede sikkerhedsprofil for ponatinib er generelt overensstemmende med den, der var grundlag for markedsføringstilladelsen, men med tilføjelse af risikoen for vaskulære okklusive hændelser. I alt 81 (18 %) af patienterne i fase 2-undersøgelsen (n=449) har haft alvorlige vaskulære okklusive hændelser, og i alt 101 patienter (23 %) har haft vaskulære okklusive hændelser (alvorlige og ikke-alvorlige). Hyppigheden af arterielle trombotiske hændelser (pr. 100 patientår) er relativt konstant.

I betragtning af den høje risiko for vaskulære okklusive hændelser fandt PRAC, at det af produktinformationen klart bør fremgå, at ponatinib skal seponeres hos patienter, der ikke responderer på behandlingen (ingen hæmatologisk respons i løbet af 3 måneder).

Hændelser med alvorligt hjertesvigt er forekommet hos i alt 23 patienter (5,1 %). De fleste tilfælde af hjertesvigt optrådte hos patienter med kendt risiko som følge af underliggende sygdom, kardiovaskulære risikofaktorer og tidligere behandling med kardiotoxiske lægemidler, herunder andre tyrosinkinasehæmmere. Der er desuden sammenhæng mellem vaskulære okklusive hændelser og risiko for hjertesvigt som sekundær hændelse. Det er derfor hensigtsmæssigt at skærpe de eksisterende anbefalinger om, at den kardiovaskulære status bør vurderes før initiering af behandlingen.

Der er fortsat usikkerhed om den eventuelle rolle af antitrombocytmidler, antikoagulantia og lipidsænkende lægemidler i reduktion af risikoen for vaskulære okklusive hændelser. Der kan derfor ikke fremsættes en formel anbefaling om samtidig brug af disse midler, hvorfor man må være opmærksom på risikoen for blødning ved anvendelse af antitrombocytmidler og antikoagulantia hos patienter i behandling med ponatinib.

Risikoen for vaskulære okklusive hændelser må antages at være dosisrelateret, hvorfor dosisreduktion må forventes at mindske risikoen for vaskulære okklusive hændelser. PRAC overvejede, om det var hensigtsmæssigt at anbefale dosisreduktion (i fravær af en bivirkning) hos patienter med kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase, som har opnået en betydningsfuld cytogenetisk respons. Data vedrørende virkning i relation til dosisreduktion viser, at patienter, der fik reduceret deres dosis, fortsat responderede (med væsentlig cytogenetisk og molekylær respons) i hele den foreliggende opfølgingsperiode. Dette giver anledning til at spørge, om der kan opnås tilsvarende virkning med lavere initialdosis og/eller vedligeholdelsesdosis, som forventes at mindske risikoen for vaskulære okklusive hændelser. Disse data omfatter imidlertid et relativt lille antal patienter, hvoraf størstedelen havde fået reduceret deres dosis pga. bivirkninger, og opfølgningstiden er begrænset. Det er derfor uklart, om opretholdelsen af respons hos denne særlige patientgruppe kan generaliseres til patientgruppen med kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase. Sådanne data kan være nyttige for lægerne ved overvejelse af dosisreduktion, men anses på nuværende tidspunkt for utilstrækkelige til at fremsætte en formel anbefaling om dosisreduktion hos patienter, der ikke har haft en bivirkning. Der behøves yderligere undersøgelser af dosis/virkningsforholdet for ponatinib med henblik på at undersøge dosisreduktion i forbindelse med risikominimering, hvilket i sidste instans kan tænkes at resultere i et bedre benefit/risk-forhold for lægemidlet. Der vil blive udført en dosisfastlæggelsesundersøgelse hos patienter med kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase til fastlæggelse af den optimale initialdosis af Iclusig og til karakterisering af Iclusigs sikkerhed og virkning ved dosisreduktion efter opnåelse af væsentlig cytogenetisk respons. Denne undersøgelse anses for at være nøglen til benefit/risk-forholdet for ponatinib og er påbudt som en betingelse for markedsføringstilladelsen.

Risikominimeringsforanstaltninger

Produktinformationen for Iclusig blev revideret med

- ajourførte anbefalinger om at vurdere kardiovaskulær status og overveje andre behandlingsmuligheder, når det er hensigtsmæssigt
- information til lægerne om de foreliggende data vedrørende sikkerhed og virkning ved dosisreduktion efter væsentlig cytogenetisk respons hos patienter med kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase
- behandlingsophør, hvis hæmatologisk respons ikke er opnået efter tre måneder
- supplerende advarsler om hypertension, hjerteinsufficiens og blødningsrisiko ved brug af antitrombotiske lægemidler

- ajourførte oplysninger om bivirkninger.

PRAC stillede krav om endnu et tiltag til risikominimering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til de relevante sundhedspersoner udlevere oplysningsmateriale med fremhævelse af de vigtige risici, for hvilke der anbefales overvågning og/eller dosisjustering, anvisninger for behandling af bivirkninger baseret på overvågning og dosisændring eller seponering, samt foreliggende data om forholdet mellem dosis og risiko for vaskulære okklusive hændelser.

Samlet konklusion

På grundlag af samtlige ved proceduren gennemgåede data og rådgivning fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende onkologi konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Iclusig fortsat er gunstigt under forudsætning af de vedtagne ændringer i produktinformationen og de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger og supplerende lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Begrundelse for anbefalingen

Eftersom

- PRAC behandlede den procedure, som var indledt af Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Iclusig (A)
- PRAC gennemgik alle oplysninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om sikkerheden og virkningen af Iclusig samt synspunkterne hos den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende onkologi
- PRAC tog i betragtning den alvorlige risiko for vaskulære okklusive hændelser, der er forbundet med Iclusig, og som antages at være dosisrelaterede
- PRAC tog også de aktuelt foreliggende data om dosis/virkning og dosis/toksicitet i betragtning og konkluderede, at de var for begrænsede til at fremsætte en formel anbefaling om dosisreduktion som risikominimeringsforanstaltning for patienter, som ikke har haft toksisk virkning. Udvalget fandt dog, at det er vigtigt, at disse data afspejles i produktinformationen
- PRAC bemærkede desuden, at skønt dataene om kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase er begrænsede, tyder de på fortsat respons hos patienter, som får reduceret deres dosis. Det blev derfor anset for vigtigt at generere yderligere data om dosis/virkningsforholdet som muligt grundlag for fremtidige risikominimeringsforanstaltninger

er PRAC af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Iclusig fortsat er positivt i betragtning af ændringerne i produktinformationen og under forudsætning af de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger og supplerende lægemiddelovervågningsaktiviteter.

PRAC anbefalede derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Iclusig.

PRAC anbefalede desuden, at der gennemføres en dosisfastlæggelsesundersøgelse hos patienter med kronisk myeloid leukæmi i kronisk fase til bestemmelse af den optimale initialdosis af Iclusig og til karakterisering af sikkerheden og virkningen af Iclusig ved dosisreduktion efter opnåelse af væsentlig cytogenetisk respons.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og er af den opfattelse, at markedsføringstilladelsen for Iclusig bør ændres.