

## **Bijlage IV**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

### Achtergrondinformatie

Ponatinib is een tyrosinekinaseremmer (TKI), ontworpen met als doel het remmen van de kinase-activiteit van systeemeigen BCR-ABL en alle mutaties daarvan, waaronder 'poortwachter' T315I.

De vergunning voor het in de handel brengen werd op 1 juli 2013 door de Europese Commissie toegekend voor de volgende indicaties bij volwassen patiënten:

- chronische fase, versnelde fase of blastfase van chronische myeloïde leukemie (CML) bij patiënten die resistent zijn tegen dasatinib of nilotinib, patiënten die dasatinib of nilotinib niet kunnen verdragen en voor wie verdere behandeling met imatinib niet klinisch geschikt is, of patiënten die de T315I-mutatie hebben; en
- Philadelphia-chromosoompositieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) bij patiënten die resistent zijn tegen dasatinib, patiënten die dasatinib niet kunnen verdragen en voor wie verdere behandeling met imatinib niet klinisch geschikt is, of patiënten die de T315I-mutatie hebben.

In oktober 2013 werd het EMA ervan in kennis gesteld dat het percentage vasculaire occlusieve voorvallen hoger was dan geobserveerd in de klinische onderzoeken ter ondersteuning van de oorspronkelijke handelsvergunning. Een type II-wijziging werd ingediend en extra risicobeperkende maatregelen zoals updates van de productinformatie werden uitgevoerd. Er was echter een aantal uitstaande kwesties die niet konden worden opgelost in de versnelde wijzigingsprocedure en waarvoor een verdere beoordeling van de baten-risicoverhouding van Iclusig nodig was. Het ging hierbij onder andere om verdere overweging van het PK-PD-profiel van ponatinib ter bepaling van de optimale dosering voor alle patiëntenpopulaties en indicaties (waaronder aanbevelingen voor aanvangsdosis en dosisverlagingen), verdere beoordeling van de aard, ernst en frequentie van alle vasculaire occlusieve ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (en mogelijke complicaties), en hartfalen, verkenning van de potentiële werkingsmechanismen die tot vasculaire occlusieve voorvallen leiden en overweging van de mogelijkheden voor verdere risicobeperkende maatregelen. Derhalve zette de Europese Commissie op 27 november 2013 een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

### Wetenschappelijke discussie

#### *Niet-klinische kwesties*

Als onderdeel van de beoordeling van potentiële oorzaken die kunnen leiden tot een toegenomen optreden van vasculaire occlusieve voorvallen bij met ponatinib behandelde patiënten, werden moleculaire mechanismen op basis van on-target- en off-target-effecten besproken. Er bestaat een aantal aannemelijke moleculaire mechanismen die kunnen bijdragen aan vasculaire occlusieve voorvallen. Er zullen verdere niet-klinische onderzoeken worden uitgevoerd met als doel de potentiële mechanismen voor vasculaire occlusieve voorvallen bij behandeling met ponatinib verder te karakteriseren.

#### *Klinische kwesties*

Het algehele veiligheidsprofiel voor ponatinib is over het algemeen consistent met het profiel dat in aanmerking werd genomen op het moment van verlening van de handelsvergunning, met de opvallende toevoeging van het risico op vasculaire occlusieve voorvallen. In totaal 81 (18%) patiënten uit het fase 2-onderzoek (n=449) hebben ernstige vasculaire occlusieve voorvallen gehad en over het geheel hebben in totaal 101 patiënten (23%) vasculaire occlusieve voorvallen (ernstig

en niet-ernstig) gehad. De incidentie van arteriële trombotische voorvallen (per 100 patiëntjaren) blijft relatief constant.

Met het oog op het hoge risico op vasculaire occlusieve voorvallen was het PRAC van mening dat in de productinformatie duidelijk dient te worden gemaakt dat ponatinib dient te worden gestaakt bij patiënten die niet op de behandeling reageren (geen hematologische respons na drie maanden).

Ernstige gevallen van hartfalen zijn opgetreden bij in totaal 23 patiënten (5,1%). De meeste gevallen van hartfalen traden op bij patiënten met een bekend risico als gevolg van een onderliggende ziekte, cardiovasculaire risicofactoren en eerdere behandeling met cardiotoxische medicatie waaronder andere TKI's. Er is ook een verband tussen vasculaire occlusieve voorvallen en een risico op hartfalen als secundair voorval. Het is daarom gepast om de bestaande aanbevelingen aan te scherpen en de cardiovasculaire status van de patiënt te beoordelen alvorens met de behandeling te beginnen.

De mogelijke rol van antiplaatjes-, antistollings- of lipideverlagende middelen bij het verminderen van het risico op vasculaire occlusieve voorvallen blijft onzeker. Derhalve kan geen formele aanbeveling met betrekking tot het gelijktijdige gebruik van deze middelen worden verstrekt en moeten de potentiële risico's op bloedingen met antiplaatjes- en antistollingsmiddelen bij met ponatinib behandelde patiënten in overweging worden genomen.

Het risico op vasculaire occlusieve voorvallen is waarschijnlijk dosisgerelateerd en derhalve zou een dosisverlaging naar verwachting het risico op vasculaire occlusieve voorvallen verminderen. Het PRAC heeft overwogen of een aanbeveling voor dosisverlaging (in de afwezigheid van een bijwerking) gepast zou zijn bij patiënten met chronische-fase-CML (CP-CML) die een aanzienlijke cytogenetische respons (MCyR) hebben behaald. Werkzaamheidsgegevens in verband met dosisverlaging geven aan dat patiënten van wie de dosis is verlaagd de respons (MCyR en MMR) handhaafden voor de duur van de momenteel beschikbare follow-up. Dit werpt de vraag op of vergelijkbare uitkomsten voor wat betreft de werkzaamheid kunnen worden behaald met lagere (start- en/of onderhouds)doses, die naar verwachting het risico op vasculaire occlusieve voorvallen verminderen. Deze gegevens omvatten echter een relatief klein aantal patiënten, van wie de meeste een dosisverlaging hadden gekregen als gevolg van bijwerkingen, en de follow-up tijd is beperkt. Het is derhalve onduidelijk of de handhaving van de respons die in deze specifieke groep patiënten werd geobserveerd, kan worden gegeneraliseerd naar de CP-CML-populatie. Terwijl deze gegevens nuttig kunnen zijn voor artsen die dosisverlaging overwegen, worden ze momenteel beschouwd als onvoldoende voor een formele aanbeveling voor dosisverlaging bij patiënten die geen bijwerking hebben gehad. Het uitvoeren van verdere onderzoeken gericht op ophelderen van de relatie tussen dosering en werkzaamheid van ponatinib wordt beschouwd als essentieel voor het verkennen van dosisverlaging in het kader van risicobeperking, wat uiteindelijk zou kunnen leiden tot het verbeteren van de baten-risicoverhouding van het product. Er zal een doseringsonderzoek worden uitgevoerd bij patiënten met CP-CML om de optimale startdosis Iclusig te bepalen en de veiligheid en werkzaamheid van Iclusig te karakteriseren na dosisverlagingen die volgen op het behalen van MCyR. Dit onderzoek wordt beschouwd als cruciaal voor de baten-risicoverhouding van ponatinib en is als voorwaarde verbonden aan de handelsvergunning.

### **Risicobeperkende maatregelen**

De productinformatie voor Iclusig werd herzien en het volgende werd eraan toegevoegd:

- geactualiseerde aanbevelingen om de cardiovasculaire status te beoordelen en waar gepast alternatieve behandelingen te overwegen;
- opname van veiligheids- en werkzaamheidsgegevens na dosisverlaging bij CP-CML-patiënten die MCyR hebben behaald, om artsen op de hoogte te stellen van de momenteel beschikbare gegevens over dosisverlaging;

- staking van de behandeling indien na drie maanden geen hematologische respons is opgetreden;
- aanvullende waarschuwingen over hypertensie, hartfalen en risico op bloedingen met antistollingsmiddelen;
- geactualiseerde informatie over bijwerkingen.

Door het PRAC werd een extra risicobeperkende activiteit geëist. De houder van de handelsvergunning zal de betreffende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorzien van voorlichtingsmateriaal over belangrijke medische risico's waarvoor controle en/of dosisaanpassing worden aanbevolen, instructies over de behandeling van bijwerkingen op basis van controle en dosiswijzigingen of terugtrekking uit de behandeling, en beschikbare gegevens over het verband tussen dosis en het risico op vasculaire occlusieve voorvallen.

### **Algehele conclusie**

Op basis van het geheel aan gegevens die tijdens de procedure zijn beoordeeld en het advies van de Wetenschappelijke Adviesgroep voor oncologie, concludeerde het PRAC dat de baten-  
risicoverhouding van Iclusig gunstig blijft, rekening houdend met de wijzigingen in de productinformatie en onder voorbehoud van de overeengekomen risicobeperkende maatregelen en aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

### **Redenen voor de aanbeveling**

Overwegende dat

- het PRAC Iclusig (ponatinib) heeft beoordeeld in de door de Europese Commissie in gang gezette procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004;
- het PRAC alle gegevens in aanmerking heeft genomen die door de houder van de handelsvergunning werden voorgelegd over de veiligheid en werkzaamheid van Iclusig, evenals de meningen gegeven door de Wetenschappelijke Adviesgroep oncologie;
- het PRAC nota heeft genomen van het ernstige risico op vasculaire occlusieve voorvallen dat met Iclusig gepaard gaat en dat waarschijnlijk dosisgerelateerd is;
- het PRAC tevens de momenteel beschikbare gegevens over dosis-werkzaamheid- en dosis-toxiciteitrelatie in ogenschouw heeft genomen en geconcludeerd heeft dat deze te beperkt waren voor een formele aanbeveling voor dosisverlaging als risicobeperkende maatregel bij patiënten die geen toxiciteit hebben ervaren; het Comité het er desalniettemin over eens was dat het belangrijk is om deze gegevens in de productinformatie weer te geven;
- het PRAC ook heeft opgemerkt dat, hoewel beperkt, de gegevens bij chronische-fase-CML kenmerkend zijn voor de handhaving van de respons bij patiënten van wie de dosis is verlaagd, en het daarom belangrijk werd gevonden verdere gegevens over de dosis-werkzaamheidsrelatie te genereren die mogelijk van belang zijn voor toekomstige risicobeperkende maatregelen;

is het PRAC van mening dat de baten-  
risicoverhouding van Iclusig gunstig blijft, rekening houdend met de wijzigingen in de productinformatie en onder voorbehoud van de overeengekomen risicobeperkende maatregelen en aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Het PRAC heeft derhalve aanbevolen de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van Iclusig te wijzigen.

Het PRAC heeft ook aanbevolen een doseringsonderzoek uit te voeren bij patiënten met CP-CML om de optimale startdosis Iclusig te bepalen en de veiligheid en werkzaamheid van Iclusig te karakteriseren na dosisverlagingen die volgen op het behalen van MCyR.

### **Advies van het CHMP**

Na bestudering van het advies van het PRAC is het CHMP het met de algemene wetenschappelijke conclusies van het PRAC eens en is het CHMP van mening dat de vergunning voor het in de handel brengen van Iclusig dient te worden gewijzigd.