

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

### Informacje podstawowe

Ponatinib to inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI), opracowany w celu hamowania aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL typu dzikiego oraz wszystkich wariantów zmutowanych, w tym wariantu T315I z mutacją w regionie „gatekeeper”.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane przez Komisję Europejską w dniu 1 lipca 2013 r. dla następujących wskazań u dorosłych pacjentów:

- z przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myeloid leukemia, CML) w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie przełomu blastycznego, u których występuje oporność na dazatynib lub nilotynib, u których występuje nietolerancja na dazatynib lub nilotynib, a późniejsze leczenie z zastosowaniem imatynibu nie jest właściwe klinicznie, lub u których występuje mutacja T315I;
- z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL), u których występuje oporność na dazatynib, u których występuje nietolerancja na dazatynib, a późniejsze leczenie z zastosowaniem imatynibu nie jest właściwe klinicznie, lub u których występuje mutacja T315I.

W październiku 2013 r. EMA została poinformowana o tym, że częstość występowania zarostowych zdarzeń naczyniowych była większa niż częstość zaobserwowana w badaniach klinicznych, które dołączono do wniosku o przyznanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Przedłożono wnioski o zmianę typu II i wprowadzono dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak aktualizacja informacji o produkcie. Pozostały jednak kwestie, które nie mogły zostać rozwiązane w ramach przyspieszonej procedury zmiany i które wymagały dalszej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Iclusig. Obejmowały one dalsze rozpatrzenie profilu PK-PD ponatinibu w celu określenia optymalnego dawkowania we wszystkich grupach pacjentów i wskazaniach (w tym zalecenia dotyczące dawki początkowej i zmniejszania dawki), dalszej oceny charakteru, nasilenia i częstości występowania zarostowych naczyniowych zdarzeń niepożądanych (i ewentualnych następstw) związanych z leczeniem oraz niewydolności serca, badania możliwych mechanizmów, które przyczyniają się do występowania zarostowych zdarzeń naczyniowych, a także rozpatrzenia możliwości podjęcia dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka. W związku z tym w dniu 27 listopada 2013 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

### Dyskusja naukowa

#### *Kwestie pozakliniczne*

W ramach oceny potencjalnych przyczyn, które mogą zwiększać częstość występowania zarostowych zdarzeń naczyniowych u pacjentów leczonych z zastosowaniem ponatinibu, omówiono mechanizmy molekularne oparte na tzw. działaniu „w celu” i „poza celem”. Istnieje szereg wiarygodnych mechanizmów molekularnych, które mogą przyczynić się do występowania zarostowych zdarzeń naczyniowych. Przeprowadzone zostaną dalsze badania niekliniczne mające na celu dalszą charakterystykę potencjalnych mechanizmów odpowiadających za występowanie zarostowych zdarzeń naczyniowych wynikających z leczenia z zastosowaniem ponatinibu.

#### *Kwestie kliniczne*

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania ponatinibu jest zasadniczo zgodny z tym, który uznano w chwili dopuszczenia do obrotu, z istotnym dodatkiem w postaci informacji o ryzyku wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych. W trakcie badania fazy 2 poważne zarostowe zdarzenia

naczyniowe wystąpiły u 81 (18%) pacjentów (n = 449), a zarostowe zdarzenia naczyniowe o dowolnym nasileniu (poważne i łagodne) wystąpiły u 101 (23%) pacjentów. Częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (na 100 pacjentolat) pozostaje względnie stała.

Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych PRAC uznał, że w informacji o produkcie powinno znaleźć się jasne zalecenie przerwania podawania ponatynibu pacjentom, u których nie występuje odpowiedź na leczenie (brak odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy).

Poważne zdarzenia niewydolności serca wystąpiły łącznie u 23 pacjentów (5,1%). Większość przypadków niewydolności serca wystąpiła u pacjentów, u których znane było ryzyko wynikające ze stanu chorobowego, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wcześniejszego przyjmowania leków o działaniu kardiotoksycznym, w tym innych TKI. Istnieje również związek pomiędzy zarostowymi zdarzeniami naczyniowymi i ryzykiem wystąpienia niewydolności serca jako zdarzenia wtórnego. W związku z tym należy podkreślić istniejące zalecenia dotyczące zbadania stanu układu krążenia pacjenta przed rozpoczęciem leczenia.

Ewentualny wpływ leków o działaniu przeciw płytkowym, przeciwkrzepliwym czy zmniejszającym stężenie lipidów na zmniejszanie ryzyka wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych nie jest jasny. W związku z tym nie można wydać formalnych zaleceń w odniesieniu do jednoczesnego stosowania tych środków i należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia krwotoku spowodowanego stosowaniem środków przeciw płytkowych i przeciwzakrzepowych u pacjentów przyjmujących ponatynib.

Ryzyko wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych prawdopodobnie zależy od dawki i w związku z tym oczekuje się, że zmniejszenie dawki zmniejszy ryzyko ich wystąpienia. PRAC rozważył, czy zalecenie dotyczące zmniejszenia dawki (w przypadku braku zdarzenia niepożądanego) u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, u których wystąpiła duża odpowiedź cytogenetyczna, jest odpowiednie. Dane dotyczące skuteczności po zmniejszeniu dawki wskazują, że u pacjentów, którym zmniejszono dawkę, odpowiedź na leczenie (duża odpowiedź cytogenetyczna lub duża odpowiedź molekularna) utrzymała się przez czas trwania obecnie dostępnych badań kontrolnych. Z tego powodu powstaje pytanie, czy wyniki podobne pod względem skuteczności można by uzyskać z zastosowaniem niższych dawek (początkowych i/lub podtrzymujących), które powinny zmniejszyć ryzyko wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych. Dane te obejmują jednak stosunkowo niewielką liczbę pacjentów, u których w większości zmniejszono dawkę z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a okres kontrolny jest ograniczony. W związku z tym nie jest jasne, czy utrzymanie odpowiedzi na leczenie zaobserwowane w tej szczególnej grupie pacjentów można uogólnić na wszystkich pacjentów z CML w fazie przewlekłej. Choć dane te mogą być przydatne dla lekarzy rozważających zmniejszenie dawki, nie wystarczą na razie do przyjęcia formalnego zalecenia dotyczącego zmniejszenia dawki u pacjentów, u których nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane. Przeprowadzenie dalszych badań, mających na celu określenie związku dawki ze skutecznością ponatynibu, jest uważane za kluczowe w badaniu zmniejszenia dawki w kontekście minimalizacji ryzyka, co mogłoby ostatecznie doprowadzić do poprawy stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu. Badanie dotyczące zakresu dawek obejmie pacjentów z CML w fazie przewlekłej, a jego celem będzie ustalenie optymalnej dawki początkowej produktu Iclusig oraz charakterystyka bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu po zmniejszeniu dawki dokonanym po wystąpieniu dużej odpowiedzi cytogenetycznej. Badanie to jest uważane za bardzo ważne dla określenia stosunku korzyści do ryzyka stosowania ponatynibu i zostało narzucone jako warunek dopuszczenia do obrotu.

## **Środki służące zminimalizowaniu ryzyka**

Informacja o produkcie dotycząca produktu Iclusig została zaktualizowana poprzez uwzględnienie:

- zaktualizowanego zalecenia dotyczącego oceny stanu układu krążenia oraz uwzględnienia alternatywnych metod leczenia;
- danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w następstwie zmniejszenia dawki u pacjentów z CML w fazie przewlekłej, u których wystąpiła duża odpowiedź cytogenetyczna, w celu poinformowania lekarzy o aktualnie dostępnych danych na temat zmniejszenia dawki;
- przerwania leczenia w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy;
- dodatkowych ostrzeżeń dotyczących nadciśnienia, niewydolności serca i ryzyka krwawienia po zastosowaniu związków przeciwkrzepliwych;
- zaktualizowanych informacji dotyczących działań niepożądanych.

PRAC wprowadził wymóg podjęcia dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Podmiot odpowiedzialny ma dostarczyć odpowiedniemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne podkreślające ważne zagrożenia medyczne, ze względu na które zaleca się kontrolowanie pacjenta i/lub dostosowanie dawki, instrukcje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych opartego na kontrolowaniu pacjenta oraz modyfikacji dawki lub zaprzestaniu leczenia, a także dostępne dane dotyczące związku pomiędzy dawką a ryzykiem wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych.

### **Wniosek ogólny**

W oparciu o wszystkie obecnie dostępne dane przeanalizowane w trakcie procedury oraz o opinię naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG) ds. onkologii PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Iclusig pozostaje korzystny, biorąc pod uwagę zmiany w informacji o produkcie i pod warunkiem wprowadzenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz uzgodnionych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

### **Podstawy do zalecenia**

Zważywszy, że

- PRAC rozpatrzył lek Iclusig (ponatynib) na podstawie procedury zgodnej z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wszczętej przez Komisję Europejską;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktu Iclusig, a także opinii wyrażonej przez naukową grupę doradczą ds. onkologii;
- PRAC wziął pod uwagę poważne ryzyko wystąpienia zarostowych zdarzeń naczyniowych wynikających ze stosowania produktu Iclusig, które to ryzyko prawdopodobnie jest związane z wysokością dawki;
- PRAC rozważył również dostępne dane dotyczące zależności pomiędzy dawką a skutecznością i toksycznością oraz stwierdził, że ilość danych jest niewystarczająca, aby wydać formalne zalecenie zmniejszenia dawki jako działania służącego zminimalizowaniu ryzyka u pacjentów, u których nie wystąpiła toksyczność. Komitet zgodził się jednak, że ważne jest uwzględnienie tych danych w informacji o produkcie;

- PRAC zauważył również, że dane dotyczące przewlekłej fazy CML, choć ograniczone, wskazują na utrzymanie się odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którym zmniejszono dawkę, i w związku z tym uznano za ważne uzyskanie kolejnych danych dotyczących związku pomiędzy dawką a skutecznością, co byłoby użyteczne dla przyszłych działań służących zminimalizowaniu ryzyka,

PRAC jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Iclusig pozostaje korzystny, biorąc pod uwagę zmiany w informacji o produkcie i pod warunkiem wprowadzenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz uzgodnionych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Iclusig.

PRAC zalecił również przeprowadzenie badania dotyczącego zakresu dawek z udziałem pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którego celem będzie ustalenie optymalnej dawki początkowej produktu Iclusig oraz opracowanie charakterystyki bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu po zmniejszeniu dawki dokonanym po wystąpieniu dużej odpowiedzi cytogenetycznej.

## **Opinia CHMP**

Po rozważeniu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznał, że w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla produktu Iclusig należy wprowadzić zmiany.