



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/418308/2018
EMA/H/C/002695

Iclusig (*Ponatinib*)

Übersicht über Iclusig und Begründung für die Zulassung in der EU

Was ist Iclusig und wofür wird es angewendet?

Iclusig ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Ponatinib enthält. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit folgenden Erkrankungsformen einer Leukämie (Krebs der weißen Blutzellen) angewendet:

- chronische myeloische Leukämie (CML) in den verschiedenen Stadien, die als chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise bezeichnet werden;
- akute Lymphoblastenleukämie (ALL) bei Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) Patienten. Ph+ bedeutet, dass sich einige Gene des Patienten umgruppiert haben, wodurch ein spezielles Chromosom entstanden ist, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, das zur Entwicklung von Leukämie führt. Das Philadelphia-Chromosom wird nur bei einigen ALL-Patienten festgestellt und liegt bei den meisten Patienten mit CML vor.

Iclusig wird bei Patienten angewendet, die Dasatinib (bei Patienten mit CML oder ALL) oder Nilotinib (bei Patienten mit CML), andere Krebsarzneimittel derselben Klasse, nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib (ein drittes Arzneimittel dieser Art) nicht geeignet ist. Es wird außerdem bei Patienten angewendet, bei denen eine genetische Mutation, eine sogenannte „T315I-Mutation“, vorliegt, die sie behandlungsresistent gegenüber Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib macht.

Diese Krankheiten sind 'selten', und Iclusig wurde am 2. Februar 2010 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Information zu den Ausweisungen als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/Rare/disease/designation ([CML](#); [ALL](#)).

Wie wird Iclusig angewendet?

Iclusig ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich und die Therapie sollte nur von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämie erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Iclusig ist als Tabletten (15 mg, 30 mg und 45 mg) erhältlich. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 45 mg einmal täglich. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie der Patient daraus einen Nutzen zieht. Treten bei einem Patienten bestimmte schwere Nebenwirkungen auf, kann der Arzt entscheiden,



die nachfolgenden Dosen zu reduzieren oder die Behandlung zu verzögern oder abzusetzen. Wenn die Konzentration weißer Blutkörperchen sich nicht innerhalb von drei Monaten normalisiert, sollte der Arzt einen Behandlungsabbruch in Erwägung ziehen.

Iclusig kann zu Gerinnseln und Verschlüssen in den Arterien und Venen führen; daher sollten vor und während der Behandlung bei den Patienten Herz und Kreislauf untersucht und bei Problemen entsprechend behandelt werden. Die Dosis muss ggf. reduziert oder unterbrochen werden, wenn bei Patienten bestimmte Nebenwirkungen beobachtet werden; bei Arterien- oder Venenverschluss sollte die Behandlung sofort unterbrochen werden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Iclusig entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Iclusig?

Der Wirkstoff in Iclusig, Ponatinib, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Tyrosinkinasehemmer“ bezeichnet werden. Diese Präparate wirken, indem sie bestimmte Enzyme, sogenannte Tyrosinkinasen, hemmen. Ponatinib wirkt, indem es die als Bcr-Abl bezeichnete Tyrosinkinase hemmt. Dieses Enzym befindet sich auf der Oberfläche der Leukämiezellen, wo es an der Stimulierung der Zellen zur unkontrollierten Teilung beteiligt ist. Durch die Hemmung von Bcr-Abl hilft Iclusig, das Wachstum und die Ausbreitung der Leukämiezellen zu kontrollieren.

Welchen Nutzen hat Iclusig in den Studien gezeigt?

Iclusig wurde in einer Hauptstudie bei 449 Patienten mit CML oder Ph+ ALL untersucht, die die Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib nicht vertrugen oder gegenüber Dasatinib oder Nilotinib behandlungsresistent waren oder eine T315I-Mutation aufwiesen. In der Studie wurde Iclusig nicht mit einer anderen Behandlung verglichen. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde anhand der Bestimmung des Anteils an Patienten beurteilt, die ein „gutes hämatologisches Ansprechen“ (wenn die Anzahl der weißen Blutzellen zu normalen Werten zurückkehrt oder keine Nachweise einer Leukämie bestehen) oder ein „gutes zytogenetisches Ansprechen“ (wenn die Anzahl der weißen Blutzellen, die das Philadelphia-Chromosom enthalten, auf unter 35 % sinkt) zeigten.

Die Ergebnisse der Studie ergaben, dass die Behandlung mit Iclusig in allen Patientengruppen zu klinisch relevanten Ansprechraten führte:

- Bei den Patienten mit CML in der chronischen Phase zeigten etwa 54 % (144 von 267) ein gutes zytogenetisches Ansprechen;
- bei den Patienten mit CML in der akzelerierten Phase zeigten etwa 58 % (48 von 83) ein gutes hämatologisches Ansprechen;
- bei den Patienten mit CML in der Blastenkrise zeigten etwa 31 % (19 von 62) ein gutes hämatologisches Ansprechen;
- bei den Patienten mit Ph+ ALL zeigten etwa 41 % (13 von 32) ein gutes hämatologisches Ansprechen.

Welche Risiken sind mit Iclusig verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Iclusig (die mehr als 2 von 100 Personen betreffen können) sind Pneumonie (Lungenentzündung), Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), Pyrexie (Fieber),

Bauchschmerzen, Myokardinfarkt (Herzinfarkt), Vorhofflimmern (schnelle, unregelmäßige Kontraktionen der oberen Herzkammern), periphere arterielle Verschlusskrankheit (Problem mit dem Blutfluss in den Arterien), Anämie (geringe Zahl roter Blutkörperchen), Angina pectoris (Schmerzen in der Brust, im Kiefer und im Rücken aufgrund von Problemen mit der Durchblutung des Herzens), verminderte Anzahl von Blutplättchen (Bestandteile, die die Blutgerinnung unterstützen) im Blut, febrile Neutropenie (geringe Zahl weißer Blutkörperchen mit Fieber), Hypertonie (Bluthochdruck), koronare Herzkrankheit (Erkrankung des Herzens, die durch eine Blockierung der den Herzmuskel versorgenden Blutgefäße verursacht wird), Herzversagen (wenn das Herz nicht so gut arbeitet, wie es sollte), apoplektischer Insult (Schlaganfall), Sepsis (Blutvergiftung), Zellulitis (Entzündung des tief in der Haut liegenden Gewebes), akute Nierenschädigung, Harnwegsinfektion (Infektion der Strukturen, die Urin transportieren) und erhöhte Spiegel des Enzyms Lipase.

Bei 25 % der Patienten kam es zu unerwünschten Ereignissen durch arterielle Verschlüsse (Gerinnsel bzw. Verschlüsse in den Arterien), wobei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 20 % der Patienten auftraten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch venöse Verschlüsse (Gerinnsel bzw. Verschlüsse in den Venen) traten bei 5 % der Patienten auf. Venöse thromboembolische Reaktionen (Probleme aufgrund von Blutgerinnseln in den Venen) traten bei 6 % der Patienten auf.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Iclusig berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Iclusig in der EU zugelassen?

Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Iclusig gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann. Iclusig hat sich bei Patienten mit CML oder Ph+ ALL, bei denen begrenzte Behandlungsoptionen bestehen, als wirksame Behandlung erwiesen. In Bezug auf die Sicherheit ist festzustellen, dass die Nebenwirkungen von Iclusig weitgehend den Nebenwirkungen anderer Tyrosinkinasehemmer ähnelten und in den meisten Fällen mit einer Dosisverringering oder einer Dosisverzögerung behandelt werden konnten. Das Risiko von Problemen (einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall) durch Gerinnsel bzw. Verschlüsse in Arterien und Venen könnte verringert werden, indem dazu beitragende Faktoren, wie hoher Blutdruck und Cholesterinspiegel, vor und während der Behandlung überprüft und behandelt werden.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Iclusig ergriffen?

Das Unternehmen, das Iclusig in Verkehr bringt, wird Informationsmaterial für alle Ärzte, die das Arzneimittel voraussichtlich verschreiben, bereitstellen und besondere Risiken herausstellen, bei denen eine Überwachung und Dosisanpassungen empfohlen werden. Das Unternehmen wird zudem eine Studie durchführen, um die beste Anfangsdosis von Iclusig festzulegen und die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig nach einer Verringerung der Dosis bei Patienten mit CML in der chronischen Phase zu beurteilen, die ein gutes zytogenetisches Ansprechen zeigen.

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Iclusig, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden auch in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Iclusig kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Iclusig werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Iclusig

Iclusig erhielt am 1. Juli 2013 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der gesamten EU.

Weitere Informationen zu Iclusig finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Diese Übersicht wurde zuletzt im 07-2018 aktualisiert.