



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 novembre 2024
EMA/521354/2024
EMA/H/C/005823

Retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Inaqovi (cédazuridine et décitabine)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. a retiré sa demande d'utilisation d'Inaqovi pour le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD, maladies se caractérisant par une production insuffisante de cellules sanguines ou de plaquettes saines par les plaquettes) ou d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC, un autre type de cancer des globules blancs). La société a retiré sa demande pour la LMMC le 5 août 2024 et pour les SMD le 6 novembre 2024.

Qu'est-ce qu'Inaqovi et dans quel cas est-il utilisé?

Inaqovi est un médicament utilisé chez les adultes pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA), un type de cancer qui touche les globules blancs, lorsque la maladie a été nouvellement diagnostiquée. On l'utilise chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une chimiothérapie d'induction standard (traitement initial avec des médicaments anticancéreux). Inaqovi est autorisé dans l'UE depuis septembre 2023.

Il contient les substances actives cédazuridine et décitabine et est disponible sous forme de comprimés à prendre par voie orale.

De plus amples informations sur les utilisations actuelles d'Inaqovi sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inaqovi

Quelle modification la société avait-elle demandée?

La société avait demandé l'extension de l'utilisation d'Inaqovi pour y inclure le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Durant la procédure d'évaluation, la société avait retiré sa demande pour la LMMC et avait limité l'indication à une utilisation chez des patients atteints de SMD avec un score de risque >3,5 d'après le système de notation pronostique international révisé (IPSS-R), ce qui indique un risque plus élevé de développer une forme plus sévère de la maladie.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Comment Inaqovi agit-il?

Dans le traitement des SMD et de la LMMC, Inaqovi devait agir de la même manière que dans le cadre de son indication existante.

Les deux substances actives d'Inaqovi, la décitabine et la cédazuridine, agissent de différentes manières. La décitabine est analogue (comparable) à la cytidine, un élément fondamental de l'ADN (matériel génétique) présent dans les cellules. Dans l'organisme, la décitabine est incorporée dans l'ADN, où elle bloque l'activité d'enzymes (protéines) appelées ADN méthyltransférases (DNMT). En bloquant les DNMT, la décitabine empêche l'accroissement des cellules tumorales et entraîne leur mort.

La cédazuridine bloque l'action d'une enzyme qui dégrade la décitabine dans l'intestin et le foie. Cela permet d'éviter la dégradation prématurée de la décitabine lorsqu'elle est administrée par voie orale.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

À l'appui de sa demande, la société a présenté les résultats de deux études menées chez des adultes atteints de SMD et de LMMC. Au cours du premier cycle de traitement, les patients ont reçu soit des comprimés d'Inaqovi une fois par jour pendant cinq jours, soit de la décitabine par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine une fois par jour pendant cinq jours au début d'un cycle de 28 jours. Au terme du premier cycle, les traitements ont été inversés (c'est-à-dire que le groupe traité par Inaqovi a reçu la décitabine par perfusion, et inversement). Pour le troisième cycle et les cycles suivants, tous les patients ont reçu Inaqovi.

Les études ont mesuré la proportion de patients présentant une réponse complète (peu de cellules anormales dans la moelle osseuse et taux normaux de cellules sanguines dans la circulation sanguine).

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après que l'Agence européenne des médicaments a évalué les informations initiales de la société et préparé des questions à son intention. La société a demandé le retrait de l'indication pour la LMMC et a répondu aux questions relatives aux SMD. Après l'évaluation par l'Agence des réponses apportées par la société à la dernière série de questions sur les SMD, certains aspects problématiques demeuraient en suspens et la société a retiré sa demande pour les SMD.

Quelle était la recommandation de l'Agence à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société aux questions de l'Agence, au moment du retrait des demandes, l'Agence avait des réserves et estimait à ce stade qu'Inaqovi n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement de la LMMC ou des SMD.

L'Agence avait des réserves quant au bénéfice clinique et se demandait s'il avait été suffisamment établi dans l'indication proposée. Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'Agence était d'avis que les bénéfices d'Inaqovi dans le traitement de la LMMC ou des SMD n'étaient pas supérieurs à ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa [lettre](#) notifiant à l'Agence le retrait de la demande pour la LMMC, la société a indiqué qu'elle ne souhaitait pas obtenir l'approbation de l'indication pour la LMMC et a révisé l'indication relative aux syndromes myélodysplasiques (SMD) afin qu'elle porte sur les SMD à risque plus élevé.

Dans sa [lettre](#) notifiant à l'Agence le retrait de la demande de SMD, la société a indiqué qu'elle n'était pas en mesure de répondre à l'objection majeure de l'Agence à ce stade.

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé l'Agence qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques utilisant Inaqovi.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui dirige l'essai clinique.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Inaqovi pour le traitement de la LMA?

Inaqovi continue d'être autorisé chez les adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée.