



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 settembre 2023
EMA/529980/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Ritiro della domanda di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Iclusig (ponatinib)

L'11 agosto 2023 Incyte Biosciences Distribution B.V. ha ritirato la domanda relativa all'uso di Iclusig nel trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) di nuova diagnosi.

Che cos'è e per che cosa si usa Iclusig?

Iclusig è un medicinale antitumorale approvato per il trattamento di adulti affetti dai seguenti tipi di leucemia (tumore dei globuli bianchi):

- leucemia mieloide cronica (LMC) nelle sue diverse fasi – cronica, accelerata e blastica;
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+).
L'espressione "Ph+" significa che alcuni geni dei pazienti si sono riorganizzati per formare uno speciale cromosoma, detto per l'appunto "cromosoma Philadelphia", che determina lo sviluppo della leucemia. Il cromosoma Philadelphia si trova in alcuni pazienti con LLA ed è presente nella maggior parte dei pazienti con LMC.

Iclusig è approvato per il trattamento di pazienti che non possono tollerare o che non rispondono alla terapia con dasatinib (pazienti affetti da LMC o LLA) o nilotinib (pazienti con LMC), che sono altri medicinali antitumorali della stessa classe, e per i quali un successivo trattamento con imatinib (un terzo medicinale di questo tipo) non è considerato appropriato. È inoltre approvato per l'uso in pazienti affetti da una mutazione genetica nota come T315I, che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib o nilotinib.

Iclusig è autorizzato nell'UE dal luglio 2013. Contiene il principio attivo ponatinib ed è disponibile sotto forma di compresse.

Ulteriori informazioni sugli usi attuali di Iclusig sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:
ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig.

Quale modifica aveva richiesto la ditta?

La ditta ha chiesto di estendere l'uso approvato di Iclusig per il trattamento di pazienti adulti con LLA Ph+ di nuova diagnosi, in combinazione con chemioterapia o in associazione a corticosteroidi in pazienti che non possono essere sottoposti a chemioterapia e a un trapianto di cellule staminali.

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



Come agisce Iclusig?

Il principio attivo contenuto in Iclusig, ponatinib, appartiene a una classe di medicinali denominati "inibitori della tirosin-chinasi". Questi composti agiscono inibendo alcuni enzimi noti come tirosin-chinasi. Ponatinib agisce bloccando una tirosin-chinasi denominata BCR-ABL. Questo enzima si trova nelle cellule leucemiche, dove concorre a stimolare le cellule a dividersi in maniera incontrollata. Bloccando BCR-ABL, Iclusig aiuta a controllare la crescita e la diffusione delle cellule leucemiche.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i risultati di due studi condotti su un totale di 131 pazienti affetti da LLA Ph+ di nuova diagnosi.

Uno studio condotto su 87 pazienti ha esaminato l'effetto di Iclusig in associazione alla chemioterapia; Iclusig non è stato confrontato con nessun altro medicinale. Lo studio ha esaminato il periodo di sopravvivenza dei pazienti senza che la malattia divenisse resistente al trattamento o recidivante o fino al decesso.

Il secondo studio, che ha coinvolto 44 pazienti, ha esaminato l'effetto di Iclusig quando il medicinale è usato in associazione a corticosteroidi in pazienti che non erano sufficientemente idonei a ricevere chemioterapia e un trapianto di cellule staminali. In questo studio, inoltre, Iclusig non è stato confrontato con nessun altro medicinale. Lo studio ha esaminato la percentuale di pazienti che hanno avuto una risposta dopo 24 settimane di trattamento.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La domanda è stata ritirata dopo che l'Agenzia europea per i medicinali aveva valutato le informazioni fornite dalla ditta e aveva preparato domande per quest'ultima. Dopo che l'Agenzia aveva valutato le risposte della ditta a tali domande, vi erano ancora alcuni problemi irrisolti e alla ditta veniva chiesto di rispondere a ulteriori domande.

Qual era la raccomandazione dell'Agenzia a quel punto?

In base all'esame delle informazioni e della risposta della ditta alle domande dell'Agenzia, al momento del ritiro della domanda, l'Agenzia era provvisoriamente del parere che Iclusig non potesse essere autorizzato per l'uso proposto sulla base dei dati presentati.

In particolare, l'Agenzia ha ritenuto che, sebbene Iclusig avesse mostrato di agire contro il cancro nello studio che ne esaminava l'uso in combinazione con la chemioterapia, non fosse possibile quantificare i benefici e i rischi del medicinale. L'assenza di un comparatore, insieme alle dimensioni ridotte dello studio, impediva di stabilire la pertinenza dei risultati dello studio per la popolazione di pazienti target. Inoltre, il CHMP ha ritenuto che fossero necessarie maggiori informazioni per stabilire i benefici di Iclusig quando il medicinale è usato con chemioterapia ad alta intensità o a intensità ridotta.

L'Agenzia nutriva perplessità anche in merito al secondo studio, di dimensioni ancora più ridotte e privo di un comparatore, che esaminava l'uso di Iclusig con corticosteroidi in pazienti che non potevano essere sottoposti a chemioterapia e a trapianto di cellule staminali.

Inoltre, le numerose modifiche apportate ai protocolli di studio e alcune informazioni errate contenute nel fascicolo presentato all'EMA hanno reso indispensabile una richiesta di ispezione per verificare la conformità degli studi alle linee guida di buona pratica clinica.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda, l'Agenzia riteneva che la ditta non avesse adeguatamente risposto ai suoi dubbi e che non fosse stato possibile stabilire i benefici e i rischi di Iclusig nel trattamento di pazienti con LLA Ph+ di nuova diagnosi, in associazione a chemioterapia o corticosteroidi.

Quali sono i motivi invocati dalla ditta per il ritiro della domanda?

Nella [lettera](#) con cui notifica all'Agenzia il ritiro della domanda, la ditta ha dichiarato di non essere in grado di rispondere in modo soddisfacente alla seconda serie di domande poste dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA.

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici?

La ditta ha informato l'Agenzia che attualmente non sono in corso studi clinici che potrebbero essere interessati da questo ritiro.

Cosa succede con Iclusig per il trattamento di altri tipi di leucemia?

Non vi sono conseguenze per l'utilizzo di Iclusig negli usi autorizzati.