



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ritiro della domanda di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Inaqovi (cedazuridina e decitabina)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. ha ritirato la domanda per l'uso di Inaqovi nel trattamento di pazienti adulti affetti da sindromi mielodisplastiche (condizioni in cui il midollo osseo non produce abbastanza cellule ematiche o piastrine sane) o da leucemia mielomonocitica cronica (un altro tipo di tumore dei globuli bianchi). La ditta ha ritirato la domanda per la leucemia mielomonocitica cronica il 5 agosto 2024 e per le sindromi mielodisplastiche il 6 novembre 2024.

Cos'è Inaqovi e per cosa si usa?

Inaqovi è un medicinale utilizzato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide acuta (AML, *acute myeloid leukaemia*), un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi, di nuova diagnosi. Viene utilizzato in pazienti non idonei alla chemioterapia di induzione standard (trattamento iniziale con medicinali antitumorali). Inaqovi è autorizzato nell'UE dal settembre 2023.

Contiene i principi attivi cedazuridina e decitabina ed è disponibile sotto forma di compresse da assumere per bocca.

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

Quale modifica aveva richiesto la ditta?

La ditta aveva richiesto di estendere l'uso di Inaqovi al trattamento di pazienti adulti affetti da sindromi mielodisplastiche (MDS, *myelodysplastic syndrome*) o da leucemia mielomonocitica cronica (CMML, *chronic myelomonocytic leukaemia*). Durante la valutazione, la ditta ha ritirato la domanda per la CMML e ha limitato l'indicazione per le MDS a pazienti con un punteggio di rischio > 3,5 secondo il sistema internazionale di punteggio prognostico rivisto (IPSS-R), che indica un rischio più elevato di sviluppare una forma più grave della malattia.

Come agisce Inaqovi?

Nel trattamento di MDS e CMML, Inaqovi avrebbe dovuto agire come nell'indicazione esistente.

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



I due principi attivi di Inaqovi, decitabina e cedazuridina, funzionano in modi diversi. Decitabina è analoga (comparabile) a citidina, una componente fondamentale del DNA (materiale genetico) presente nelle cellule. Nell'organismo viene incorporata nel DNA dove blocca l'attività di enzimi (proteine) denominati DNA metiltransferasi (DNMT). Bloccando le DNMT, decitabina impedisce l'aumento delle cellule tumorali e ne provoca la morte.

Cedazuridina blocca l'azione di un enzima che degrada decitabina nell'intestino e nel fegato. Ciò previene la degradazione prematura di decitabina quando viene somministrata per bocca.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

A sostegno della sua domanda, la ditta ha presentato i risultati di due studi su adulti affetti da MDS e CMML. Durante il primo ciclo di trattamento, i pazienti hanno ricevuto le compresse di Inaqovi una volta al giorno per cinque giorni o decitabina per infusione (flebo) endovenosa una volta al giorno per cinque giorni all'inizio di un ciclo di 28 giorni. Dopo il primo ciclo i trattamenti sono stati invertiti (ossia il gruppo a cui era stato somministrato Inaqovi ha ricevuto decitabina per infusione e viceversa). Per il terzo ciclo e tutti i cicli successivi, a tutti i pazienti è stato somministrato Inaqovi.

Gli studi hanno misurato la percentuale di pazienti con una risposta completa (riduzione del numero di cellule anomale nel midollo osseo e livelli normali di cellule ematiche nella circolazione sanguigna).

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 la documentazione iniziale fornita dalla ditta e aveva formulato un elenco di domande. La ditta ha richiesto il ritiro dell'indicazione per la CMML e ha risposto alle domande sulle MDS. Dopo la valutazione da parte dell'Agenzia delle risposte fornite dalla ditta all'ultima serie di domande sulle MDS, alcuni problemi erano rimasti irrisolti e la ditta ha ritirato la domanda per tale indicazione.

Qual era la raccomandazione dell'Agenzia a quel punto?

In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta alle domande poste dall'Agenzia, al momento del ritiro delle domande, l'Agenzia aveva avuto alcuni dubbi ed era provvisoriamente del parere che Inaqovi non potesse essere autorizzato per il trattamento della CMML o delle MDS.

L'Agenzia nutriva dubbi in merito al beneficio clinico e al fatto che fosse stato sufficientemente accertato nell'indicazione proposta. Pertanto, al momento del ritiro della domanda, l'Agenzia riteneva che i benefici di Inaqovi nel trattamento della CMML o delle MDS non fossero superiori ai suoi rischi.

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

Nella [lettera](#) con cui notifica all'Agenzia il ritiro della domanda per la CMML, la ditta ha dichiarato di non intendere perseguire l'indicazione per la CMML e ha rivisto l'indicazione per le sindromi mielodisplastiche (MDS), limitandola alle MDS ad alto rischio.

Nella [lettera](#) con cui notifica all'Agenzia il ritiro della domanda per le MDS, la ditta ha dichiarato di non poter rispondere al momento alla principale obiezione dell'Agenzia.

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

La ditta ha informato l'Agenzia che non vi sono conseguenze per i pazienti inseriti in studi clinici con Inaqovi.

Le persone inserite in uno studio clinico che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul proprio trattamento possono consultare il medico che le sta trattando.

Che cosa succede nel caso di Inaqovi usato per il trattamento della AML?

Inaqovi continua a essere autorizzato negli adulti con AML di nuova diagnosi.