



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. gada 15. septembris
EMA/529978/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Iclusig (ponatiniba) reģistrācijas apliecības grozīšanas pieteikuma atsaukšana

Incyte Biosciences Distribution B.V. 2023. gada 11. augustā atsauca pieteikumu par *Iclusig* lietošanu, lai ārstētu pieaugušos, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas pozitīva akūta limfoblastiskā leukēmija (Ph+ ALL).

Kas ir *Iclusig* un kāpēc tās lieto?

Iclusig ir pretvēža zāles, kas apstiprinātas pieaugušo ārstēšanai ar šādiem leukēmijas veidiem (balto asins šūnu vēzi):

- hroniskā mieloleikoze (HML) tās dažādās stadijās — hroniskajā, akcelerācijas un blastu fāzē;
- akūta limfoblastiskā leukēmija (ALL) pacientiem ar Filadelfijas hromosomu pozitīvu (Ph+). Ph+ nozīmē, ka daži pacienta gēni ir pārkārtojušies, izveidojot īpašu hromosomu, ko dēvē par Filadelfijas hromosomu, kas izraisa leukozes attīstību. Filadelfijas hromosoma ir atrodama dažiem ALL pacientiem un lielākajai daļai pacientu ar HML.

Iclusig ir apstiprinātas tādu pacientu ārstēšanai, kuri nevar panest vai nereaģēt uz dasatinibu (pacientiem ar HML vai ALL) vai nilotinibu (pacientiem ar HML), kuri ir citas tās pašas klases pretvēža zāles un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinibu (trešām šādām zālēm) netiek uzskatīta par lietderīgu. Tās ir reģistrētas arī lietošanai pacientiem, kuriem ir ģenētiska mutācija, ko dēvē par T315I, kas padara viņus rezistentus pret ārstēšanu ar imatinibu, dasatinibu vai nilotinibu.

Iclusig ir reģistrētas ES kopš 2013. gada jūlija. Tās satur aktīvo vielu ponatinibu un ir pieejamas tablešu veidā.

Sīkāka informācija par *Iclusig* pašreizējiem lietojumiem ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig

Kādas izmaiņas uzņēmums pieteica?

Uzņēmums iesniedza pieteikumu paplašināt apstiprināto *Iclusig* lietošanu, lai ārstētu pieaugušos pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Ph+ ALL, vai nu kombinācijā ar ķīmijterapiju, vai kopā ar kortikosteroīdiem pacientiem, kuri nevar saņemt ķīmijterapiju un cilmes šūnu transplantāciju.

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



Kā *Iclusig* darbojas?

Iclusig aktīvā viela ponatinibs pieder zāļu grupai, ko dēvē par tirozīnkināzes inhibitoriem. Tie darbojas, bloķējot specifiskus fermentus, kas pazīstami kā tirozīnkināzes. Ponatinibs darbojas, bloķējot tirozīnkināzi Bcr-Abl. Šis enzīms ir atrodams leukēmijas šūnās, kur tas ir iesaistīts šūnu nekontrolētas dalīšanās stimulēšanā. Bloķējot Bcr-Abl, *Iclusig* palīdz kontrolēt leukēmijas šūnu augšanu un izplatīšanos.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Uzņēmums iesniedza rezultātus no diviem pētījumiem, kuros bija iesaistīts kopumā 131 pacients, kam nesen diagnosticēta Ph+ ALL.

Vienā pētījumā, kurā piedalījās 87 pacienti, vērtēja *Iclusig* iedarbību kombinācijā ar ķīmijterapiju; *Iclusig* netika salīdzinātas ar citām zālēm. Pētījumā noskaidroja, cik ilgi pacienti nodzīvoja bez slimības rezistences pret ārstēšanu vai recidivējošas (slimības atjaunošanās) vai līdz iestājās nāve.

Otrajā pētījumā iesaistīja 44 pacientus, un novērtēja *Iclusig* iedarbību, lietojot kopā ar kortikosteroīdiem pacientiem, kuri nebija pietiekami piemēroti ķīmijterapijas un cilmes šūnu transplantācijas saņemšanai. Šajā pētījumā nesalīdzināja *Iclusig* ar citām zālēm. Pētījumā vērtēja to pacientu daļu, kuriem bija atbildes reakcija pēc 24 nedēļu ilgās ārstēšanas.

Kurā pieteikuma vērtēšanas posmā pieteikumu atsauca?

Pieteikumu atsauca, kad Eiropas Zāļu aģentūra bija izvērtējusi uzņēmuma iesniegto informāciju un sagatavojusi jautājumus uzņēmumam. Novērtējusi uzņēmuma sniegtās atbildes uz jautājumiem, aģentūra konstatēja, ka dažas problēmas vēl nav atrisinātas un uzņēmumam tika lūgts atbildēt uz papildu jautājumiem.

Kāds bija Aģentūras ieteikums tajā laikā?

Pamatojoties uz izskatītajiem datiem un uzņēmuma atbildēm uz aģentūras jautājumiem, atsaukšanas brīdī aģentūra tobrīd provizoriski atzina, ka *Iclusig* nevarēja apstiprināt ierosinātajai lietošanai, pamatojoties uz iesniegtajiem datiem.

Aģentūra jo īpaši uzskatīja, ka, lai gan pētījumā, kurā izvērtēja *Iclusig* lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju, bija pierādīta to aktivitāte pret vēzi, nebija iespējams kvantitatīvi noteikt zāļu ieguvumus un riskus. Salīdzinājuma trūkums kopā ar nelielu pētījuma apjomu nozīmēja, ka nebija iespējams noteikt pētījuma rezultātu būtiskumu mērķa pacientu grupai. Turklāt CHMP uzskatīja, ka ir nepieciešams vairāk informācijas, lai noteiktu *Iclusig* sniegtos ieguvumus, lietojot kopā ar augstas intensitātes vai samazinātas intensitātes ķīmijterapiju.

Aģentūrai bija arī bažas par otro pētījumu, kurā tika pētīta *Iclusig* lietošana ar kortikosteroīdiem pacientiem, kuri nevarēja saņemt ķīmijterapiju un cilmes šūnu transplantāciju, kas bija vēl mazāka izmēra un kam arī trūka salīdzinājuma līdzekļa.

Turklāt, ņemot vērā daudzās izmaiņas, kas veiktas pētījuma protokolos, un daļu kļūdaino informāciju, kas iekļauta EMA iesniegtajā dokumentācijā, bija nepieciešama inspicēšana, lai pārbaudītu, vai pētījumi atbilst labas klīniskās prakses norādījumiem.

Tāpēc atsaukšanas brīdī aģentūra uzskatīja, ka uzņēmums nav pilnībā novērsis bažas un nav iespējams noteikt *Iclusig* ieguvumus un riskus, ārstējot pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Ph+ ALL kombinācijā ar ķīmijterapiju vai kortikosteroīdiem.

Kā uzņēmums pamatoja pieteikuma atsaukšanu?

[Vēstulē](#), kurā uzņēmums informēja aģentūru par pieteikuma atsaukšanu, tas paziņoja, ka nevar pienācīgi risināt EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) uzdoto jautājumu otro kārtu.

Vai šis atsaukums ietekmēs pacientus, kuri piedalās klīniskajos pētījumos?

Uzņēmums informēja aģentūru, ka pašlaik netiek veikti klīniskie pētījumi, uz kuriem attiecas šis atsaukums.

Kas notiek, ja *Iclusig* lieto citu leikēmijas veidu ārstēšanai?

Nav nekādas ietekmes uz *Iclusig* lietošanu atļautajos lietojumos.