



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 septembrie 2023
EMA/529973/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Retragerea cererii de modificare a autorizației de punere pe piață pentru Iclusig (ponatinib)

La 11 august 2023, Incyte Biosciences Distribution B.V. și-a retras cererea de utilizare a Iclusig în tratamentul adulților diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+).

Ce este Iclusig și pentru ce se utilizează?

Iclusig este un medicament împotriva cancerului aprobat pentru tratamentul adulților cu următoarele tipuri de leucemie (cancer al globulelor albe):

- leucemie mieloidă cronică (LMC) în diferitele sale stadii, numite faza cronică, accelerată și blastică;
- leucemie limfoblastică acută (LLA), la pacienții cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+). Ph+ înseamnă că anumite gene ale pacienților s-au rearanjat astfel încât formează un cromozom special, numit cromozomul Philadelphia, care duce la apariția leucemiei. Cromozomul Philadelphia se găsește numai la unii pacienți cu LLA și este prezent la majoritatea pacienților cu LMC.

Iclusig este aprobat pentru tratamentul pacienților care nu pot tolera sau nu răspund la tratamentul cu dasatinib (pacienți cu LMC sau LLA) sau nilotinib (pacienți cu LMC), care sunt alte medicamente împotriva cancerului din aceeași clasă, și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib (un al treilea astfel de medicament) nu este considerat adecvat. De asemenea, este aprobat pentru utilizarea la pacienții care au o mutație genetică numită T315I, care îi face rezistenți la tratamentul cu imatinib, dasatinib sau nilotinib.

Iclusig este autorizat în UE din iulie 2013. Medicamentul conține substanța activă ponatinib și este disponibil sub formă de comprimate.

Informații suplimentare privind utilizările actuale ale Iclusig sunt disponibile pe site-ul agenției: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig.

Ce modificare solicitase compania?

Compania a solicitat extinderea utilizării aprobate a Iclusig pentru tratarea pacienților adulți diagnosticați recent cu LLA Ph+, fie în asociere cu chimioterapie, fie în asociere cu corticosteroizi la pacienți care nu pot face chimioterapie și transplant de celule stem.



Cum acționează Iclusig?

Substanța activă din Iclusig, ponatinibul, aparține unei clase de medicamente numite „inhibitori de tirozinkinază”. Acești compuși acționează blocând enzimele numite tirozinkinaze. Ponatinibul acționează blocând tirozinkinaza numită Bcr-Abl. Această enzimă se găsește în celulele leucemice, unde este implicată în stimularea diviziunii necontrolate a celulelor. Prin blocarea Bcr-Abl, Iclusig ajută la controlarea dezvoltării și răspândirii celulelor leucemice.

Ce documentație a prezentat compania în sprijinul cererii sale?

Compania a prezentat rezultatele a două studii care au cuprins în total 131 de pacienți diagnosticați recent cu LLA Ph+.

Un studiu care a cuprins 87 de pacienți a analizat efectul Iclusig în asociere cu chimioterapie; Iclusig nu a fost comparat cu alt medicament. Studiul a analizat durata de supraviețuire a pacienților fără ca boala să devină rezistentă la tratament sau să recidiveze (să revină) sau până la deces.

Al doilea studiu a cuprins 44 de pacienți și a analizat efectul Iclusig în asociere cu corticosteroizi la pacienți care nu îndeplineau suficient condițiile pentru chimioterapie și un transplant de celule stem. Nici în acest studiu Iclusig nu a fost comparat cu alt medicament. Studiul a analizat proporția de pacienți care au răspuns la tratament după 24 de săptămâni.

În ce stadiu se afla evaluarea în momentul retragerii cererii?

Cererea a fost retrasă după ce Agenția Europeană pentru Medicamente evaluase informațiile prezentate de companie și formulase întrebări pentru aceasta. După evaluarea de către agenție a răspunsurilor companiei la întrebări, existau încă unele probleme nerezolvate și compania a fost invitată să răspundă la întrebări suplimentare.

Care a fost recomandarea agenției în momentul respectiv?

Pe baza analizării informațiilor și a răspunsului companiei la întrebările agenției, în momentul retragerii cererii, agenția a emis un aviz provizoriu potrivit căruia Iclusig nu putea fi autorizat pentru utilizarea propusă pe baza datelor prezentate.

În special, agenția a considerat că, deși s-a demonstrat că Iclusig are activitate împotriva cancerului în studiul care a investigat utilizarea sa în asociere cu chimioterapie, beneficiile și riscurile medicamentului nu au putut fi cuantificate. Lipsa unui comparator și mărimea mică a studiului au făcut să nu se poată stabili relevanța rezultatelor studiului pentru populația de pacienți țintă. În plus, CHMP a considerat că sunt necesare mai multe informații pentru a stabili beneficiile Iclusig atunci când se utilizează în asociere cu chimioterapia de mare intensitate sau de mică intensitate.

Agenția avea motive de îngrijorare și cu privire la cel de-al doilea studiu, care a investigat utilizarea Iclusig cu corticosteroizi la pacienți care nu puteau face chimioterapie și transplant de celule stem, care era de mărime chiar mai mică și tot fără comparator.

În plus, numeroasele modificări aduse protocoalelor studiilor și unele informații incorecte incluse în dosarul prezentat EMA au necesitat solicitarea unei inspecții pentru a verifica dacă studiile respectă ghidul de bune practici clinice.

Prin urmare, la momentul retragerii cererii, în opinia agenției, compania nu abordase pe deplin motivele sale de îngrijorare și nu puteau fi stabilite beneficiile și riscurile asociate cu Iclusig, în

tratamentul pacienților diagnosticați recent cu LLA Ph+, în asociere cu chimioterapie sau cu corticosteroizi.

Care au fost motivele invocate de companie pentru retragerea cererii?

În [scrisoarea](#) prin care înștiințează agenția cu privire la retragerea cererii, compania a declarat că nu este în măsură să răspundă în mod satisfăcător la a doua rundă de întrebări adresate de Comitetul pentru medicamente de uz uman al EMA, CHMP.

Retragerea acestei cereri afectează pacienții din studii clinice?

Compania a informat agenția că, în prezent, nu există studii clinice în curs care să fie afectate de această retragere.

Ce se întâmplă cu Iclusig pentru tratamentul altor tipuri de leucemie?

Nu există consecințe asupra utilizării Iclusig în indicațiile sale autorizate.