



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. září 2023
EMA/529968/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Stažení žádosti o změnu registrace přípravku Iclusig (ponatinib)

Dne 11. srpna 2023 společnost Incyte Biosciences Distribution B.V. stáhla svou žádost o použití přípravku Iclusig k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií s pozitivním Philadelphia chromozomem.

Co je přípravek Iclusig a k čemu se používá?

Přípravek Iclusig je protinádorový léčivý přípravek schválený k léčbě dospělých s těmito typy leukémie (nádorového onemocnění bílých krvinek):

- chronická fáze, akcelerovaná fáze nebo blastická fáze chronické myeloidní leukémie,
- akutní lymfoblastická leukémie u pacientů, kteří mají pozitivní Philadelphia chromozom. Pozitivní Philadelphia chromozom znamená, že se některé geny pacienta přeformovaly do speciálního chromozomu nazývaného Philadelphia chromozom, který vede ke vzniku leukémie. Philadelphia chromozom se nachází u některých pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií a je přítomen u většiny pacientů s chronickou myeloidní leukémií.

Přípravek Iclusig je schválen k léčbě pacientů, kteří nemohou tolerovat dasatinib nebo na něj nereagují (pacientů s chronickou myeloidní leukémií nebo akutní lymfoblastickou leukémií) nebo nemohou tolerovat nilotinib nebo na něj nereagují (pacientů s chronickou myeloidní leukémií), což jsou jiná protinádorová léčiva stejné třídy, a pro něž následná léčba imatinibem (třetím podobným léčivem) není považována za vhodnou. Přípravek je schválen rovněž k použití u pacientů s genetickou mutací známou jako T315I, která vede k tomu, že pacienti jsou rezistentní vůči léčbě imatinibem, dasatinibem nebo nilotinibem.

Přípravek Iclusig je v EU registrován od července 2013. Obsahuje léčivou látku ponatinib a je k dispozici ve formě tablet.

Další informace o stávajících použitích přípravku Iclusig naleznete na internetových stránkách agentury na adrese ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig.

O jakou změnu společnost žádala?

Společnost požádala o rozšíření schváleného použití přípravku Iclusig na léčbu dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií s pozitivním Philadelphia chromozomem, a to

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



buď v kombinaci s chemoterapií, nebo společně s kortikosteroidy u pacientů, kteří nemohou podstoupit chemoterapii a transplantaci kmenových buněk.

Jak přípravek Iclusig působí?

Léčivá látka v přípravku Iclusig, ponatinib, patří do skupiny léčiv nazývaných „inhibitory tyrosinkináz“. Tyto látky působí tak, že blokují enzymy označované jako tyrosinkinázy. Ponatinib blokuje tyrosinkinázu zvanou BCR-ABL. Tento enzym se nachází v leukemických buňkách, kde se podílí na stimulaci nekontrolovaného buněčného dělení. Blokováním tyrosinkinázy BCR-ABL přípravek Iclusig pomáhá kontrolovat růst leukemických buněk a jejich šíření.

Jakou dokumentaci předložila společnost na podporu své žádosti?

Společnost předložila výsledky dvou studií, do kterých bylo zařazeno celkem 131 pacientů s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií s pozitivním Philadelphia chromozomem.

Jedna studie, do které bylo zařazeno 87 pacientů, zkoumala účinek přípravku Iclusig v kombinaci s chemoterapií. Přípravek Iclusig nebyl srovnáván s žádným jiným léčivým přípravkem. Studie zkoumala dobu, po kterou pacienti žili, aniž by u nich došlo k rozvoji rezistence vůči léčbě nebo k relapsu (návratu) onemocnění nebo dokud nedošlo k úmrtí.

Druhá studie zahrnovala 44 pacientů a zkoumala účinek přípravku Iclusig při použití s kortikosteroidy u pacientů, kteří nebyli dostatečně způsobilí k tomu, aby podstoupili chemoterapii a transplantaci kmenových buněk. Ani v této studii nebyl přípravek Iclusig porovnáván s žádným jiným léčivým přípravkem. Studie zkoumala podíl pacientů, u kterých došlo po 24 týdnech léčby k odpovědi na léčbu.

V jaké fázi bylo posuzování žádosti v době, kdy byla stažena?

Žádost byla stažena poté, co Evropská agentura pro léčivé přípravky posoudila informace předložené společností a vypracovala otázky pro společnost. Agentura vyhodnotila odpovědi společnosti na otázky, některé body však zůstaly nedořešené a společnost byla požádána, aby odpověděla na další otázky.

Jaké bylo doporučení agentury v dané době?

Na základě vyhodnocení dostupných informací a odpovědí společnosti na otázky agentury v době stažení žádosti prozatímní stanovisko agentury bylo, že na základě předložených údajů přípravek Iclusig nemůže být schválen k navrhovanému použití.

Agentura se zejména domnívala, že ačkoli byla prokázána účinnost přípravku Iclusig proti nádorovému onemocnění ve studii zkoumající jeho použití v kombinaci s chemoterapií, přínosy a rizika tohoto léčivého přípravku nebylo možné kvantifikovat. Vzhledem k tomu, že nebyl použit srovnávací přípravek a že studie byla malého rozsahu, nebylo možné stanovit relevantnost výsledků studie pro cílovou populaci pacientů. Výbor CHMP navíc usoudil, že ke stanovení přínosů přípravku Iclusig při jeho použití v kombinaci s chemoterapií s vysokou intenzitou či v kombinaci s chemoterapií se sníženou intenzitou je zapotřebí více informací.

Agentura měla také pochybnosti ohledně druhé studie zkoumající použití přípravku Iclusig s kortikosteroidy u pacientů, kteří nemohli podstoupit chemoterapii a transplantaci kmenových buněk. Tato studie byla ještě menší a také v ní chyběl srovnávací přípravek.

Kromě toho si četné změny provedené v protokolech studie a některé nesprávné informace uvedené v dokumentaci předložené agentuře EMA vyžádaly provedení inspekce s cílem ověřit, zda jsou studie v souladu s pokyny pro správnou klinickou praxi.

Agentura proto v době stažení žádosti zastávala názor, že společnost dostatečně nevyvrátila pochybnosti agentury a že přínosy a rizika přípravku Iclusig při léčbě pacientů s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií s pozitivním Philadelphia chromozomem v kombinaci s chemoterapií nebo kortikosteroidy nebylo možné stanovit.

Jaké důvody stažení žádosti uvedla společnost?

Společnost ve svém [dopise](#), v němž uvědomuje agenturu o stažení žádosti, uvedla, že není schopna uspokojivě vyřešit druhé kolo otázek vznesených výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA.

Jaké jsou důsledky stažení žádosti pro pacienty zařazené do klinických studií?

Společnost informovala agenturu, že v současné době neprobíhají žádné klinické studie, které by tímto stažením žádosti byly ovlivněny.

Jaké jsou důsledky pro použití přípravku Iclusig k léčbě dalších typů leukémie?

Toto stažení žádosti nemá vliv na použití přípravku Iclusig v rámci jeho schválených použití.