



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. September 2023
EMA/529966/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Rücknahme des Antrags auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Iclusig (Ponatinib)

Am 11. August 2023 nahm Incyte Biosciences Distribution B.V. seinen Antrag auf Anwendung von Iclusig zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) zurück.

Was ist Iclusig und wofür wird es angewendet?

Iclusig ist ein Krebsarzneimittel, das für die Behandlung von Erwachsenen mit folgenden Arten von Leukämie (Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen) zugelassen ist:

- chronische myeloische Leukämie (CML) in den verschiedenen Stadien, die als chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise bezeichnet werden;
- akute Lymphoblastenleukämie (ALL) bei Patienten, die Philadelphia-Chromosom-positiv (Ph+) sind. Ph+ bedeutet, dass sich einige Gene des Patienten umgruppiert haben, wodurch ein spezielles Chromosom entstanden ist, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, das zur Entwicklung von Leukämie führt. Das Philadelphia-Chromosom wird nur bei einigen ALL-Patienten festgestellt und liegt bei den meisten Patienten mit CML vor.

Iclusig ist für die Behandlung von Patienten zugelassen, die Dasatinib (Patienten mit CML oder ALL) oder Nilotinib (Patienten mit CML) nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen (andere Krebsarzneimittel derselben Klasse) und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib (ein drittes Arzneimittel dieser Art) nicht als angemessen erachtet wird. Es ist auch für die Anwendung bei Patienten mit einer genetischen Mutation, die als T315I bezeichnet wird, zugelassen, die sie gegen eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib resistent macht.

Iclusig ist seit Juli 2013 in der EU zugelassen. Es enthält den Wirkstoff Ponatinib und ist als Tabletten erhältlich.

Weitere Informationen zu den derzeitigen Anwendungsgebieten von Iclusig finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig

Welche Änderung hatte das Unternehmen beantragt?

Das Unternehmen beantragte die Erweiterung der zugelassenen Anwendung von Iclusig auf die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL, entweder in Kombination mit

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



einer Chemotherapie oder zusammen mit Kortikosteroiden bei Patienten, die keine Chemotherapie und keine Stammzelltransplantation erhalten können.

Wie wirkt Iclusig?

Der Wirkstoff in Iclusig, Ponatinib, gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Tyrosinkinasehemmer“ bezeichnet werden. Diese Präparate wirken, indem sie bestimmte Enzyme, sogenannte Tyrosinkinasen, hemmen. Ponatinib wirkt, indem es die als Bcr-Abl bezeichnete Tyrosinkinase hemmt. Dieses Enzym befindet sich in Leukämiezellen, wo es an der Stimulierung der Zellen zur unkontrollierten Teilung beteiligt ist. Durch die Hemmung von Bcr-Abl trägt Iclusig dazu bei, das Wachstum und die Ausbreitung von Leukämiezellen zu kontrollieren.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte die Ergebnisse von zwei Studien vor, an denen insgesamt 131 Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL teilnahmen.

In einer Studie, an der 87 Patienten teilnahmen, wurde die Wirkung von Iclusig in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht; Iclusig wurde nicht mit anderen Arzneimitteln verglichen. In der Studie wurde untersucht, wie lange die Patienten lebten, ohne dass die Krankheit gegen die Behandlung resistent wurde oder schubförmig wieder auftrat oder bis der Tod eintrat.

An der zweiten Studie nahmen 44 Patienten teil, und es wurde die Wirkung von Iclusig bei Kombination mit Kortikosteroiden bei Patienten untersucht, die körperlich nicht in der Lage waren, eine Chemotherapie und eine Stammzelltransplantation zu erhalten. In dieser Studie wurde Iclusig auch nicht mit einem anderen Arzneimittel verglichen. In der Studie wurde der Anteil der Patienten untersucht, die nach 24-wöchiger Behandlung ein Ansprechen auf die Behandlung zeigten.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem die Europäische Arzneimittel-Agentur die von dem Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und eine Liste von Fragen formuliert hatte. Nachdem die Agentur die Antworten des Unternehmens auf die Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt, und das Unternehmen wurde gebeten, auf weitere Fragen zu antworten.

Wie lautete die Empfehlung der Agentur zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Informationen und der Antwort des Unternehmens auf die Fragen der Agentur war die Agentur zum Zeitpunkt der Rücknahme der vorläufigen Ansicht, dass Iclusig auf der Grundlage der vorgelegten Daten für die vorgeschlagene Verwendung nicht hätte zugelassen werden können.

Insbesondere war die Agentur der Auffassung, dass Iclusig zwar in der Studie, in der seine Anwendung in Kombination mit Chemotherapie untersucht wurde, nachweislich eine Wirkung gegen den Krebs aufweist, es jedoch nicht möglich ist, den Nutzen und die Risiken des Arzneimittels zu quantifizieren. Das Fehlen eines Vergleichspräparats zusammen mit der geringen Größe der Studie bedeutete, dass es nicht möglich war, die Relevanz der Studienergebnisse für die Patientenzielgruppe zu ermitteln. Darüber hinaus war der CHMP der Auffassung, dass weitere Informationen erforderlich sind, um den Nutzen von Iclusig bei Anwendung mit einer Chemotherapie mit hoher oder reduzierter Intensität zu belegen.

Die Agentur hatte außerdem Bedenken bezüglich der zweiten Studie, in der die Anwendung von Iclusig zusammen mit Kortikosteroiden bei Patienten untersucht wurde, die keine Chemotherapie und keine Stammzelltransplantation erhalten konnten. Diese Studie war von noch geringerer Größe und es fehlte auch ein Vergleichspräparat.

Zudem erforderten die zahlreichen Änderungen an den Studienprotokollen und einige falsche Angaben in dem der EMA vorgelegten Dossier die Beantragung einer Inspektion, um die Übereinstimmung der Studien mit den Leitlinien für die gute klinische Praxis zu überprüfen.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme war die Agentur daher der Ansicht, dass das Unternehmen seine Bedenken nicht vollständig ausgeräumt hatte und dass der Nutzen und die Risiken von Iclusig bei der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit einer Chemotherapie oder Kortikosteroiden nicht nachgewiesen werden konnten.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

In dem [Schreiben](#), in dem das Unternehmen die Agentur über die Rücknahme des Antrags informiert, erklärte es, dass es nicht in der Lage sei, die zweite Runde der vom CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA) gestellten Fragen zufriedenstellend zu beantworten.

Hat die Rücknahme Konsequenzen für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?

Das Unternehmen teilte der Agentur mit, dass derzeit keine klinischen Studien durchgeführt werden, die von dieser Rücknahme betroffen sind.

Was geschieht mit Iclusig für die Behandlung anderer Arten von Leukämie?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Iclusig in den zugelassenen Anwendungsgebieten.