



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 Σεπτεμβρίου 2023
EMA/529965/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Απόσυρση της αίτησης τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας του Iclusig (πονατινίμμη)

Στις 11 Αυγούστου 2023, η Incyte Biosciences Distribution B.V. απέσυρε την αίτησή της για τη χρήση του Iclusig στη θεραπεία ενηλίκων με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ALL).

Τι είναι το Iclusig και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το Iclusig είναι αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με τους ακόλουθους τύπους λευχαιμίας (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων):

- χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), στα διάφορα στάδιά της: χρόνια, επιταχυνόμενη και βλαστική φάση,
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε ασθενείς που είναι θετικοί στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph +). Ο όρος «θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας» σημαίνει ότι ορισμένα από τα γονίδια των ασθενών έχουν μετατοπιστεί και έχουν σχηματίσει ένα ειδικό χρωμόσωμα που αποκαλείται χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας το οποίο προκαλεί την εμφάνιση λευχαιμίας. Το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς και στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Το Iclusig έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών που εμφανίζουν δυσανεξία ή δεν αποκρίνονται στη θεραπεία με δασατινίμμη (ασθενείς με ΧΜΛ ή ΟΛΛ) ή νιλοτινίμμη (ασθενείς με ΧΜΛ), που είναι άλλα αντικαρκινικά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, και για τους οποίους η μεταγενέστερη θεραπεία με ιματινίμμη (τρίτο φάρμακο τέτοιου τύπου) δεν κρίνεται κατάλληλη. Το Iclusig έχει επίσης εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με γενετική μετάλλαξη γνωστή ως T315I, η οποία καθιστά τους ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με ιματινίμμη, δασατινίμμη ή νιλοτινίμμη.

Το Iclusig έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ από τον Ιούλιο του 2013. Περιέχει τη δραστική ουσία πονατινίμμη και διατίθεται υπό μορφή δισκίων.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις τρέχουσες χρήσεις του Iclusig διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig

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



Ποια αλλαγή είχε αιτηθεί η παρασκευάστρια εταιρεία;

Η εταιρεία υπέβαλε αίτηση για την επέκταση της εγκεκριμένης χρήσης του Iclusig για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένη Ph + ΟΛΛ, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, ώστε να συμπεριλάβει τους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Πώς δρα το Iclusig;

Η δραστική ουσία του Iclusig, η νονατινίμπη, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς τυροσινικής κινάσης». Αυτές οι ενώσεις δρουν αναστέλλοντας ένζυμα που είναι γνωστά ως τυροσινικές κινάσες. Η νονατινίμπη αναστέλλει την τυροσινική κινάση που είναι γνωστή ως Bcr-Abl Το ένζυμο αυτό βρίσκεται στα λευχαιμικά κύτταρα και συμμετέχει στην ενεργοποίηση της ανεξέλεγκτης διαίρεσης των κυττάρων. Αναστέλλοντας την Bcr-Abl, το Iclusig βοηθά στον έλεγχο της ανάπτυξης και της εξάπλωσης των λευχαιμικών κυττάρων.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Η εταιρεία παρουσίασε τα αποτελέσματα δύο μελετών στις οποίες μετείχαν συνολικά 131 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph + ΟΛΛ.

Σε μία μελέτη στην οποία μετείχαν 87 ασθενείς εξετάστηκε η επίδραση του Iclusig σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το Iclusig δεν συγκρίθηκε με κανένα άλλο φάρμακο. Η μελέτη εξέτασε το χρονικό διάστημα που έζησαν οι ασθενείς χωρίς η νόσος να καταστεί ανθεκτική στη θεραπεία ή να υποτροπιάσει (να επανεμφανιστεί) ή έως ότου επέλθει ο θάνατος.

Στη δεύτερη μελέτη, στην οποία μετείχαν 44 ασθενείς, εξετάστηκε η επίδραση του Iclusig όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Στην εν λόγω μελέτη επίσης, το Iclusig δεν συγκρίθηκε με κανένα άλλο φάρμακο. Η μελέτη εξέτασε το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Σε ποιο στάδιο της αξιολόγησης βρισκόταν η αίτηση τη στιγμή της απόσυρσης;

Η αίτηση αποσύρθηκε αφού ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είχε αξιολογήσει τις πληροφορίες που είχαν υποβληθεί από την εταιρεία και είχε καταρτίσει κατάλογο ερωτήσεων προς αυτήν. Μετά την αξιολόγηση των απαντήσεων της εταιρείας στις ερωτήσεις του Οργανισμού, εξακολουθούσαν να υπάρχουν ορισμένα ανεπίλυτα ζητήματα και ζητήθηκε από την εταιρεία να απαντήσει σε πρόσθετες ερωτήσεις.

Ποια ήταν η σύσταση του Οργανισμού τη στιγμή της απόσυρσης;

Με βάση την επανεξέταση των πληροφοριών και την απάντηση της εταιρείας στις ερωτήσεις του Οργανισμού, κατά τον χρόνο της απόσυρσης, ο Οργανισμός διατύπωσε την προσωρινή γνώμη ότι το Iclusig δεν θα μπορούσε να έχει εγκριθεί για την προτεινόμενη χρήση με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν.

Ειδικότερα, ο Οργανισμός έκρινε ότι, παρόλο που αποδείχθηκε ότι το Iclusig έχει δράση κατά του καρκίνου στη μελέτη που διερεύνησε τη χρήση του σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν ποσοτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι του φαρμάκου. Λόγω της έλλειψης φαρμάκου

σύγκρισης, σε συνδυασμό με το μικρό μέγεθος της μελέτης, δεν κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί η συνάφεια των αποτελεσμάτων της μελέτης για τον πληθυσμό-στόχο των ασθενών. Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για την τεκμηρίωση του οφέλους του Iclusig όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είτε υψηλής είτε μειωμένης έντασης.

Ο Οργανισμός εξέφρασε επίσης ανησυχίες σχετικά με τη δεύτερη μελέτη για τη διερεύνηση της χρήσης του Iclusig σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, η οποία ήταν ακόμη μικρότερου μεγέθους και επίσης δεν περιλάμβανε φάρμακο σύγκρισης.

Περαιτέρω, οι πολυάριθμες αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στα πρωτόκολλα των μελετών και ορισμένες λανθασμένες πληροφορίες που συμπεριλήφθηκαν στον φάκελο που υποβλήθηκε στον EMA απαιτούσαν τη διενέργεια επιθεώρησης για την επαλήθευση της συμμόρφωσης των μελετών με τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής κλινικής πρακτικής.

Ως εκ τούτου, τη στιγμή της απόσυρσης, ο Οργανισμός διατύπωσε τη γνώμη ότι η εταιρεία δεν είχε διευθετήσει πλήρως τις ανησυχίες της, καθώς και ότι τα οφέλη και οι κίνδυνοι του Iclusig στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph + ΟΛΛ, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή κορτικοστεροειδή, δεν μπορούσαν να καθοριστούν.

Ποιοι ήταν οι λόγοι απόσυρσης της αίτησης που παρέθεσε η εταιρεία;

Στην [επιστολή](#) της με την οποία κοινοποιεί στον Οργανισμό την απόσυρση της αίτησης, η εταιρεία δήλωσε ότι δεν ήταν σε θέση να απαντήσει ικανοποιητικά στον δεύτερο γύρο ερωτήσεων που έθεσε η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση του EMA, η CHMP.

Επηρεάζει η απόσυρση της αίτησης τους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές;

Η εταιρεία ενημέρωσε τον Οργανισμό ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν εν εξελίξει κλινικές δοκιμές οι οποίες επηρεάζονται από την εν λόγω απόσυρση.

Τι ισχύει για το Iclusig όσον αφορά τη θεραπεία άλλων τύπων λευχαιμίας;

Δεν υπάρχουν επιπτώσεις στη χρήση του Iclusig όσον αφορά τις εγκεκριμένες χρήσεις του.