



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 septembre 2023
EMA/529983/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Iclusig (ponatinib)

Le 11 août 2023, Incyte Biosciences Distribution B.V. a retiré sa demande d'utilisation d'Iclusig dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée chez l'adulte.

Qu'est-ce qu'Iclusig et dans quel cas est-il utilisé?

Iclusig est un médicament anticancéreux approuvé pour le traitement des adultes atteints des types de leucémie (cancer des globules blancs) suivants:

- leucémie myéloïde chronique (LMC) à ses différents stades: en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique;
- leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie positif (Ph+). Ph+ signifie que certains des gènes des patients se sont réorganisés pour former un chromosome particulier appelé chromosome Philadelphie qui conduit au développement de la leucémie. On trouve le chromosome Philadelphie chez certains patients atteints de LAL et il est présent chez la plupart des patients atteints de LMC.

Iclusig est approuvé pour le traitement des patients qui sont intolérants au dasatinib (patients atteints de LMC ou de LAL) ou au nilotinib (patients atteints de LMC), qui sont d'autres médicaments anticancéreux de la même classe, ou chez les patients qui ne répondent pas à un tel traitement, et pour lesquels un traitement ultérieur par imatinib (un troisième médicament de ce type) n'est pas jugé approprié. Il est également approuvé pour une utilisation chez les patients qui présentent une mutation génétique connue sous le nom de T315I, qui les rend résistants au traitement par imatinib, dasatinib ou nilotinib.

Iclusig est autorisé dans l'UE depuis juillet 2013. Il contient la substance active ponatinib et il est disponible en comprimés.

De plus amples informations sur les utilisations actuelles d'Iclusig sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig

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



Quelle modification la société avait-elle demandé?

La société a demandé l'extension de l'utilisation approuvée d'Iclusig pour le traitement de patients adultes chez lesquels une LAL Ph+ a été nouvellement diagnostiquée, soit en association avec une chimiothérapie, soit en association avec des corticostéroïdes chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de chimiothérapie et une greffe de cellules souches.

Comment Iclusig agit-il?

La substance active d'Iclusig, le ponatinib, appartient à un groupe de médicaments appelés «inhibiteurs de la tyrosine-kinase». Ces composés agissent en bloquant les enzymes appelées tyrosine-kinases. Le ponatinib agit en bloquant une tyrosine-kinase nommée Bcr-Abl. Cette enzyme est présente dans les cellules leucémiques, où elle intervient dans la stimulation de la division incontrôlable de celles-ci. En bloquant Bcr-Abl, Iclusig contribue à contrôler la croissance et la propagation des cellules leucémiques.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats de deux études portant sur un total de 131 patients chez lesquels une LAL Ph+ a été nouvellement diagnostiquée.

Une étude portant sur 87 patients a consisté à examiner l'effet d'Iclusig en association avec la chimiothérapie; Iclusig n'a été comparé à aucun autre médicament. L'étude a permis d'examiner la durée de vie des patients sans que la maladie ne devienne résistante au traitement ou ne récidive (réapparition), ou jusqu'au décès.

La seconde étude, qui portait sur 44 patients, a examiné l'effet d'Iclusig lorsqu'il est utilisé en association avec des corticostéroïdes chez les patients qui n'étaient pas en état de recevoir une chimiothérapie et une greffe de cellules souches. Dans cette étude, Iclusig n'a pas non plus été comparé à un autre médicament. L'étude a permis d'examiner la proportion de patients ayant présenté une réponse après 24 semaines de traitement.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après que l'Agence européenne des médicaments eut évalué les informations de la société et préparé des questions à son intention. Après l'évaluation par l'Agence des réponses apportées par la société aux questions, certains problèmes demeuraient en suspens et la société a été invitée à répondre à d'autres questions.

Quelle était la recommandation de l'Agence à ce stade?

Sur la base de l'examen des informations et de la réponse de la société aux questions de l'Agence, au moment du retrait, l'Agence estimait à ce stade qu'Iclusig n'aurait pas pu être autorisé pour l'utilisation proposée sur la base des données soumises.

En particulier, l'Agence a estimé que, bien qu'il ait été démontré qu'Iclusig présente une activité contre le cancer dans l'étude portant sur son utilisation en association avec une chimiothérapie, il n'a pas été possible de quantifier les bénéfices et les risques du médicament. Compte tenu de l'absence de comparateur, ainsi que de la taille réduite de l'étude, il n'a pas été possible d'établir la pertinence des résultats de l'étude pour la population cible de patients. En outre, le CHMP a considéré que davantage

d'informations étaient nécessaires pour établir les bénéfices d'Iclusig lorsqu'il est utilisé avec une chimiothérapie à forte intensité ou à intensité réduite.

L'Agence avait également des réserves quant à la seconde étude portant sur l'utilisation d'Iclusig en association avec des corticostéroïdes chez des patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie ou de greffe de cellules souches, laquelle était de taille encore plus réduite et n'incluait pas non plus de comparateur.

En outre, compte tenu des nombreuses modifications apportées aux protocoles d'étude et de la présence de certaines informations inexactes dans le dossier soumis à l'EMA, une inspection a dû être demandée afin de vérifier que les études étaient conformes aux lignes directrices des bonnes pratiques cliniques.

Par conséquent, au moment du retrait, l'Agence estimait que la société n'avait pas pleinement répondu à ses préoccupations et que le bénéfice et les risques d'Iclusig dans le traitement des patients chez lesquels une LAL Ph+ avait été nouvellement diagnostiquée, en association avec une chimiothérapie ou des corticostéroïdes, n'avaient pas pu être établis.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa [lettre](#) notifiant à l'Agence le retrait de la demande, la société a indiqué qu'elle n'était pas en mesure de répondre de manière satisfaisante à la deuxième série de questions soulevées par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA, le CHMP.

Ce retrait a-t-il des conséquences pour les patients participant à des essais cliniques?

La société a informé l'Agence qu'il n'y a actuellement aucun essai clinique en cours qui soit concerné par ce retrait.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Iclusig pour le traitement d'autres types de leucémie?

Il n'y a aucune conséquence sur l'utilisation d'Iclusig dans ses indications autorisées.