



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. szeptember 15.
EMA/529981/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Az Iclusig-ra (ponatinib) vonatkozó forgalombahozatali engedély módosítása iránti kérelem visszavonása

2023. augusztus 11-én az Incyte Biosciences Distribution B.V. visszavonta az Iclusig alkalmazására irányuló kérelmét a Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémiával (Ph+ ALL) újonnan diagnosztizált felnőttek kezelésére vonatkozóan.

Milyen típusú gyógyszer az Iclusig és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iclusig egy daganatellenes gyógyszer, amelyet a leukémia (a fehérvérsejtek daganatos betegsége) alábbi típusaiban szenvedő felnőttek kezelésére hagytak jóvá:

- a krónikus mieloid leukémia (CML) különböző stádiumai: krónikus, akcelerált és blasztos fázis;
- akut limfoblasztos leukémia (ALL) Philadelphia-kromoszóma pozitív (Ph+) betegeknél. A Ph+ azt jelenti, hogy a beteg egyes génjei átrendeződtek, egy speciális kromoszómát hozva létre, amelyet Philadelphia-kromoszómának neveznek, és amely a leukémia kialakulásához vezet. A Philadelphia-kromoszóma megtalálható egyes ALL-betegeknél és a CML-betegek többségénél.

Az Iclusig-ot azoknál a betegeknél engedélyezték, akik nem tolerálják a dazatinibet (CML-ben vagy ALL-ben szenvedő betegek) vagy a nilotinibet (CML-betegek) – amelyek az azonos osztályba tartozó, más daganatellenes gyógyszerek – vagy akiknél nem jött létre gyógyszerválasz, illetve akiknél az ezt követő imatinib-kezelés (egy harmadik ilyen gyógyszer) nem megfelelő. A gyógyszer alkalmazása olyan betegeknél is engedélyezett, akiknél T315I néven ismert genetikai mutáció áll fenn, amely rezisztenciát okoz az imatinib-, dazatinib- vagy nilotinib-kezeléssel szemben.

Az Iclusig 2013 júliusa óta engedélyezett az EU-ban. Hatóanyagként ponatinibet tartalmaz és tablettá formájában kapható.

Az Iclusig jelenlegi alkalmazásaival kapcsolatban további információ az Ügynökség honlapján található: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig

Milyen módosítás iránti kérelmet nyújtott be a vállalat?

A vállalat az Iclusig jóváhagyott alkalmazásának kiterjesztését kérte a Ph+ ALL-lal újonnan diagnosztizált felnőttek kezelésére, kemoterápiával vagy kortikoszteroidokkal kombinációban olyan betegek esetében, akik nem kaphatnak kemoterápiát és őssejt-transzplantációt.

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



Hogyan fejt ki hatását az Iclusig?

Az Iclusig hatóanyaga, a ponatinib, a „tirozin-kináz inhibitorok” elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. Ezek a vegyületek a tirozin-kináz néven ismert enzimek gátlásával hatnak. A ponatinib a Bcr-Abl nevű tirozin-kináz gátlásával fejt ki hatását. Ez az enzim a leukémiás sejtekben található, ahol a sejtek kontrollálatlan osztódásának stimulálásában játszik szerepet. A Bcr-Abl gátlása révén az Iclusig segít kontrollálni a leukémiás sejtek növekedését és szaporodását.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?

A vállalat két vizsgálat eredményeit nyújtotta be, amelyekben összesen 131, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ban szenvedő beteg vett részt.

Az egyik, 87 beteg részvételével végzett vizsgálatban az Iclusig kemoterápiával kombinált hatását tanulmányozták; az Iclusig-ot nem hasonlították össze más gyógyszerekkel. A vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy mennyi ideig éltek a betegek anélkül, hogy a betegség rezisztenssé vált volna a kezelésre, illetve a relapszig (a betegség kiújulásáig), vagy amíg a halál be nem következett.

A második vizsgálatban 44 beteg vett részt, és az Iclusig hatását tanulmányozták kortikoszteroidokkal együtt adva olyan betegeknél, akik nem voltak elég egészségesek a kemoterápiára és az őssejt-transzplantációra. Ebben a vizsgálatban az Iclusig-ot szintén nem hasonlították össze más gyógyszerekkel. A vizsgálatban azoknak a betegeknek az arányát tanulmányozták, akik 24 hetes kezelést követően reagáltak a kezelésre.

A visszavonás előtt meddig jutott el a kérelem az elbírálási folyamatban?

A kérelmet azt követően vonták vissza, hogy az Európai Gyógyszerügynökség már értékelte a vállalat által benyújtott dokumentációt, és kidolgozta a kérdéslistán. Miután az Ügynökség értékelte a vállalatnak a kérdésekre adott válaszait, még mindig maradt néhány megoldatlan probléma, és a vállalatot felkérték, hogy válaszoljon további kérdésekre.

Mit tartalmazott az Ügynökség ajánlása az adott időpontban?

A visszavonás időpontjában az adatok és a vállalat által az Ügynökség kérdéseire adott válaszok áttekintése alapján az Ügynökség ideiglenes véleménye az volt, hogy a benyújtott adatok alapján az Iclusig alkalmazása nem engedélyezhető a javasolt alkalmazásra.

Az Ügynökség különösen úgy vélte, hogy bár a kemoterápiával kombinált alkalmazását vizsgáló vizsgálatban igazolták, hogy az Iclusig hatásos a daganat ellen, nem lehetett számszerűsíteni a gyógyszer előnyeit és kockázatait. A komparátor készítmény hiánya, valamint a vizsgálat kis mérete azt jelentette, hogy nem lehetett megállapítani a vizsgálati eredmények relevanciáját a célbetegcsoport vonatkozásában. Ezenfelül a CHMP úgy vélte, hogy több információra van szükség az Iclusig előnyeinek megállapításához nagy intenzitású vagy csökkentett intenzitású kemoterápiával együtt történő alkalmazás esetén.

Az Ügynökségnek aggályai merültek fel a kortikoszteroidokkal együtt történő alkalmazást vizsgáló második vizsgálatban is, amelyet olyan betegeknél végeztek, akik nem kaphattak kemoterápiát és őssejt-transzplantációt, amely még kisebb méretű volt, és nem tartalmazott komparátort sem.

Továbbá a vizsgálati protokollokban eszközölt számos változtatás és az EMA-hoz benyújtott dokumentációban szereplő néhány helytelen információ miatt ellenőrzés iránti kérelmet kellett

benyújtani annak ellenőrzésére, hogy a vizsgálatok megfelelnek-e a helyes klinikai gyakorlatra vonatkozó iránymutatásoknak.

Ezért a visszavonás időpontjában az Ügynökség véleménye az volt, hogy a vállalat nem kezelte teljes mértékben az aggályait, és a kemoterápiával vagy kortikoszteroidokkal kombinációban újonnan diagnosztizált Ph+ ALL betegek kezelésében az Iclusig előnyeit és kockázatait nem lehetett megállapítani.

Mivel indokolta a vállalat a kérelem visszavonását?

Az Ügynökséget a kérelem visszavonásáról értesítő [levelében](#) a vállalat úgy nyilatkozott, hogy nincs abban a helyzetben, hogy kielégítő választ adjon az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága, a CHMP által felvetett kérdések második körére.

Milyen következményekkel jár a visszavonás azokra a betegekre nézve, akik részt vesznek klinikai vizsgálatokban?

A vállalat tájékoztatta az Ügynökséget, hogy jelenleg nincsenek folyamatban olyan klinikai vizsgálatok, amelyeket a visszavonás érintene.

Mi történik az Iclusig-gal a leukémia egyéb típusainak kezelése vonatkozásában?

Az Iclusig engedélyezett javallatokban való alkalmazására nézve nincsenek következmények.