



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 september 2023
EMA/529976/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Iclusig (ponatinib)

Op 11 augustus 2023 heeft Incyte Biosciences Distribution B.V. zijn aanvraag ingetrokken voor het gebruik van Iclusig voor de behandeling van volwassenen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom-positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL).

Wat is Iclusig en wanneer wordt het voorgeschreven?

Iclusig is een geneesmiddel tegen kanker dat is goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met de volgende vormen van leukemie (kanker van de witte bloedcellen):

- chronische myeloïde leukemie (CML) in verschillende fasen, te weten de chronische fase, de acceleratiefase en de blastaire fase;
- acute lymfoblastaire leukemie (ALL) bij patiënten die Philadelphia-chromosoom-positief (Ph +) zijn. Ph+ betekent dat sommige genen van de patiënt zichzelf hebben herschikt en een speciaal chromosoom, het Philadelphia-chromosoom, hebben gevormd dat tot de ontwikkeling van leukemie leidt. Het Philadelphia-chromosoom is aanwezig bij de meeste patiënten met CML en wordt ook bij sommige ALL-patiënten aangetroffen.

Iclusig is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten die dasatinib (patiënten met CML of ALL) of nilotinib (patiënten met CML) – andere middelen tegen kanker van dezelfde klasse – niet kunnen verdragen of er niet op reageren, en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib (een derde geneesmiddel van die klasse) niet geschikt wordt geacht. Het middel is ook goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met de genetische mutatie T315I, waardoor de kanker resistent wordt tegen behandeling met imatinib, dasatinib of nilotinib.

Iclusig is sinds juli 2013 in de EU goedgekeurd. Het middel bevat de werkzame stof ponatinib en is verkrijgbaar in de vorm van tabletten.

Meer informatie over het huidige gebruik van Iclusig is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: 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



Voor welke wijziging had het bedrijf een aanvraag ingediend?

Het bedrijf had een aanvraag ingediend om het goedgekeurde gebruik van Iclusig uit te breiden met de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL, hetzij in combinatie met chemotherapie, hetzij samen met corticosteroiden bij patiënten die geen chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie kunnen ondergaan.

Hoe werkt Iclusig?

De werkzame stof in Iclusig, ponatinib, behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'tyrosinekinaseremmers' worden genoemd. Deze verbindingen werken door de enzymen tyrosinekinasen te blokkeren. Ponatinib werkt door de tyrosinekinase Bcr-Abl te blokkeren. Dit enzym wordt aangetroffen in leukemiecellen, waar het een rol speelt bij het stimuleren van ongecontroleerde celdeling. Door Bcr-Abl te remmen, helpt Iclusig de groei en uitzaaiing van leukemiecellen onder controle te houden.

Welke documentatie heeft het bedrijf ingediend ter onderbouwing van de aanvraag?

Het bedrijf heeft de resultaten gepresenteerd van twee studies onder in totaal 131 patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL.

In één studie onder 87 patiënten werd gekeken naar het effect van Iclusig in combinatie met chemotherapie; Iclusig werd niet vergeleken met andere geneesmiddelen. In de studie werd gekeken hoe lang patiënten leefden zonder dat de ziekte resistent werd tegen behandeling of recidiveerde (terugkeerde) of totdat zij kwamen te overlijden.

Aan de tweede studie namen 44 patiënten deel en werd er gekeken naar het effect van Iclusig in combinatie met corticosteroiden bij patiënten die onvoldoende fit waren om chemotherapie en een stamceltransplantatie te ondergaan. In deze studie werd Iclusig ook niet met andere geneesmiddelen vergeleken. In de studie werd gekeken naar het percentage patiënten dat na 24 weken behandeling een respons vertoonde.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De aanvraag werd ingetrokken nadat het Europees Geneesmiddelenbureau de door het bedrijf verstrekte informatie had bestudeerd en vragen voor het bedrijf had opgesteld. Nadat het Geneesmiddelenbureau de antwoorden van het bedrijf op de vragen had beoordeeld, waren er nog enkele onopgeloste problemen en werd het bedrijf verzocht aanvullende vragen te beantwoorden.

Wat was de aanbeveling van het Geneesmiddelenbureau op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van het bedrijf op de vragen van het Geneesmiddelenbureau, was het Geneesmiddelenbureau op het ogenblik van de intrekking de voorlopige mening toegedaan dat Iclusig op basis van de overgelegde gegevens niet kon worden goedgekeurd voor het voorgestelde gebruik.

Het Geneesmiddelenbureau was met name van mening dat in het onderzoek naar het gebruik van Iclusig in combinatie met chemotherapie weliswaar was aangetoond dat Iclusig werkzaam is tegen de kanker, maar dat het niet mogelijk was de voordelen en risico's van het geneesmiddel te kwantificeren. Het ontbreken van een vergelijkingsmiddel, in combinatie met de geringe omvang van de studie, betekende dat het niet mogelijk was de relevantie van de onderzoeksresultaten voor de

patiëntendoelgroep vast te stellen. Daarnaast was het CHMP van mening dat meer informatie nodig was om de voordelen van Iclusig vast te stellen bij gebruik in combinatie met ofwel chemotherapie met hoge intensiteit ofwel met verminderde intensiteit.

Het Geneesmiddelenbureau had ook bedenkingen bij de tweede studie naar het gebruik van Iclusig met corticosteroiden bij patiënten die geen chemotherapie in combinatie met een stamceltransplantatie konden ondergaan, die nog geringer in omvang was en waarin eveneens een vergelijkingsmiddel ontbrak.

Bovendien moesten op grond van de talrijke wijzigingen in de onderzoeksprotocollen en deels onjuiste informatie in het dossier dat bij het Geneesmiddelenbureau werd ingediend, een inspectie worden aangevraagd om te kunnen controleren of de onderzoeken in overeenstemming waren met de richtsnoeren voor goede klinische praktijken.

Daarom was het Geneesmiddelenbureau op het ogenblik van de intrekking van mening dat het bedrijf de bedenkingen van het Geneesmiddelenbureau niet volledig had weggenomen en dat de voordelen en risico's van Iclusig bij de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL, in combinatie met chemotherapie of corticosteroiden, niet konden worden vastgesteld.

Welke redenen gaf het bedrijf voor het intrekken van de aanvraag?

In de [brief](#) waarin het bedrijf het Geneesmiddelenbureau op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, stelde het bedrijf dat het niet in staat was op bevredigende wijze te reageren op de tweede ronde van vragen die door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau werden gesteld.

Heeft deze intrekking gevolgen voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

Het bedrijf deelde het Geneesmiddelenbureau mee dat er momenteel geen klinische proeven lopen die door deze intrekking worden beïnvloed.

Wat gebeurt er met Iclusig voor de behandeling van andere vormen van leukemie?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Iclusig bij het goedgekeurde gebruik.