



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 de setembro de 2023
EMA/529974/2023
EMA/H/C/002695/II/64

Retirada do pedido de alteração da Autorização de Introdução no Mercado para Iclusig (ponatinib)

Em 11 de agosto de 2023, a Incyte Biosciences Distribution B.V. retirou o seu pedido de utilização do Iclusig no tratamento de adultos recentemente diagnosticados com a leucemia linfoblástica aguda positiva à Philadelphia cromossomia (Ph + ALL).

O que é Iclusig e para que é utilizado?

O Iclusig é um medicamento contra o cancro aprovado para o tratamento de adultos com os seguintes tipos de leucemia (cancro dos glóbulos brancos):

- leucemia mieloide crónica (LMC), nos seus diferentes estádios, conhecidos como fase crónica, fase acelerada e fase blástica;
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes com cromossoma Filadélfia positivo (Ph +). Ph+ significa que alguns dos genes do doente sofreram uma reorganização de modo a formarem um cromossoma especial denominado cromossoma Filadélfia, que conduz ao desenvolvimento da leucemia. O cromossoma Filadélfia encontra-se em alguns doentes com LLA e está presente na maioria dos doentes com LMC.

O Iclusig está aprovado para o tratamento de doentes que não toleram ou não respondem ao dasatinib (doentes com LMC ou LLA) ou ao nilotinib (doentes com LMC), que são outros medicamentos contra o cancro da mesma classe, para os quais o tratamento subsequente com imatinib (um terceiro medicamento semelhante) não é considerado adequado. Está também aprovado para a utilização em doentes com uma mutação genética conhecida como T315I, que os torna resistentes ao tratamento com imatinib, dasatinib ou nilotinib.

O Iclusig está autorizado na UE desde julho de 2013. Contém a substância ativa ponatinib e está disponível na forma de comprimidos.

Para informações adicionais sobre a utilização atual do Iclusig, consulte o sítio Internet da Agência em: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clusig

Que alterações foram solicitadas pela empresa?

A empresa solicitou o alargamento da utilização aprovada do Iclusig ao tratamento de doentes adultos recentemente diagnosticados com Ph + ALL, em associação com quimioterapia ou em associação com

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



corticosteroides em doentes que não podem receber quimioterapia e um transplante de células estaminais.

Como funciona o Iclusig?

A substância ativa do Iclusig, o ponatinib, pertence a um grupo de medicamentos denominados «inibidores da tirosina quinase». O modo de funcionamento destes compostos consiste em bloquear as enzimas conhecidas por tirosina quinases. O ponatinib atua bloqueando uma tirosina quinase denominada Bcr-Abl. Esta enzima encontra-se nas células leucémicas, onde está envolvida na estimulação da divisão descontrolada das células. Ao bloquear a Bcr-Abl, o Iclusig ajuda a controlar o crescimento e a disseminação das células leucémicas.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido?

A empresa apresentou os resultados de dois estudos que incluíram um total de 131 doentes recentemente diagnosticados com LLA Ph+.

Um estudo que incluiu 87 doentes analisou o efeito do Iclusig em associação com quimioterapia; o Iclusig não foi comparado com qualquer outro medicamento. O estudo analisou o tempo de sobrevivência dos doentes sem que a doença se tornasse resistente ao tratamento ou recidivante (recidiva) ou até à ocorrência da morte.

O segundo estudo incluiu 44 doentes e analisou o efeito do Iclusig quando utilizado com corticosteroides em doentes que não estavam suficientemente aptos para receber quimioterapia e um transplantação de células estaminais. Neste estudo, o Iclusig também não foi comparado com qualquer outro medicamento. O estudo analisou a percentagem de doentes que apresentaram uma resposta após 24 semanas de tratamento.

Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?

O pedido foi retirado depois de a Agência Europeia de Medicamentos ter avaliado as informações fornecidas pela empresa e ter enviado a esta uma lista de perguntas. Depois de a Agência ter avaliado as respostas da empresa às perguntas, havia ainda algumas questões por resolver, tendo a empresa sido convidada a responder a perguntas adicionais.

Qual era a recomendação da Agência no momento da retirada?

Com base na análise das informações e na resposta da empresa às perguntas da Agência, no momento da retirada, a Agência emitiu o parecer provisório de que o Iclusig não poderia ter sido autorizado para a utilização proposta com base nos dados apresentados.

Em particular, a Agência considerou que, embora o Iclusig tenha demonstrado ter atividade contra o cancro no estudo que investigou a sua utilização em associação com quimioterapia, não foi possível quantificar os benefícios e os riscos do medicamento. A falta de um comparador, juntamente com a reduzida dimensão do estudo, não possibilitaram determinar a relevância dos resultados do estudo para a população-alvo de doentes. Além disso, o CHMP considerou que era necessária mais informação para estabelecer os benefícios do Iclusig quando utilizado em associação com quimioterapia de alta intensidade ou de intensidade reduzida.

A Agência também manifestou preocupações quanto ao segundo estudo que investigou a utilização de Iclusig com corticosteroides em doentes que não podiam receber quimioterapia e um transplantação de células estaminais, que era de dimensão ainda menor e também carecia de um comparador.

Além disso, as numerosas alterações introduzidas nos protocolos dos estudos e algumas informações incorretas incluídas no dossiê apresentado à EMA exigiram que fosse solicitada uma inspeção para verificar a adesão dos estudos às diretrizes de boas práticas clínicas.

Por conseguinte, no momento da retirada, a Agência considerou que a empresa não tinha respondido plenamente às suas preocupações e que os benefícios e riscos do Iclusig no tratamento de doentes recentemente diagnosticados com LLA Ph +, em associação com quimioterapia ou corticosteroides, não puderam ser estabelecidos.

Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?

Na [carta](#) a notificar a Agência da retirada do pedido de autorização, a empresa declarou que não estava em condições de responder de forma satisfatória à segunda ronda de questões levantadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano da EMA, o CHMP.

Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos?

A empresa informou a Agência de que não estão atualmente em curso quaisquer ensaios clínicos que sejam afetados por esta retirada.

O que se passa relativamente ao Iclusig para o tratamento da leucemia?

Não existem consequências para o uso do Iclusig nas indicações já autorizadas.