



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 October 2014  
EMA/641476/2014

## L'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda ulteriori misure per minimizzare il rischio di ostruzione dei vasi sanguigni con Iclusig.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso la sua revisione dei benefici e dei rischi di Iclusig (ponatinib), un medicinale impiegato nel trattamento della leucemia (cancro dei globuli bianchi), e ha raccomandato di rafforzare le avvertenze nelle informazioni sul prodotto mirate a ridurre al minimo il rischio di coaguli del sangue e ostruzioni delle arterie.

Iclusig è autorizzato per l'impiego nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) e leucemia linfoblastica acuta (ALL) che non possono assumere o non tollerano altri differenti trattamenti della stessa classe (conosciuta come "inibitori delle tirosin-chinasi"). La revisione deriva da una precedente valutazione dei dati degli studi clinici che indicano che i casi di coaguli del sangue e ostruzioni delle arterie o delle vene si verificavano ad un tasso superiore rispetto a quanto osservato al momento dell'autorizzazione iniziale del medicinale.

I dati disponibili mostrano che è probabile che il rischio di blocco dei vasi sanguigni con Iclusig sia dose-correlato, tuttavia i dati sono insufficienti per raccomandare formalmente l'uso di dosi più basse di Iclusig, e c'è il rischio che dosi più basse potrebbero non essere altrettanto efficaci in tutti i pazienti nel trattamento a lungo termine. Pertanto, la dose iniziale raccomandata di Iclusig dovrebbe rimanere a 45 mg una volta al giorno. Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate con avvertenze rafforzate sui rischi con Iclusig, e anche per rendere disponibili agli operatori sanitari le ultime evidenze nel caso in cui vogliano prendere in considerazione la riduzione della dose di Iclusig in pazienti con LMC 'in fase cronica' che rispondono bene al trattamento, e che potrebbe essere particolarmente a rischio di ostruzione dei vasi sanguigni. Inoltre, gli operatori sanitari dovrebbero interrompere Iclusig se non c'è stata una risposta completa entro i tre mesi di trattamento, e dovrebbero monitorare i pazienti per pressione alta o sintomi di problemi cardiaci.

La ditta che commercializza Iclusig fornirà agli operatori sanitari un materiale educativo che evidenzia i rischi importanti per i quali è raccomandato il monitoraggio e/o l'aggiustamento della dose, e che comprende i dati disponibili sulla relazione tra dose di Iclusig e rischio di ostruzione dei vasi sanguigni.



È inoltre previsto uno studio sulla sicurezza e sui benefici di Iclusig, per contribuire a chiarire se basse dosi del farmaco potrebbero portare ad un minor rischio di coaguli di sangue o ostruzioni dei vasi sanguigni, pur avendo un effetto benefico in pazienti con LMC in fase cronica.

La revisione di Iclusig è stata effettuata prima dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC). Nel corso della sua revisione, il PRAC ha valutato i dati disponibili sulla natura, la frequenza e la gravità dei coaguli di sangue o dell'ostruzione delle arterie o vene e considerato il potenziale meccanismo di questi effetti avversi. Il PRAC ha richiesto anche la consulenza di un gruppo di esperti in oncologia prima di finalizzare le sue raccomandazioni, che ora sono state approvate dal Comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) nel suo parere finale. L'opinione del CHMP sarà inviata alla Commissione Europea, che a tempo debito emetterà una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione europea.

### **Informazioni ai pazienti**

- Iclusig è un farmaco usato per il trattamento della leucemia, un tipo di cancro che colpisce i globuli bianchi. I pazienti trattati con Iclusig potrebbero avere un rischio aumentato di sviluppare coaguli del sangue e ostruzioni dei vasi sanguigni, che possono avere gravi conseguenze (come ad esempio attacchi di cuore o ictus).
- Prima di iniziare il trattamento, il medico valuterà il rischio di problemi cardiaci e circolatori, e continuerà a controllare il vostro quadro clinico ad intervalli regolari durante il trattamento con Iclusig.
- In generale, il trattamento con Iclusig sarà interrotto se entro tre mesi la risposta terapeutica è insufficiente, o se si sviluppano problemi cardiaci o circolatori durante il trattamento.
- Se ha domande o dubbi, è consigliabile consultare un medico o un altro professionista sanitario.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

Gli operatori sanitari dovrebbero seguire queste raccomandazioni:

- Il rapporto beneficio-rischio di Iclusig rimane positivo in tutte le indicazioni autorizzate, e la dose iniziale rimane di 45 mg al giorno. Lo status cardiovascolare del paziente deve essere valutato prima di iniziare la terapia con Iclusig, e regolarmente monitorato durante il trattamento.
- Il trattamento con Iclusig deve essere interrotto se non si è verificata una risposta ematologica completa entro tre mesi. Devono essere considerate modifiche della dose o interruzioni del trattamento (temporanee o permanenti) per gestire la tossicità del trattamento.
- Il rischio di eventi vascolari occlusivi con Iclusig è probabilmente dose-correlato; tuttavia, i dati attualmente disponibili sulla dose-efficacia e la relazione dose-tossicità non sono sufficienti per fornire una raccomandazione formale sulla riduzione della dose, e vi è il rischio che dosi inferiori potrebbero avere un'efficacia ridotta.
- Sono stati inclusi nel RCP dati di sicurezza ed efficacia riguardanti la riduzione della dose subito dopo aver raggiunto la risposta citogenetica maggiore in pazienti con LMC in fase cronica, per fornire informazioni al medico prescrittore e per facilitare una valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio di Iclusig per quanto riguarda la riduzione della dose.
- Se si utilizza una dose ridotta di Iclusig, i medici dovrebbero monitorare il mantenimento della risposta terapeutica nei pazienti.

- Sarà fornito agli operatori sanitari un materiale educativo, evidenziando i rischi importanti per i quali sono raccomandati il monitoraggio e/o gli aggiustamenti della dose. Il materiale fornirà inoltre le evidenze disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di ponatinib quando la dose è ridotta nei pazienti con LMC in fase cronica che hanno raggiunto la risposta citogenetica maggiore. Qualsiasi valutazione relativa alla riduzione della dose dovrebbe tener conto di una serie di fattori, tra cui il rischio cardiovascolare del paziente, gli effetti avversi della terapia, e il tempo necessario per la risposta citogenetica.

Sarà condotto uno studio di dose-ranging in pazienti con LMC in fase cronica, al fine di determinare la dose iniziale ottimale di Iclusig e caratterizzare la sicurezza e l'efficacia della successiva riduzione della dose di Iclusig dopo aver raggiunto la risposta citogenetica maggiore. Questo studio è stato imposto come condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Iclusig. L'EMA valuterà i risultati di questo studio non appena saranno disponibili.

---

### **Maggiori informazioni sul farmaco**

Iclusig è un farmaco antitumorale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con i seguenti tipi di leucemia:

- leucemia mieloide cronica (CML);
- leucemia linfoblastica acuta (ALL) in pazienti che sono cromosoma Philadelphia positivi (Ph +).

Iclusig viene utilizzato nei pazienti che non tollerano o non rispondono a dasatinib o nilotinib (altri farmaci antitumorali per la cura della leucemia) e per i quali un successivo trattamento con imatinib non è considerato appropriato. Viene anche usato in pazienti che hanno una mutazione genetica chiamata 'mutazione T315I', che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib e nilotinib.

Il principio attivo di Iclusig, ponatinib, appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati "inibitori delle tirosin-kinasi". Ponatinib agisce bloccando una tirosina chinasi (un enzima) chiamato Bcr - Abl, che si trova in alcuni recettori presenti sulla superficie delle cellule leucemiche dove è coinvolta nella stimolazione delle cellule a dividersi in maniera incontrollata. Bloccando Bcr - Abl, Iclusig aiuta a controllare la crescita e la diffusione delle cellule leucemiche.

Iclusig è stato autorizzato come medicinale orfano (ossia medicinale usato nelle malattie rare) in Europa nel luglio 2013.

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione dell'Iclusig è iniziata il 27 novembre 2013 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n 726/2004.

La revisione è stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), la commissione responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha fornito una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni PRAC sono state poi inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva a tempo debito.