



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/418308/2018
EMA/H/C/002695

Iclusig (*ponatinib*)

Sintesi di Iclusig e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Iclusig e per cosa si usa?

Iclusig è un medicinale per la cura dei tumori che contiene il principio attivo ponatinib. È utilizzato per il trattamento di adulti affetti dalle seguenti tipologie di leucemia (tumore dei globuli bianchi):

- leucemia mieloide cronica (LMC) nelle sue diverse fasi: cronica, accelerata e blastica;
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti con "cromosoma Philadelphia positivo" (Ph+). L'espressione "Ph+" significa che alcuni geni dei pazienti si sono riorganizzati a formare uno speciale cromosoma, detto per l'appunto "cromosoma Philadelphia", che determina lo sviluppo della leucemia. Il cromosoma Philadelphia si trova in alcuni pazienti con LLA ed è presente nella maggior parte dei pazienti con LMC.

Iclusig è usato nei pazienti che non possono tollerare o che non rispondono a dasatinib o (pazienti affetti da LMC o LLA) a nilotinib, che sono altri medicinali antitumorali della stessa classe, e nei quali un successivo trattamento con imatinib (un terzo medicinale antitumorale) non è considerato appropriato. È anche utilizzato in pazienti con una mutazione genetica detta "mutazione T315I", che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib o nilotinib.

Queste malattie sono "rare" e Iclusig è stato definito come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 2 febbraio 2010. Maggiori informazioni sulla definizione di medicinale orfano sono disponibili sul sito web: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) ([LMC](#); [LLA](#)).

Come si usa Iclusig?

Iclusig può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e la terapia deve essere avviata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della leucemia.

Iclusig è disponibile in compresse (15 mg, 30 mg e 45 mg). La dose iniziale raccomandata è 45 mg una volta al giorno. Il trattamento è somministrato fino a quando il paziente ne trae un beneficio terapeutico. Se un paziente manifesta determinati effetti indesiderati gravi, il medico può decidere di ridurre le dosi successive, di rinviare o di interrompere il trattamento. Il medico deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento se il livello di globuli bianchi nel sangue non torna alla normalità entro tre mesi.



Iclusig può comportare coaguli o blocchi nelle arterie e nelle vene: i medici devono tenere conto della condizione cardiaca e circolatoria dei pazienti prima di avviare il trattamento e durante lo stesso. I pazienti devono essere curati in maniera appropriata nel caso in cui sorgano problemi. Se il paziente lamenta alcuni effetti indesiderati può rendersi necessario ridurre la dose o sospendere la somministrazione; se si sviluppa un blocco in un'arteria o in una vena è necessario interrompere immediatamente la terapia.

Per maggiori informazioni sull'uso di Iclusig, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Iclusig?

Il principio attivo contenuto in Iclusig, ponatinib, appartiene a una classe di medicinali denominati "inibitori della tirosin-chinasi". Questi composti agiscono inibendo alcuni enzimi noti come tirosin-chinasi. Ponatinib agisce bloccando una tirosin-chinasi denominata Bcr-Abl. Questo enzima si trova sulla superficie delle cellule leucemiche, dove concorre a stimolare le cellule a dividersi in maniera incontrollata. Bloccando la Bcr-Abl, Iclusig aiuta a controllare la crescita e la diffusione delle cellule leucemiche.

Quali benefici di Iclusig sono stati evidenziati negli studi?

Iclusig è stato esaminato nell'ambito di uno studio principale cui hanno partecipato 449 pazienti con LMC o LLA Ph+ che erano intolleranti o resistenti al trattamento con dasatinib o nilotinib, o che presentavano la mutazione T315I. Nel corso dello studio, Iclusig non è stato confrontato con un altro trattamento. La risposta al trattamento è stata valutata misurando la percentuale di pazienti che hanno avuto una "risposta ematologica importante" (quando il numero di globuli bianchi ritorna alla normalità o quando non c'è segno di leucemia) o una "risposta citogenetica importante" (quando la percentuale di globuli bianchi contenenti il cromosoma Philadelphia scende al di sotto del 35%).

Dai risultati dello studio è emerso che la terapia con Iclusig ha determinato risposte clinicamente rilevanti in tutti i gruppi di pazienti:

- tra i pazienti con LMC in fase cronica, circa il 54% (144 su 267) ha avuto una risposta citogenetica importante;
- tra i pazienti con LMC in fase accelerata, circa il 58% (48 su 83) ha avuto una risposta ematologica importante;
- tra i pazienti con LMC in fase blastica, circa il 31% (19 su 62) ha avuto una risposta ematologica importante;
- tra i pazienti con LLA Ph+ in fase accelerata, circa il 41% (13 su 32) ha avuto una risposta ematologica importante.

Quali sono i rischi associati a Iclusig?

Gli effetti indesiderati più comuni di Iclusig (che possono riguardare più di 2 persone su 100) sono polmonite (infezione dei polmoni), pancreatite (infiammazione del pancreas), piressia (febbre), dolore addominale (mal di stomaco), infarto del miocardio (infarto cardiaco), fibrillazione atriale (contrazioni irregolari rapide delle camere superiori del cuore), malattia occlusiva arteriosa periferica (problema di flusso sanguigno nelle arterie), anemia (bassa conta di globuli rossi), angina pectoris (dolori al torace, alla mandibola e alla schiena dovuti a problemi di flusso sanguigno al cuore), diminuzione dei livelli

ematici di piastrine (componenti che aiutano la coagulazione del sangue), neutropenia febbrile (bassa conta di globuli bianchi con febbre), ipertensione (pressione del sangue elevata), malattie coronariche (malattie cardiache causate dall'ostruzione dei vasi che apportano il sangue al muscolo cardiaco), insufficienza cardiaca (quando il cuore non funziona come dovrebbe), incidente cerebrovascolare (ictus), sepsi (avvelenamento del sangue), cellulite (infiammazione del tessuto cutaneo profondo), lesioni traumatiche renali acute (danni renali), infezione del tratto urinario (infezione delle strutture che trasportano urina) e un aumento dei livelli di lipasi (un enzima).

Nel 25% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse di occlusione arteriosa (coaguli o ostruzioni delle arterie), mentre nel 20% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi. Nel 5% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse di occlusione venosa (coaguli o ostruzioni delle vene). Reazioni tromboemboliche venose (problemi dovuti a coaguli di sangue nelle vene) si sono verificate nel 6% dei pazienti.

Per l'elenco completo delle limitazioni e degli effetti indesiderati di Iclusig, vedere il foglio illustrativo.

Perché Iclusig è autorizzato nell'UE?

L'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Iclusig sono superiori ai rischi e perciò può essere autorizzato per l'uso nell'UE. Iclusig si è dimostrato efficace nei pazienti con LMC o LLA Ph+ per i quali erano disponibili scarse opzioni terapeutiche. In merito alla sicurezza, gli effetti indesiderati rilevati con Iclusig erano in gran parte simili a quelli di altri inibitori della tirosin-chinasi e perlopiù gestibili con una riduzione della dose o un rinvio della somministrazione della stessa dose. Il rischio di problemi (compresi attacchi cardiaci e ictus) derivanti da coaguli di sangue o blocchi nelle arterie o nelle vene può essere ridotto verificando e trattando le condizioni concomitanti, come l'elevata pressione sanguigna e l'aumento del colesterolo sia prima sia durante il trattamento.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Iclusig?

La ditta che commercializza Iclusig fornirà materiale informativo a tutti i medici che si prevede possano prescrivere questo medicinale sottolineando i rischi importanti per i quali si raccomanda di monitorare e adeguare la dose. La ditta condurrà anche uno studio finalizzato a determinare la migliore dose iniziale di Iclusig e a valutare la sicurezza e l'efficacia di Iclusig a seguito della riduzione della dose in pazienti con LMC in fase cronica che abbiano ottenuto una risposta citogenetica importante.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Iclusig sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Iclusig sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Iclusig sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Iclusig

Iclusig ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 1° luglio 2013.

Ulteriori informazioni su Iclusig sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 07-2018.