



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 October 2014  
EMA/615086/2014

## Il PRAC raccomanda ulteriori misure per minimizzare il rischio di ostruzione dei vasi sanguigni con Iclusig

Le raccomandazioni PRAC saranno esaminate dal CHMP per il parere finale

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha completato una revisione dei benefici e dei rischi di Iclusig (ponatinib), un medicinale impiegato nel trattamento della leucemia (cancro dei globuli bianchi). Lo scopo di questa revisione è stato quello di esaminare il rischio di coaguli di sangue e ostruzione delle arterie e vene e valutare se erano necessarie ulteriori misure per minimizzare questo rischio.

Iclusig è autorizzato per l'impiego nei pazienti con leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL) che non possono assumere o non tollerano altri differenti trattamenti della stessa classe (conosciuta come "inibitori delle tirosin-kinasi"). Il PRAC ha considerato che i benefici di Iclusig continuano a superare i suoi rischi; tuttavia il Comitato ha raccomandato che le informazioni sul prodotto per i pazienti e gli operatori sanitari dovrebbero essere aggiornate con avvertenze più incisive, specialmente sul rischio di coaguli del sangue e ostruzioni delle arterie.

Il PRAC ha valutato i dati disponibili sulla natura, la frequenza e la severità dei coaguli del sangue e l'ostruzione delle arterie e delle vene. Sebbene il Comitato abbia osservato che questo rischio è molto probabile che sia correlato alla dose, ci sono dati insufficienti per raccomandare formalmente un impiego di Iclusig a dosi più basse, e c'è il rischio che dosi più basse potrebbero non essere efficaci in tutti i pazienti e nel trattamento a lungo termine. Il PRAC di conseguenza ha considerato che la dose iniziale raccomandata di Iclusig dovrebbe rimanere 45 mg una volta al giorno. Tuttavia, è raccomandabile fornire agli operatori sanitari aggiornamenti delle informazioni del prodotto con le ultime evidenze, nel caso in cui vogliano prendere in considerazione una riduzione della dose nei pazienti con LMC in 'fase cronica' che stanno rispondendo bene al trattamento, e che potrebbero essere particolarmente a rischio di blocco dei vasi sanguigni. Inoltre, gli operatori sanitari dovrebbero interrompere Iclusig se non vi è stata alcuna risposta dopo tre mesi di trattamento, e dovrebbero monitorare i pazienti per la pressione alta o per segni di problemi cardiaci.

E' stato programmato un nuovo studio sulla sicurezza e i benefici di Iclusig per contribuire a chiarire se basse dosi del farmaco portino 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.

Le raccomandazioni del PRAC adesso saranno inoltrate al Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) che adotterà l'opinione finale dell'EMA.



---

## **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.

Questa revisione è successiva ad una prima valutazione dei dati degli studi clinici con Iclusig, condotti nel novembre 2013, che indicava che i casi di coaguli di sangue e blocchi nelle arterie o vene si verificavano ad un tasso superiore rispetto a quanto osservato al momento dell'autorizzazione iniziale del medicinale. Allora, l'EMA raccomandò una serie di misure per ridurre al minimo questo rischio, che comprendevano avvertenze supplementari (ad esempio, per evitare l'impiego in pazienti che in passato hanno avuto un attacco di cuore o un ictus). Dal momento che una serie di problemi richiedevano ulteriori approfondimenti, tra cui una migliore comprensione della natura, della frequenza e della gravità degli eventi che portano all'ostruzione delle arterie o delle vene, del potenziale meccanismo attraverso il quale il farmaco porta a questi effetti collaterali, e se ci fosse la necessità di rivedere il dosaggio raccomandato di Iclusig, la Commissione Europea ha chiesto all'Agenzia di svolgere un'approfondita revisione.

La corrente revisione è stata eseguita dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), la commissione responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha fornito una serie di raccomandazioni. Dal momento che Iclusig è un medicinale autorizzato con procedura centralizzata, le raccomandazioni PRAC saranno ora trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni concernenti i farmaci per uso umano, che adotterà un parere definitivo. Questo sarà poi inviato alla Commissione Europea, che emetterà appena possibile una decisione finale giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione europea.