



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 gennaio 2015
EMA/40159/2015

L'Agenzia europea per i medicinali raccomanda ulteriori misure per ridurre al minimo il rischio di occlusione dei vasi sanguigni con Iclusig

Il 23 ottobre 2014 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concluso il riesame dei benefici e dei rischi di Iclusig (ponatinib), un medicinale impiegato nel trattamento della leucemia (cancro dei globuli bianchi), e ha raccomandato di rendere più incisive le avvertenze contenute nelle informazioni sul prodotto, allo scopo di minimizzare il rischio di coaguli di sangue e occlusione delle arterie.

Iclusig è autorizzato per l'impiego in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) e leucemia linfoblastica acuta (LLA) che non possono assumere o non tollerano diversi altri medicinali della stessa classe (noti come "inibitori delle tirosin-chinasi"). Il riesame fa seguito a una precedente valutazione dei dati delle sperimentazioni cliniche, che indicavano la comparsa di coaguli di sangue e occlusione delle arterie o delle vene a un tasso superiore rispetto a quello osservato al momento dell'autorizzazione iniziale del medicinale.

Le prove disponibili mostrano che il rischio di occlusione dei vasi sanguigni con Iclusig è verosimilmente correlato alla dose; tuttavia, i dati sono insufficienti per raccomandare formalmente l'utilizzo di dosi più basse di Iclusig ed esiste il rischio che dosi inferiori non siano efficaci in tutti i pazienti e nel trattamento a lungo termine. Pertanto, la dose iniziale raccomandata di Iclusig deve rimanere pari a 45 mg una volta al giorno. Le informazioni sul prodotto sono state aggiornate con avvertenze più incisive riguardo ai rischi associati a Iclusig e per fornire inoltre agli operatori sanitari i dati più recenti, nel caso in cui desiderino considerare una riduzione della dose di Iclusig nei pazienti con LMC in "fase cronica" che rispondono bene al trattamento e che potrebbero avere un particolare rischio di occlusione dei vasi sanguigni. Inoltre, gli operatori sanitari devono interrompere Iclusig se non si consegue una risposta completa entro tre mesi di trattamento e monitorare i pazienti per rilevare la comparsa d'ipertensione o segni di problemi cardiaci.

La ditta che commercializza Iclusig fornirà agli operatori sanitari materiale formativo che evidenzia gli importanti rischi per i quali si raccomandano il monitoraggio e/o un aggiustamento della dose, inclusi i dati disponibili sul rapporto fra dose di Iclusig e rischio di occlusione dei vasi sanguigni.

È in programma anche uno studio sulla sicurezza e sui benefici di Iclusig, che contribuirà a chiarire se dosi più basse del medicinale comportino un rischio minore di coaguli di sangue od occlusione dei vasi sanguigni, pur mantenendo un effetto benefico nei pazienti con LMC in fase cronica.



Il riesame di Iclusig è stato condotto in prima istanza dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA. Durante questo riesame, il PRAC ha valutato i dati disponibili in merito alla natura, alla frequenza e alla severità dei coaguli di sangue od occlusione delle arterie o delle vene e ha preso in esame il potenziale meccanismo che determina tali effetti indesiderati. Il PRAC ha chiesto inoltre la consulenza di un gruppo di esperti in oncologia, prima di completare le sue raccomandazioni, che sono state adottate dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'agenzia nel suo parere finale. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che in data 15 gennaio 2015 ha adottato una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- Iclusig è un medicinale utilizzato per il trattamento della leucemia, un tipo di cancro che colpisce i globuli bianchi. I pazienti trattati con Iclusig possono avere un maggiore rischio di sviluppare coaguli di sangue e occlusione dei vasi sanguigni, che possono avere conseguenze gravi (come infarto cardiaco o ictus).
- Prima di iniziare il trattamento, il medico valuterà il rischio di problemi cardiaci e circolatori del paziente e, durante il trattamento con Iclusig, continuerà a controllare le condizioni del paziente a intervalli regolari.
- Il trattamento con Iclusig viene di solito interrotto se non si osserva un beneficio sufficiente entro tre mesi, o se il paziente sviluppa problemi cardiaci o circolatori durante il trattamento.
- Per qualsiasi domanda o dubbio, i pazienti devono consultare il proprio medico o un altro operatore sanitario.

Informazioni per gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- Il rapporto rischi/benefici di Iclusig rimane positivo in tutte le indicazioni autorizzate e la dose iniziale rimane 45 mg al giorno. Lo stato cardiovascolare del paziente deve essere valutato prima di iniziare la terapia con Iclusig e monitorato a intervalli regolari nel corso del trattamento.
- Il trattamento con Iclusig deve essere interrotto se non si consegue una risposta ematologica completa entro tre mesi. Per gestire la tossicità del trattamento si devono considerare modificazioni della dose o l'interruzione della terapia (temporanea o definitiva).
- Il rischio di eventi vascolari occlusivi con Iclusig è probabilmente correlato alla dose; tuttavia, i dati attualmente disponibili sul rapporto dose/efficacia e dose/tossicità non sono sufficienti per esprimere una raccomandazione formale sulla riduzione della dose ed esiste il rischio che dosi inferiori abbiano una ridotta efficacia.
- I dati di sicurezza ed efficacia riguardo alla riduzione della dose dopo il conseguimento di una risposta citogenetica maggiore nei pazienti con LMC in fase cronica sono stati inclusi nell'RCP, per fornire informazioni al medico prescrivente e per facilitare una valutazione individuale del rapporto rischi/benefici di Iclusig con riferimento alla riduzione della dose.
- Se si utilizza una dose di Iclusig ridotta, i medici devono monitorare i pazienti per verificare il mantenimento della risposta terapeutica.
- Agli operatori sanitari sarà fornito materiale formativo, che evidenzia gli importanti rischi per i quali si raccomandano il monitoraggio e/o un aggiustamento della dose. Il materiale fornirà inoltre le prove disponibili in merito alla sicurezza e all'efficacia di ponatinib in caso di riduzione della dose

nei pazienti con LMC in fase cronica che hanno conseguito una risposta citogenetica maggiore. Qualsiasi valutazione relativa alla riduzione della dose deve tenere conto di una serie di fattori, tra cui il rischio cardiovascolare del paziente, gli effetti indesiderati della terapia e il tempo necessario al conseguimento di una risposta citogenetica.

Uno studio volto a individuare i dosaggi sarà condotto nei pazienti con LMC in fase cronica al fine di determinare la dose iniziale ottimale di Iclusig e di caratterizzare la sicurezza e l'efficacia di Iclusig in seguito alla riduzione della dose dopo il conseguimento di una risposta citogenetica maggiore. Questo studio è stato imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Iclusig. L'EMA valuterà i risultati di questo studio non appena disponibili.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Iclusig è un medicinale utilizzato per il trattamento degli adulti affetti dai seguenti tipi di leucemia (cancro dei globuli bianchi):

- leucemia mieloide cronica (LMC);
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti con "cromosoma Philadelphia positivo" (Ph+)

Iclusig è utilizzato in pazienti intolleranti o resistenti a dasatinib o nilotinib (altri medicinali per il trattamento della leucemia) e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è ritenuto appropriato. È utilizzato inoltre nei pazienti che hanno una mutazione genetica denominata "mutazione T315I", che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib o nilotinib.

Il principio attivo contenuto in Iclusig, ponatinib, appartiene a un gruppo di medicinali denominati "inibitori delle tirosin-chinasi". Ponatinib agisce bloccando una tirosin-chinasi (un enzima) chiamata Bcr-Abl, presente in alcuni recettori sulla superficie delle cellule tumorali, dove interviene stimolando le cellule a dividersi in modo incontrollabile. Bloccando la Bcr-Abl, Iclusig aiuta a controllare la crescita e la diffusione delle cellule leucemiche.

Iclusig è stato autorizzato come medicinale orfano (un medicinale per il trattamento di malattie rare) nell'UE nel luglio 2013.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame di Iclusig è stato avviato il 27 novembre 2013 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Il riesame è stato condotto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state poi inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere finale dell'Agenzia.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che in data 15 gennaio 2015 ha adottato una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

Per contattare il nostro addetto stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu