



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Iclusig

Estensione dell'indicazione per il trattamento della leucemia
linfoblastica acuta Philadelphia positiva di nuova diagnosi

Autore: Federica Fraenza

Revisore: Michela Campolo

Febbraio 2026

Il 29 gennaio 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha raccomandato l'estensione dell'indicazione terapeutica del medicinale Iclusig (ponatinib) a pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta positiva al cromosoma Philadelphia (LLA Ph+) di nuova diagnosi, in combinazione con chemioterapia a intensità ridotta.

Descrizione del farmaco e del meccanismo d'azione

Iclusig (ponatinib) è un farmaco antitumorale appartenente alla classe degli inibitori delle tirosin-chinasi. Nello specifico agisce bloccando l'enzima tirosin-chinasico BCR-ABL, responsabile della proliferazione e sopravvivenza delle cellule leucemiche, ed è stato progettato per mantenere attività anche in presenza di mutazioni di resistenza, inclusa la mutazione *T315I*.

Il farmaco è già approvato per il trattamento dei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) nelle sue diverse fasi (cronica, accelerata e blastica) o della leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), resistenti o intolleranti ad altri TKI di BCR-ABL o con mutazione *T315I* [1]. In Italia, ponatinib è attualmente rimborsato ai sensi della L.648/96 anche per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti affetti da LLA Ph+, secondo i criteri stabiliti dalla Determina [2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La LLA Ph+ è una forma di LLA di linea B caratterizzata dalla traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22, che determina la formazione del cromosoma Philadelphia. Questa alterazione genetica porta alla generazione di un gene chimerico che codifica per la proteina di fusione BCR-ABL, dotata di attività tirosin-chinasica costitutiva, in grado di attivare numerose vie di segnalazione intracellulari responsabili della proliferazione incontrollata dei blasti leucemici.

Il trattamento della LLA di nuova diagnosi si basa tradizionalmente su regimi di chemioterapia combinata, con una fase di induzione e consolidamento della durata di circa 9–12 mesi, seguita da chemioterapia di mantenimento per ulteriori 2–3 anni. L'introduzione degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) ha profondamente modificato la prognosi della LLA Ph+. Il primo farmaco impiegato in questo contesto è stato imatinib, che ha determinato un significativo miglioramento dei tassi di remissione e sopravvivenza, risultati ulteriormente ottimizzati con l'impiego di TKI di seconda generazione, come dasatinib. Alla luce dell'efficacia di questi farmaci, sono stati sviluppati anche schemi terapeutici a ridotta o assente chemioterapia sistemica, che richiedono comunque la profilassi e il trattamento del sistema nervoso centrale mediante somministrazione di terapia intratecale attraverso punture lombari. Tali strategie hanno mostrato risultati clinici favorevoli, in particolare in termini di remissione completa, con un profilo di tossicità complessivamente più contenuto. Ad esempio, alcune linee guida prevedono la possibilità di utilizzare, nella fase di induzione o consolidamento, TKI in associazione con blinatumomab, anticorpo bispecifico (*Bispecific T-cell Engager*, BiTE) che si lega al CD19 espresso sulle cellule B e al CD3 espresso sulle cellule T [3]. Tuttavia, attualmente blinatumomab non è indicato per i pazienti Ph+ di nuova diagnosi [4].

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Lo studio clinico PhALLCON (NCT03589326) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ponatinib nel trattamento di prima linea della LLA Ph+ [5]. Si tratta di uno studio di fase 3, in aperto, nel quale pazienti adulti con LLA Ph+ di nuova diagnosi sono stati randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere ponatinib oppure imatinib, entrambi in associazione a chemioterapia a intensità ridotta. L'*endpoint* primario era rappresentato dal raggiungimento di una remissione completa (CR) associata a

negatività della malattia residua minima (MRD-neg), mentre tra gli *endpoint* secondari era inclusa la sopravvivenza libera da eventi (*event free survival*, EFS).

Lo studio ha arruolato complessivamente 245 pazienti, con un'età mediana di circa 54 anni. L'*endpoint* primario è stato raggiunto, evidenziando un tasso significativamente più elevato di CR MRD-neg nel gruppo ponatinib rispetto al gruppo imatinib (34% vs 17%, $p=0.002$). Al momento dell'analisi, la mediana dell'EFS non è stata raggiunta con ponatinib mentre era pari a 29 mesi con imatinib.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi è risultata comparabile tra i due bracci di trattamento. Tra gli eventi avversi ematologici più frequenti sono stati osservati anemia (72% con ponatinib vs 67% con imatinib) e piastrinopenia (68% vs 69%), mentre tra gli eventi non ematologici più comuni sono stati riportati cefalea (43% in entrambi i gruppi) e nausea (35% con ponatinib vs 50% con imatinib).

Nel complesso, i risultati indicano che ponatinib, in combinazione con chemioterapia a intensità ridotta, è superiore a imatinib nel trattamento di prima linea della LLA Ph+ di nuova diagnosi, determinando tassi più elevati di CR con negatività della MRD e risposte più profonde e durature, con una tendenza al miglioramento della EFS e un profilo di sicurezza complessivamente sovrapponibile al comparatore [5].

Bibliografia

1. [EMA. Iclusig](#)
2. [AIFA. DETERMINAZIONE 28 luglio 2022. Inserimento del medicinale Ponatinib \(Inclusig\) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, come I linea di trattamento nei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo](#)
3. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2025](#)
4. [EMA. Blincyto, blinatumomab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.](#)
5. Jabbour E, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Jun 4;331(21):1814-1823. doi: 10.1001/jama.2024.4783.