



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Iclusig

Estensione dell'indicazione per i pazienti pediatrici con leucemia mieloide cronica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib, o portatori della mutazione T315I

Autore: Silvia Girotti

Revisore: Gloria Ravegnini

Giugno 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato una nuova indicazione associata a una nuova forma farmaceutica e a un nuovo dosaggio [1] per Iclusig (ponatinib) capsule rigide da 5 mg è ora indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni con leucemia mieloide cronica in fase cronica (LMC-FC) resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, o portatori della mutazione *T315I*.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Iclusig (ponatinib) è una piccola molecola ad attività antitumorale appartenente alla classe terapeutica degli inibitori di tirosin-chinasi (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) di terza generazione.

Il farmaco agisce legandosi con elevata affinità alla proteina di fusione BCR-ABL, una TK costitutivamente attiva che svolge un ruolo centrale nella patogenesi delle leucemie con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+). Ponatinib è in grado di inibire sia la forma nativa di BCR-ABL sia le forme mutanti della proteina, incluse quelle associate alla resistenza ai TKI di precedente generazione – come la mutazione *T315I*, considerata una delle principali cause di resistenza a imatinib, dasatinib e nilotinib. L'inibizione dell'attività TK di BCR-ABL determina la soppressione delle vie di segnalazione intracellulari coinvolte nella crescita tumorale, favorendo l'apoptosi delle cellule leucemiche positive per il cromosoma Ph [2].

Il medicinale è già indicato per il trattamento di specifiche forme di leucemia mieloide cronica (LMC) e leucemia linfoblastica acuta Ph+ (LLA Ph+) negli adulti e, in particolare, per i pazienti resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure nei portatori della mutazione *T315I*.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La LMC è una neoplasia mieloproliferativa clonale caratterizzata dalla presenza del cromosoma Philadelphia, derivante dalla traslocazione reciproca $t(9;22)(q34;q11.2)$, che determina la formazione del gene di fusione *BCR::ABL1*. Tale alterazione genetica è presente in circa il 95% dei pazienti con LMC e codifica per una tirosin-chinasi costitutivamente attiva, responsabile dell'aumentata proliferazione delle cellule mieloidi e della riduzione dei meccanismi di apoptosi. La LMC è una patologia molto rara in età pediatrica, rappresentando circa il 2-3% delle leucemie infantili e fino al 9% dei casi negli adolescenti, mentre l'età mediana alla diagnosi nella popolazione generale è di circa 60 anni [3].

Le manifestazioni cliniche più comuni comprendono affaticamento, calo ponderale, febbre e splenomegalia; tuttavia, una quota rilevante di pazienti può essere asintomatica al momento della diagnosi. Nella maggior parte dei pazienti pediatrici la diagnosi avviene in fase cronica, stadio in cui l'introduzione di TKI determina un sostanziale miglioramento della prognosi.

Attualmente, lo standard terapeutico della LMC pediatrica in fase cronica è rappresentato dai TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib), che mirano a mantenere e consolidare la remissione ematologica e molecolare della malattia [4].

Tuttavia, una quota di pazienti sviluppa resistenza o intolleranza al trattamento, oppure presenta mutazioni di *BCR-ABL* associate a ridotta sensibilità ai TKI convenzionali. In tali condizioni, le opzioni terapeutiche si riducono e possono includere l'impiego di TKI di seconda/terza linea, la chemioterapia e il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, oltre a terapie di supporto per la gestione dei sintomi correlati alla malattia o alla tossicità dei trattamenti.

In assenza di un adeguato controllo terapeutico, la malattia può progredire dalla fase cronica alla fase accelerata e, successivamente, alla crisi blastica, caratterizzata da un rapido aumento dei blasti

nel midollo osseo e nel sangue periferico, perdita del controllo della proliferazione cellulare e da un quadro clinico sovrapponibile a una leucemia acuta, con prognosi sfavorevole.

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

Il CHMP non ha indicato specificamente gli studi clinici considerati a supporto dell'estensione dell'indicazione di ponatinib alla popolazione pediatrica. Ad ogni modo, tale parere positivo risponde a un rilevante bisogno clinico insoddisfatto nei bambini e negli adolescenti con LMC resistenti o intolleranti ai precedenti TKI, in particolare nei pazienti portatori della mutazione *T315I*. L'efficacia e la sicurezza di ponatinib nella popolazione pediatrica sono attualmente in valutazione nello studio multicentrico di fase 1/2 *open-label* a singolo braccio (INCB84344-102), che include pazienti con leucemie o tumori solidi recidivanti o refrattari, tra cui una coorte di pazienti con LMC-FC resistenti o intolleranti ad almeno un precedente TKI oppure portatori della mutazione *T315I*. Al *cut-off* del 25 gennaio 2025, 61 pazienti pediatrici erano stati trattati con ponatinib; di questi, 11 erano affetti da LMC-FC e avevano ricevuto almeno una precedente linea terapeutica con TKI. I risultati preliminari presentati al congresso della Società Europea di Ematologia (EHA) 2026 hanno evidenziato un'attività antileucemica promettente, con il raggiungimento di una risposta molecolare maggiore entro 12 mesi nel 60% dei pazienti valutabili. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente coerente con quello già noto negli adulti e non sono emersi nuovi segnali di sicurezza; in particolare, non sono stati osservati eventi occlusivi arteriosi o trombotici vascolari [5].

Bibliografia

1. [European Medicines Agency \(EMA\). Iclusig \(ponatinib\) - opinion on variation to marketing authorisation 2026](#). (accessed June 6, 2026)
2. Incyte. Iclusig: EPAR - Product Information 2026
3. [Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66](#)
4. [Milot F, Ampatzidou M, Moulik NR, Tewari S, Elhaddad A, Hammad M, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase: International pediatric chronic myeloid leukemia expert panel recommendations. *Leukemia* 2025;39:779–91](#)
5. Locatelli F, De Wilde B, Fagioli F, Rubio-San-Simón A, Strullu M, van Eijkelenburg N, et al. Efficacy and safety of ponatinib in pediatric patients with BCR::ABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML): preliminary results from the INCB84344-102 study (Abstract) 2026