

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Informations générales

Le ponatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), qui a pour but d'inhiber l'activité de kinase de la protéine BCR-ABL native, et de tous les variants mutants, y compris le «gardien» T315I.

L'autorisation de mise sur le marché a été délivrée par la Commission européenne le 1^{er} juillet 2013 pour les indications suivantes chez les patients adultes:

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib, ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I et
- leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.

En octobre 2013, l'EMA a été informée du fait que le taux d'événements vasculaires occlusifs était supérieur à celui observé dans les essais cliniques qui avaient étayé l'autorisation initiale de mise sur le marché. Une modification de type II a été soumise et des mesures supplémentaires de minimisation des risques, telles que des mises à jour des informations sur le produit, ont été mises en place. Cependant, un certain nombre de questions en suspens n'ont pas pu être résolues dans la procédure de modification accélérée et nécessitent un nouvel examen du rapport bénéfice/risque d'Iclusig. Celui-ci comprend une étude complémentaire du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du ponatinib pour déterminer la dose optimale dans toutes les populations de patients et toutes les indications (y compris les recommandations de dose initiale et de réduction de la dose), une évaluation plus approfondie de la nature, de la gravité et de la fréquence de tous les événements indésirables vasculaires occlusifs survenus au cours du traitement (et des éventuelle séquelles) et de l'insuffisance cardiaque, l'exploration des mécanismes d'action potentiels conduisant aux événements vasculaires occlusifs et l'examen des mesures supplémentaires possibles de minimisation des risques. Par conséquent, le 27 novembre 2013, la Commission européenne a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Discussion scientifique

Questions non cliniques

Dans le cadre de l'évaluation des causes potentielles pouvant conduire à une fréquence accrue des événements vasculaires occlusifs chez les patients traités par le ponatinib, les mécanismes moléculaires basés sur les effets ciblés et non ciblés ont été discutés. Il existe un certain nombre de mécanismes moléculaires plausibles susceptibles de favoriser des événements vasculaires occlusifs. Des études non cliniques supplémentaires seront réalisées dans le but de caractériser davantage les mécanismes potentiels des événements vasculaires occlusifs lors d'un traitement par le ponatinib.

Questions cliniques

Le profil de sécurité global du ponatinib concorde généralement avec celui estimé au moment de l'autorisation de mise sur le marché, en y ajoutant de façon notable le risque d'événements vasculaires occlusifs. Au total, 81 patients (18 %) de l'étude de phase II (n = 449) ont présenté

des événements vasculaires occlusifs graves et, globalement, 101 patients (23 %) ont présenté des événements vasculaires occlusifs (graves et non graves). L'incidence des événements thrombotiques artériels (pour 100 patients-années) reste relativement constante.

Au regard du risque élevé d'événements vasculaires occlusifs, le PRAC a estimé qu'il convenait de préciser, dans les informations sur le produit, que le ponatinib devait être interrompu chez les patients ne répondant pas au traitement (pas de réponse hématologique à 3 mois).

Une insuffisance cardiaque grave a été observée chez 23 patients au total (5,1 %). La majorité des cas d'insuffisance cardiaque se sont produits chez des patients présentant un risque connu du fait d'affections sous-jacentes, de facteurs de risque cardiovasculaire et d'un traitement antérieur par des médicaments cardiotoxiques comprenant d'autres ITK. Il existe également une relation entre les événements vasculaires occlusifs et un risque d'insuffisance cardiaque comme événement secondaire. Par conséquent, il est approprié de renforcer les recommandations existantes afin que l'état cardiovasculaire du patient soit évalué avant de commencer le traitement.

Le rôle possible des médicaments antiplaquettaires, anticoagulants ou hypolipémiants dans la réduction du risque d'événements vasculaires occlusifs demeure incertain. Par conséquent, aucune recommandation formelle ne peut être établie en ce qui concerne l'utilisation concomitante de ces agents et il convient de prendre en compte les risques potentiels d'hémorragie avec les agents antiplaquettaires et anticoagulants chez les patients traités par le ponatinib.

Le risque d'événements vasculaires occlusifs étant susceptible d'être dose-dépendant, une réduction de la dose devrait réduire ce risque. Le PRAC a déterminé si une recommandation de réduction de la dose (en l'absence d'événement indésirable) chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure (RCyM) était appropriée. Les données d'efficacité concernant la réduction de la dose indiquent que les patients ayant subi une réduction de la dose avaient conservé leur réponse (RCyM et MMR) pendant toute la durée de suivi actuellement recommandée. Cela soulève la question de savoir si des résultats similaires en termes d'efficacité pourraient être obtenus avec des doses inférieures (initiale et/ou de maintien), censées réduire le risque d'événements vasculaires occlusifs. Cependant, ces données sont issues d'un nombre relativement restreint de patients, dont la plupart avaient subi une réduction de la dose en raison d'événements indésirables, et dont la durée de suivi était limitée. Il n'est donc pas sûr que le maintien de la réponse observée dans ce groupe particulier de patients puisse être généralisé à la population des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC). Si ces données peuvent être utiles pour que les médecins envisagent une réduction de la dose, elles sont actuellement jugées insuffisantes pour adopter une recommandation formelle de réduction de la dose chez les patients n'ayant pas présenté d'événement indésirable. La réalisation d'études complémentaires visant à clarifier la relation dose-efficacité du ponatinib est jugée essentielle pour permettre l'exploration de la réduction de la dose dans le cadre de la minimisation des risques, qui pourrait finalement conduire à améliorer le rapport bénéfice/risque du produit. Une étude de recherche de dose sera réalisée chez des patients atteints de LMC-PC afin de déterminer la dose initiale optimale d'Iclusig et de caractériser la sécurité et l'efficacité d'Iclusig suite à une réduction de la dose après avoir obtenu une RCyM. Cette étude est jugée essentielle pour le rapport bénéfice/risque du ponatinib et a été imposée comme condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Mesures de minimisation des risques

Les informations sur le produit pour Iclusig ont été révisées pour inclure les éléments suivants:

- les recommandations mises à jour pour évaluer l'état cardiovasculaire et envisager des traitements alternatifs, le cas échéant;

- l'inclusion des données de sécurité et d'efficacité suite à une réduction de la dose chez des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une RCyM, afin d'informer les médecins des données actuellement disponibles sur la réduction de la dose;
- l'interruption du traitement si une réponse hématologique n'a pas été observée après 3 mois;
- des mises en garde supplémentaires concernant l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et le risque de saignement avec les anticoagulants;
- des informations mises à jour sur les effets indésirables.

Des activités de minimisation des risques supplémentaires ont été requises par le PRAC. Le titulaire de l'AMM doit fournir aux professionnels de santé concernés du matériel éducatif soulignant les risques médicaux importants pour lesquels un contrôle et/ou une adaptation posologique sont recommandés, des instructions sur la gestion des événements indésirables basées sur le contrôle et les modifications de la dose ou le retrait du traitement, et les données disponibles sur la relation entre la dose et le risque d'événements vasculaires occlusifs.

Conclusion générale

Sur la base de l'ensemble des données évaluées au cours de la procédure et de l'avis du groupe scientifique consultatif sur l'oncologie, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque d'Iclusig demeurerait favorable compte tenu des modifications apportées aux informations sur le produit et sous réserve des mesures de minimisation des risques et des activités supplémentaires de pharmacovigilance convenues.

Motifs de la recommandation

Considérant que:

- le PRAC a examiné la procédure de saisine initiée par la Commission européenne au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, pour Iclusig (ponatinib);
- le PRAC a examiné toutes les données présentées par le titulaire de l'AMM sur la sécurité et l'efficacité d'Iclusig, ainsi que les avis exprimés par le groupe scientifique consultatif sur l'oncologie;
- le PRAC a pris note du risque grave d'événements vasculaires occlusifs associés à Iclusig, qui est susceptible d'être dose-dépendant;
- le PRAC a également pris en considération les données actuellement disponibles sur les relations dose-efficacité et dose-toxicité, et a conclu qu'elles étaient trop limitées pour permettre une recommandation formelle de réduction de la dose en tant que mesure de minimisation des risques chez les patients n'ayant pas présenté de toxicité. Le comité a toutefois reconnu qu'il était important de refléter ces données dans les informations sur le produit;
- le PRAC a également noté que, bien que limitées, les données sur la LMC en phase chronique indiquaient un maintien de la réponse chez les patients ayant subi une réduction de la dose, et il a donc été jugé important de produire des données supplémentaires sur la relation dose-efficacité afin d'en tenir éventuellement compte dans les futures mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le PRAC est d'avis que le rapport bénéfice/risque d'Iclusig demeure favorable compte tenu des modifications apportées aux informations sur le produit et sous réserve des mesures de minimisation des risques et des activités supplémentaires de pharmacovigilance convenues.

Le PRAC a donc recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Iclusig.

Le PRAC a également recommandé qu'une étude de recherche de dose soit réalisée chez des patients atteints de LMC-PC afin de déterminer la dose initiale optimale d'Iclusig et de caractériser la sécurité et l'efficacité d'Iclusig suite à une réduction de la dose après avoir obtenu une réponse cytogénétique majeure.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP souscrit aux conclusions scientifiques générales du PRAC et estime que l'autorisation de mise sur le marché pour Iclusig doit être modifiée.