



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 janvier 2015  
EMA/40159/2015

## L'Agence européenne des médicaments recommande des mesures supplémentaires pour minimiser le risque d'obstruction des vaisseaux sanguins associée à Iclusig

Le 23 octobre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé son examen des bénéfices et des risques d'Iclusig (ponatinib), un médicament utilisé dans le traitement de la leucémie (cancer des globules blancs), et a recommandé de renforcer les mises en garde figurant dans les informations sur le produit en vue de minimiser le risque de formation de caillots sanguins et d'obstruction des artères.

Iclusig est autorisé pour une utilisation chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) qui ne peuvent pas prendre ou tolérer plusieurs autres médicaments de la même classe (appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase). L'examen a fait suite à une précédente évaluation des données cliniques qui indiquaient que des cas de formation de caillots sanguins et d'obstruction des artères ou des veines étaient observés plus fréquemment qu'au moment de l'autorisation initiale du médicament.

Les éléments de preuve disponibles montrent que le risque d'obstruction des vaisseaux sanguins associée à Iclusig est susceptible d'être dose-dépendant. Les données sont néanmoins insuffisantes pour recommander formellement l'utilisation de doses d'Iclusig plus faibles. Or, des doses plus faibles risquent de ne pas être aussi efficaces chez tous les patients et pour un traitement à long terme. Par conséquent, la dose initiale recommandée d'Iclusig doit demeurer de 45 mg une fois par jour. Les informations sur le produit ont été actualisées de sorte à inclure des mises en garde renforcées quant aux risques associés à Iclusig, afin de fournir aux professionnels de santé les éléments de preuve les plus récents au cas où ils envisageraient de réduire la dose d'Iclusig chez les patients atteints de LMC en phase chronique qui répondent bien au traitement, et qui pourraient présenter un risque particulier d'obstruction des vaisseaux sanguins. De plus, les professionnels de santé doivent arrêter le traitement par Iclusig si une réponse complète n'a pas été obtenue en trois mois de traitement, et surveiller chez les patients l'hypertension artérielle ou tout signe de problèmes cardiaques.

La société qui commercialise Iclusig fournira aux professionnels de santé du matériel didactique soulignant les risques importants pour lesquels une surveillance et/ou des adaptations posologiques sont recommandées et comprenant les données disponibles sur la relation entre la dose d'Iclusig et le risque d'obstruction des vaisseaux sanguins.



Une étude portant sur la sécurité et les bénéfices d'Iclusig est également planifiée pour contribuer à déterminer si des doses plus faibles de ce médicament présenteraient un risque moindre de formation de caillot sanguin ou d'obstruction des vaisseaux sanguins tout en conservant un effet bénéfique chez les patients atteints de LMC en phase chronique.

L'examen d'Iclusig a été réalisé pour la première fois par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA. Lors de son examen, le PRAC a évalué les données disponibles sur la nature, la fréquence et la gravité de la formation de caillots sanguins ou de l'obstruction des artères ou des veines, et a estimé les mécanismes potentiels de ces effets indésirables. Le PRAC a également pris en compte les conseils d'un groupe d'experts en oncologie avant de finaliser ses recommandations, qui ont ensuite été approuvées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence dans son avis définitif. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a adopté une décision juridiquement contraignante valable dans toute l'UE le 15 janvier 2015.

### **Informations destinées aux patients**

- Iclusig est un médicament utilisé dans le traitement de la leucémie, un type de cancer qui touche les globules blancs. Les patients traités par Iclusig peuvent présenter un risque accru de formation de caillots sanguins et d'obstruction des vaisseaux sanguins, ce qui peut avoir des conséquences graves (telles qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral).
- Avant de commencer le traitement, votre médecin évaluera votre risque de problèmes cardiaques et circulatoires, et continuera à surveiller régulièrement votre état de santé au cours du traitement par Iclusig.
- Le traitement par Iclusig sera généralement arrêté si une réponse favorable suffisante n'est pas obtenue en trois mois de traitement ou si vous développez des problèmes cardiaques ou circulatoires au cours du traitement.
- Si vous avez des questions ou des inquiétudes, parlez-en à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.

### **Informations destinées aux professionnels de santé**

Les professionnels de santé doivent suivre les recommandations ci-après:

- le rapport bénéfice/risque d'Iclusig demeure favorable dans toutes les indications autorisées, et la dose initiale demeure de 45 mg par jour. L'état cardiovasculaire du patient doit être évalué avant de commencer le traitement par Iclusig, et surveillé régulièrement au cours du traitement;
- le traitement par Iclusig doit être arrêté si une réponse hématologique complète n'a pas été observée après trois mois. Des modifications de la dose ou une interruption du traitement (temporaire ou permanente) doivent être envisagées pour limiter la toxicité du traitement;
- le risque d'événements vasculaires occlusifs associés à Iclusig est susceptible d'être dose-dépendant. Cependant, les données actuellement disponibles sur les relations dose-efficacité et dose-toxicité ne sont pas suffisantes pour adopter une recommandation formelle de réduction de la dose, et des doses plus faibles risquent d'avoir une efficacité réduite;
- les données de sécurité et d'efficacité concernant la réduction de la dose suite à une réponse cytogénétique majeure chez les patients atteints de LMC en phase chronique ont été incluses dans le RCP, afin d'informer le prescripteur et de faciliter l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque d'Iclusig eu égard à la réduction de la dose;

- si une dose réduite d'Iclusig est utilisée, les médecins doivent surveiller chez les patients le maintien de la réponse thérapeutique;
- du matériel didactique sera fourni aux professionnels de santé, soulignant les risques importants pour lesquels une surveillance et/ou des adaptations posologiques sont recommandées. Ce matériel fournira également les éléments de preuve disponibles relatifs à la sécurité et à l'efficacité du ponatinib lorsque la dose est réduite chez les patients atteints de LMC en phase chronique ayant obtenu une réponse cytogénétique majeure. Toute évaluation concernant la réduction de la dose doit tenir compte d'un certain nombre de facteurs, notamment le risque cardiovasculaire du patient, les effets indésirables du traitement, et le délai d'obtention d'une réponse cytogénétique.

Une étude de recherche de dose sera réalisée chez des patients atteints de LMC en phase chronique 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 obtention d'une réponse cytogénétique majeure. Cette étude a été imposée comme condition de l'autorisation de mise sur le marché d'Iclusig. L'EMA évaluera les résultats de cette étude dès qu'ils seront disponibles.

---

### Plus d'informations sur le médicament

Iclusig est un médicament utilisé dans le traitement des adultes atteints des types suivants de leucémie (cancer des globules blancs):

- leucémie myéloïde chronique (LMC);
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les patients à chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Iclusig est utilisé chez les patients qui ne peuvent pas tolérer à un traitement par dasatinib ou nilotinib (d'autres médicaments pour le traitement de la leucémie) ou qui ne répondent pas à un traitement de ce type, et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas jugé approprié. Il est également utilisé chez les patients qui présentent une mutation génétique appelée «mutation T315I», qui les rend résistants au traitement par imatinib, dasatinib ou nilotinib.

Le principe actif d'Iclusig, le ponatinib, appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase. Le ponatinib agit en bloquant une tyrosine kinase (une enzyme) nommée Bcr-Abl. Cette enzyme est présente dans certains récepteurs à la surface des cellules cancéreuses où elle participe à la stimulation de la division incontrôlée des cellules. En bloquant la Bcr-Abl, Iclusig contribue à contrôler la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

Iclusig a été autorisé dans l'UE au titre de médicament orphelin (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) en juillet 2013.

### Plus d'informations sur la procédure

L'examen d'Iclusig a débuté le 27 novembre 2013 à la demande de la Commission européenne, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

L'examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité chargé de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, qui a formulé un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont ensuite été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis définitif de l'Agence.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a adopté une décision juridiquement contraignante à l'échelle européenne le 15 janvier 2015.

### **Contactez notre service de presse**

---

Monika Benstetter

Tél: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)