

### **Iclusig (ponatinib), médicaments à base de testostérone, médicaments contenant du valproate et dérivés (divalproate de sodium / valpromide) - retour d'information sur le PRAC d'octobre 2014**

Lors de sa réunion mensuelle qui s'est tenue du 6 au 9 octobre 2014 à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la réévaluation des médicaments Iclusig (ponatinib), des médicaments à base testostérone et des médicaments contenant du valproate et dérivés (divalproate de sodium / valpromide).

#### **Médicament Iclusig (ponatinib) : fin de la réévaluation du rapport bénéfice/risque**

Iclusig est un médicament orphelin qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis juillet 2013 chez les patients atteints de :

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

L'initiation d'un arbitrage européen et les discussions au PRAC ont suivi les alertes lancées sur le sujet par la FDA à la fin de l'année 2013.

En effet, une augmentation de la fréquence des événements thrombotiques veineux et artériels avait été observée alors que le produit était commercialisé aux USA depuis décembre 2012. En novembre 2013, l'analyse par la FDA des données du suivi prolongé de deux essais cliniques montrait une proportion importante (entre 24 % et 48 %) de patients ayant présenté des événements indésirables vasculaires occlusifs graves, dont certains d'évolution fatale (AVC, infarctus massif, ischémie périphérique...), sans pouvoir identifier une dose ou une durée de traitement permettant de sécuriser l'administration d'Iclusig.

En novembre 2013, à l'issue des premières discussions sur le sujet, le PRAC avait recommandé une modification rapide du résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Iclusig afin d'attirer l'attention des professionnels de santé et de renforcer l'information sur le risque thrombogène artériel et veineux (rubriques 4.2, 4.4 et 4.8). Une lettre avait été adressée en France aux professionnels de santé en décembre 2013 afin de les informer des modifications apportées.

L'arbitrage européen initié dans un deuxième temps visait à évaluer la nécessité d'adapter la dose, d'analyser plus précisément les effets indésirables thrombogènes et d'en explorer le mécanisme.

A l'issue de cet arbitrage, l'analyse des données de l'essai clinique de phase 2 a montré que des événements indésirables vasculaires occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) étaient survenus chez 23% des patients traités par Iclusig, parmi lesquels des événements indésirables graves chez 18% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement. Le PRAC considère que le rapport bénéfice/risque d'Iclusig reste positif.

Par ailleurs, le PRAC recommande une modification de l'information contenue dans le RCP afin d'informer les professionnels de santé sur la dose dépendance du risque thrombogène ; le PRAC ne peut cependant formellement recommander une diminution de la dose, étant donné l'insuffisance des données disponibles et le risque de perte d'efficacité du traitement en cas d'utilisation d'une dose plus faible.

Toutefois, chez les patients atteints de LMC présentant une réponse cytogénétique majeure et pour lesquels il existe un risque d'évènements thrombotiques, une réduction de la dose d'Iclusig pourrait être considérée par le médecin, en tenant compte en particulier des facteurs de risque cardiovasculaires du patient, du délai d'obtention de la réponse cytogénétique et du taux du transcrit BCR-ABL. En cas de réduction de la posologie, il est recommandé de surveiller étroitement la réponse cytogénétique. Le PRAC recommande également l'arrêt du traitement par Iclusig en cas d'absence de réponse hématologique complète après 3 mois de traitement.

Par ailleurs, une étude de sécurité et d'efficacité est demandée afin de clarifier l'impact d'une diminution de la dose du ponatinib sur la réduction du risque thrombogène et ses conséquences sur l'efficacité chez les patients atteints de LMC en phase chronique.

Afin de caractériser le mécanisme des évènements vasculaires occlusifs lors d'un traitement par ponatinib, des études non-cliniques seront réalisées.

Iclusig étant autorisé selon une procédure centralisée, la recommandation du PRAC sera transmise au Comité des médicaments à usage humain (CHMP<sup>1</sup>), qui adoptera la décision finale de l'EMA.

Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, l'ANSM recommande d'ores et déjà de prendre en compte ces recommandations.

### **Fin de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de testostérone : la revue des données par le PRAC n'a pas confirmé d'augmentation du risque cardiovasculaire**

La testostérone est indiquée principalement dans le traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin lié à un déficit en testostérone affirmé par les signes cliniques et biologiques. Elle est disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques (capsules, implants, patchs, gels, solution cutanée).

Actuellement, ces médicaments sont contre indiqués en cas de cancer du sein ou de la prostate ou en cas d'antécédent ou de présence d'une tumeur hépatique. De plus, ils doivent être utilisés avec précaution notamment chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (insuffisance cardiaque ou cardiopathie ischémique), une insuffisance hépatique ou rénale. En effet, chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, un traitement par testostérone pourrait entraîner une complication sévère caractérisée par un œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. De plus, chez les patients hypertendus, la testostérone peut provoquer une élévation de la pression artérielle.

Suite à la publication de plusieurs études en 2013 et 2014 suggérant un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires et thromboemboliques veineux (infarctus du myocarde chez des hommes atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes ou accident vasculaire cérébral), l'Estonie a déclenché en avril 2014 une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la testostérone dans ses indications actuelles.

L'analyse des données de la littérature a mis en évidence des données divergentes. Certaines études suggèrent une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'hypogonadisme traités par testostérone, d'autres études ne confirment pas ce risque. De plus, le risque cardiovasculaire serait plus élevé à la fois chez les patients qui ont un faible taux de testostérone et chez ceux qui ont des taux trop élevés de testostérone.

Il n'a pas été mis non plus en évidence de risque augmenté de cancer de la prostate lié à l'utilisation de la testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme traités, en comparaison aux patients non traités. Au total, les données analysées n'ont pas permis de confirmer une augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'utilisation de la testostérone et le PRAC a conclu que le bénéfice/risque de la testostérone dans ses indications restait positif.

---

<sup>1</sup> CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

Cependant, compte tenu des différences existantes entre les pays européens sur les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCPs) des spécialités contenant de la testostérone, le PRAC a recommandé d'harmoniser ces RCP en renforçant :

- le libellé de l'indication thérapeutique, afin de rappeler qu'un traitement par testostérone ne doit être initié uniquement qu'après la confirmation clinique et biologique d'un déficit en testostérone.
- les précautions d'emploi et les mises en garde, afin de mentionner :
  - le risque lié à une utilisation en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévères ;
  - la surveillance biologique des taux de testostérone ;
  - la surveillance biologique de l'hémoglobine, de l'hématocrite en tant que marqueurs indirects du risque cardiovasculaire ;
  - le manque de donnée sur la sécurité et l'efficacité chez les patients de plus de 65 ans ;
  - et le fait que le taux de testostérone diminue avec l'âge et qu'il n'existe pas de valeur cible de testostéronémie liée à l'âge.

Les médicaments à base de testostérone étant autorisés selon une procédure d'enregistrement nationale, la position finale sera adoptée au CMD(h)<sup>2</sup>. En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité des membres sera transmise à la Commission européenne qui rendra sa décision sur la base de cet avis.

Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, l'ANSM recommande d'ores et déjà de prendre en compte ces nouvelles recommandations.

L'ANSM rappelle que la testostérone ne doit pas être utilisée chez les patients dont l'hypogonadisme n'a pas été diagnostiqué cliniquement et biologiquement et que pour les patients âgés de plus de 65 ans, les données d'efficacité et de sécurité sont limitées.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, un traitement par testostérone pourrait entraîner une complication sévère caractérisée par un œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Par ailleurs, la testostérone peut entraîner une élévation de la pression artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension.

**Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du valproate et dérivés (divalproate de sodium / valpromide) lors de son utilisation chez la fille<sup>3</sup>, la femme en âge de procréer et la femme enceinte :  
Renforcement des restrictions d'utilisation et nécessité d'améliorer l'information des femmes sur les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse.**

Le valproate de sodium ou acide valproïque (Depakine et génériques) est indiqué dans le traitement de l'épilepsie. Le divalproate de sodium (Depakote) et le valpromide (Depamide) sont indiqués en deuxième intention dans les troubles bipolaires et se métabolisent tous les deux en acide valproïque. Il est également indiqué dans certains pays de l'Union européenne dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas autorisée en France.

Outre l'effet tératogène (malformatif) connu depuis de nombreuses années, des études plus récentes ont rapporté un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. Une nouvelle évaluation européenne de ce risque lié au valproate a été initiée en octobre 2013. Le Royaume-Uni a été constitué rapporteur.

Dans ce cadre, les représentants des patients et des familles affectés ainsi qu'un groupe d'experts et de spécialistes ont été consultés.

<sup>2</sup> CMD(h) : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

<sup>3</sup> Enfant et adolescent de sexe féminin

Les discussions ayant eu lieu au PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ont permis de conclure que les données actuellement disponibles mettent en évidence qu'une exposition *in utero* au valproate de sodium entraîne :

- un risque de malformations d'environ 11 %, soit environ 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3%. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations des membres ;
- un risque de troubles neuro-développementaux pouvant atteindre jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate. Ces troubles incluent des retards dans la marche, le langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles réduites ;
- une réduction du quotient intellectuel (QI) global chez les enfants exposés *in utero* au valproate. Chez des enfants suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, le QI global est réduit de 7 à 10 points en moyenne, par rapport aux enfants exposés *in utero* aux autres anti-épileptiques étudiés ;
- une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (environ 3 fois plus fréquents que dans les populations témoins) et notamment de l'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent que dans les populations témoins) ;
- potentiellement une fréquence plus importante d'avoir un enfant à risque de trouble du déficit de l'attention / hyperactivité.

D'autre part, il convient de souligner que :

- la fréquence et l'importance des troubles sont proportionnelles à la posologie de valproate. Néanmoins aucune dose sans effet n'a pu être établie sur la base des données disponibles ;
- Aucune période de la grossesse n'est sans risque pour les troubles neuro-développementaux.

En raison du risque de malformations et des troubles du développement chez les enfants exposés *in utero* au valproate, le PRAC recommande :

- un renforcement des restrictions d'utilisation chez les filles, les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse :
    - o ce médicament ne doit pas être utilisé chez les filles, les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être effectuée à l'initiation ;
    - o le traitement doit être initié et supervisé par un spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire ;
    - o si à l'initiation, après une évaluation attentive, le valproate est indispensable car il n'existe aucune alternative efficace ou tolérée :
      - les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;
      - la nécessité du traitement doit être régulièrement ré-évaluée, notamment avant la puberté et urgemment lors d'un désir de grossesse ou en cas de grossesse ;
      - lors d'un désir de grossesse, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Dans le cas où aucune alternative n'est possible :
        - le valproate ne sera envisagé qu'à la plus faible posologie possible ;
        - une surveillance prénatale spécialisée est requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
  - une meilleure information des professionnels de santé sur les risques liés au valproate ;
  - une information systématique de la patiente en âge de procréer ;
- Pour ces deux derniers points, le PRAC recommande la mise en place de mesures de minimisation du risque telles qu'une lettre aux prescripteurs, un guide prescripteur, une check-list prescripteur, un carnet patiente, un formulaire d'accord de soins ainsi qu'une mise à jour du RCP et de la notice.

Enfin, le comité insiste sur le fait que les femmes actuellement traitées par valproate ne doivent en aucun cas arrêter leur traitement sans consultation préalable d'un spécialiste.

**En résumé :**

- **Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les filles, les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.**
- **Les femmes pour lesquelles après avoir essayé tous les autres traitements alternatifs, le valproate est la seule option thérapeutique disponible, doivent utiliser une contraception efficace.**
- **Ce traitement doit être initié et suivi par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire et la nécessité du traitement doit être régulièrement réévaluée.**
- **Les médecins prescrivant un médicament à base de valproate de sodium à une fille, une femme en âge de procréer ou pendant une grossesse doivent s'assurer que les risques liés à ces médicaments soient bien compris par la patiente (notamment les risques malformatifs et neuro-développementaux, voir ci-dessus).**

Les médicaments contenant du valproate et dérivés étant autorisés selon une procédure d'enregistrement nationale, la décision finale européenne sera adoptée au CMD(h)<sup>4</sup>.

En attendant cette décision, les femmes traitées par le valproate ou les parents des enfants ou adolescentes qui auraient des interrogations sur ce médicament sont invitées à s'adresser à leur médecin prescripteur.

**Lire aussi**

[Consulter les faits marquants du PRAC d'octobre 2014 sur le site de l'EMA.](#)

---

<sup>4</sup> CMD(h) : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human