

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Résumé du 3^{ème} rapport de synthèse périodique sur le Ponatinib
Période du 23 février 2013 au 22 mai 2013

1. Introduction :

Le ponatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) en cours de développement destiné au traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de leucémie lymphoblastique aiguë positive pour le chromosome Philadelphie (Ph+ LAL) résistantes aux traitements antérieurs. Le ponatinib est considéré comme un inhibiteur « pan-BCR-ABL ».

En France, le ponatinib est mis à disposition dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) depuis le 19 avril 2012.

Les ATU nominatives sont encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) approuvé par l'ANSM depuis le 23 août 2012.

Le ponatinib est en accès patient nominatif dans 21 pays (dont Australie, Allemagne, RU, Canada, Suède...).

Le médicament est approuvé par la FDA depuis le 14 décembre 2012.

Le comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) a donné un avis favorable le 21 mars 2013 et le ponatinib a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché européenne le 1^{er} juillet 2013.

Ce résumé du troisième rapport périodique de synthèse couvre la période du 23 février 2013 au 22 mai 2013.

2. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DES ATU NOMINATIVES :

2.1 - DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES :

2.1.1 - ATU nominatives protocolisées sur la période du 23 février 2013 au 22 mai 2013 :

Au cours de la période du 23 février 2013 au 22 mai 2013, **37** patients ont bénéficié d'une prescription de ponatinib dans le cadre des ATU nominatives du PUT correspondant.

➤ Il s'agit de 18 hommes (49%) et 19 femmes (51%) dont l'âge médian est de 56,9 ans.

➤ Parmi ces patients :

- Vingt-sept (73%) présentent une LMC (dont 16 en phase chronique, 2 en phase accélérée, 5 en phase blastique et 4 en phase inconnue),
- Cinq (13,5%), présentent une LAL Ph+,
- Quatre (10,8%), présentent une LMC en phase blastique lymphoïde,
- Un (2,7%) présente une LMC en phase blastique myéloïde.

➤ Un patient (2,7%) a été traité par 1 ITK ou d'autres chimiothérapies, cinq (13,5%) ont été traités par 2 ITK ou d'autres chimiothérapies, trente et un (83,8%) ont été traités par au moins 3 ITK ou d'autres chimiothérapies.

➤ Posologie :

- 45 mg par jour pour 35 patients (94,6%),
- 15 mg par jour pour 1 patient (2,7%) sans information disponible sur une éventuelle modification de posologie,
- Pas d'information disponible pour un patient (2,7%).

2.1.2 - Données globales depuis le 19 avril 2012 :

Considérant la population totale (n=**114**) :

➤ Il s'agit de 59 hommes (52%) et 55 femmes (48%) dont l'âge médian est de 54,2 ans.

➤ 94,7% des patients ont eu un séquençage de mutation :

- 45,5% des patients séquencés n'ont pas de mutation,
- 23,2% des patients séquencés ont une mutation T315I.

- Le ponatinib a été prescrit pour les indications suivantes :
 - Soixante-douze (63,1%) présentent une LMC dont 54,2% sont en phase chronique,
 - Vingt et un (18,4%), présentent une LAL Ph+,
 - Dix-huit (15,8%) présentent une LMC en phase blastique lymphoïde,
 - Deux (1,8%) présentent une LMC en phase blastique myéloïde,
 - Pas d'information disponible pour un patient (0,9%).
- Parmi les patients ayant une mutation T315I, le ponatinib a été prescrit pour les indications suivantes :
 - 52% des patients présentent une LMC, dont 38,4% sont en phase chronique,
 - 20% des patients présentent une LAL Ph+.
- Deux patients (1,8%) ont été traités par un ITK ou d'autres chimiothérapies, dix-neuf patients (16,6%) ont été traités par 2 ITK ou d'autres chimiothérapies, quatre-vingt-onze patients (79,8%) ont été traités par au moins 3 ITK ou d'autres chimiothérapies et pour deux patients (1,8%), l'information n'est pas disponible.
- Antécédents de transplantation : 68,4% des patients n'ont subi aucune transplantation, ni autologue ni allogénique.
- Posologie :
 - 45 mg par jour pour 94 patients (82,4%),
 - 30 mg par jour pour 7 patients (6,1%),
 - 15 mg par jour avec augmentation de posologie à 45 mg par jour pour 1 patient (0,9%),
 - 30 mg par jour avec augmentation de posologie à 45 mg par jour pour 1 patient (0,9%)
 - 15 mg par jour pour 2 patients (1,8%) sans information sur une éventuelle modification de posologie,
 - Pas d'information disponible pour 9 patients (7,9%).

Données d'évaluation disponibles pour 37 suivis reçus pour 33 patients*:

	Nombres de patients
Réponse complète (EH et/ou EC et/ou EM)	23/37 (62,2%)
Réponse majeure	4/37 (10,8%)
Réponse mineure	1/37 (2,7%)
Réponse minimale	2/37 (5,4%)
En attente de résultat d'évaluation	3/37 (8,1%)
Non fait	1/37 (2,7%)
Aucune information disponible	3/37 (8,1%)
Total pour les réponses complètes et majeures	27/37 (73%)
Total pour toutes les réponses	37/37 (100%)

*EH : évaluation hématologique; EC : évaluation cytologique; EM : évaluation moléculaire

- 25/33 patients (avec un ou plusieurs suivis) ont obtenu une rémission complète ou majeure soit un taux de réponse de 75,8%.
- Parmi les 33 patients (avec un ou plusieurs suivi), 9/9 patients mutés T315I ont obtenu une rémission complète ou majeure

2.2 - DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE :

2.2.1 - Période du 23 février 2013 au 22 mai 2013 :

Au cours de la période du 23 février 2013 au 22 mai 2013, 13 déclarations d'EI ont été adressées au laboratoire, correspondant à 23 EI survenus chez 13 patients.

Parmi les 13 déclarations, 6 ont été considérées comme étant graves dont 1 décès et pour 1 d'entre elle, la nature et la gravité de l'EI ne sont pas renseignées.

El	Nb : El grave	Nb : El non grave	El avec gravité non renseignée
Atteintes cardio-vasculaires	1		
Fibrillation ventriculaire ¹	1		
Atteintes gastro-intestinales	1	4	
Pancréatite nécrotique et hémorragique ¹	1		
Constipation ¹		1	
Nausées ¹		1	
Vomissements ¹		1	
Douleur abdominale ¹		1	
Atteintes de la peau et du tissu sous-cutané		4	
Erythème		1	
Rash cutané		1	
Xérose cutanée		1	
Kératose pilaire		1	
Modifications des paramètres biologiques		1	
Augmentation de la lipase		1	
Atteintes du système nerveux	1	2	
Accident ischémique transitoire	1		
Hémorragie sous-durale		1	
Céphalée		1	
Troubles généraux		2	
Asthénie		2	
Atteintes hématologiques	1	2	
Thrombopénie		2	
Pancytopénie prolongée	1		
Atteintes hépatobiliaires	1		
Cytolyse hépatique	1 (migration d'un calcul)		
Anomalies vasculaires	1		
Thrombose veineuse	1		
Anomalies rénales et urinaires	1		
Occlusion de l'artère rénale gauche	1		
Divers			1
El inconnu ²			1

¹Un même patient a présenté 7 El (pancréatite nécrotique et hémorragique, fibrillation ventriculaire, hémorragie sous-durale (ancienne), constipation, nausée, vomissements et douleur abdominale) avec décès

²Observation non documentée (nature de l'El, gravité... non connus)

2.2.2 - Analyse cumulée depuis le 19 avril 2012 :

Au total, depuis le début de la mise à disposition du ponatinib le 19 avril 2012 jusqu'au 22 mai 2013, pendant laquelle 114 patients ont été traités dans le cadre des ATU nominatives avant et après ouverture du PUT (à partir du 23 août 2012), 25 déclarations d'EI ont été collectées par le laboratoire correspondant à 45 EI survenus chez 24 patients.

Parmi les 25 déclarations d'EI, 13 ont été considérées comme étant graves et 2 décès ont été signalés.

En ce qui concerne les 2 décès :

- le 1^{er} est survenu chez une patiente qui avait présenté une pancréatite évoluant favorablement à l'arrêt du ponatinib. Le décès n'a pas été relié au ponatinib. Il est survenu suite à une aplasie médullaire et une détresse respiratoire chez une patiente immunodéprimée, l'aplasie médullaire étant liée à une transformation aigue de la LMC..
- le 2^{ème} est survenu dans un contexte de fibrillation ventriculaire, laquelle a été considérée comme une complication d'une pancréatite nécrotico-hémorragique probablement reliée au ponatinib.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

EI	Nb : EI grave	Nb : EI non grave	El avec gravité non renseignée
Atteintes cardio-vasculaires	6		
Sténose artérielle poplitée ³	1		
Sténose carotidienne ³	1		
HTA ³	2		
Maladie coronarienne ³	1		
Fibrillation ventriculaire ¹	1		
Atteintes gastro-intestinales	3	4	1
Douleur abdominale ¹	1	1	1
Pancréatite ¹	2 (dont 1 nécrotique et hémorragique)		
Constipation ¹		1	
Nausées ¹		1	
Vomissements ¹		1	
Atteintes musculo-squelettiques		1	
Myalgie		1	
Atteintes de la peau et du tissu sous-cutané	2	6	
Erythème		2	
Rash cutané	2	1	
Xérose cutanée		2	
Kératose pilaire		1	
Divers			2
Erreur de dispensation			1
EI inconnu ²			1
Modifications des paramètres biologiques	1	1	1
Augmentation de la lipase	1	1	1
Troubles généraux	1	3	
Décès ⁴	1		
Progression de la maladie		1	
Asthénie		2	

Atteinte du système nerveux	2	2	
Céphalées	1	1	
Accident ischémique transitoire	1		
Hémorragie sous-durale		1	
Atteintes Hématologiques	1	4	
Thrombopénie		3	
Neutropénie		1	
Pancytopénie prolongée	1		
Atteintes hépatobiliaires	2		
Cholécystite	1		
Cytolyse hépatique	1 (migration de calcul)		
Anomalies vasculaires	1		
Thrombose veineuse	1		
Anomalies rénales et urinaires	1		
Occlusion de l'artère rénale gauche	1		

¹Un même patient a présenté 7 EI (pancréatite nécrotique et hémorragique, fibrillation ventriculaire, hémorragie sous-durale (ancienne), constipation, nausée, vomissements et douleur abdominale) avec décès

²Observation non documentée (nature de l'EI, gravité... non connus)

³Quatre EI cardiovasculaires graves concernent un même patient dont les antécédents médico-chirurgicaux ne sont pas précisés en dehors d'un tabagisme et des traitements antérieurs par interféron et imatinib

⁴L'EI "Décès" concerne un même patient qui a présenté une pancréatite alors qu'il était traité par ponatinib mais le décès n'a pas été relié au ponatinib

3. CONCLUSION :

Au total, depuis le début de l'ATU de Ponatinib, parmi les EI rapportés, nous notons 9 EI graves cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques ainsi que 2 cas de pancréatites graves. Ce profil d'EI est retrouvé dans la mise à jour du PUT de Ponatinib disponible sur le site de l'ANSM depuis le 12 juin 2013 mais justifie une attention plus particulière de la part des professionnels de santé.

Les données observées dans ce programme depuis le début de l'ATU sont cohérentes avec les données rapportées dans le programme d'études pivot (étude AP24534-10-201: étude pivot de phase II sur Ponatinib) chez des patients souffrant de Leucémie Myéloïde Chronique et de Leucémie Aigüe Lymphoblastique Ph+.

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, le rapport bénéfice/risque du ponatinib demeure inchangé.