

Résumé du rapport trimestriel N°1 et 2
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Ponatinib 15 mg, comprimé

Période du 23 août 2012 au 22 février 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 aigüe 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. Ces ATU nominatives ont été encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) depuis le 23 août 2012.

Ce médicament a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 14 décembre 2012 et le dossier d'évaluation d'autorisation européenne de mise sur le marché a été déposé à l'EMA le 27 août 2012 avec un avis favorable le 21 mars 2013.

2. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DES ATU NOMINATIVES :

2.1 DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES :

2.1.1 ATU nominatives non protocolisées sur la période du 19 avril 2012 au 22 août 2012 :

Au cours de la période du 19 avril 2012 au 22 août 2012, **24** patients ont bénéficié d'une prescription de ponatinib dans le cadre des ATU nominatives avant l'ouverture du PUT.

2.2.2 ATU nominatives protocolisées sur la période du 23 août 2012 au 23 novembre 2012 :

Au cours de la période du 23 août 2013 au 23 novembre 2013, **19** patients ont bénéficié d'une prescription de ponatinib dans le cadre des ATU nominatives du PUT correspondant.

Il s'agit de 10 hommes (52,6%) et 9 femmes (47,4%) dont l'âge médian est de 53 ans (13-72 ans).

Tous les patients présentent une LMC ou une LAL Ph+ :

- Quatorze patients présentent une LMC (74%) (dont 3 en phase chronique, 5 en phase accélérée, 5 en phase blastique et 1 non précisé),
- Cinq présentent une LAL Ph+ (26%).

Tous les patients (100%) ont été traités par au moins 2 inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et 63% des patients par au moins 3 ITK avant le ponatinib.

La posologie administrée est conforme aux recommandations du PUT :

- 45 mg pour 14 patients (74%),
- 30 mg pour 3 patients (16%),
- 15 mg pour 1 patient (5%), les doses étant progressivement augmentées,
- Information non disponible pour un patient.

Les caractéristiques démographiques et les valeurs de base de laboratoire pour ces 19 patients sont cohérentes avec la population des patients du programme d'études pivot sur ponatinib [étude AP24534-10-201 : étude pivot de phase II sur ponatinib (AP24534)].

2.2.3 ATU nominatives protocolisées sur la période du 24 novembre 2012 au 22 février 2013 :

Au cours de la période du 24 novembre 2012 au 22 février 2013, **34** patients ont bénéficié d'une prescription de ponatinib dans le cadre des ATU nominatives du PUT correspondant.

Il s'agit de 18 hommes (53%) et 16 femmes (47%) dont l'âge médian est de 56,2 ans.

Parmi ces patients :

- Vingt-trois présentent une LMC (67,6%) (dont 15 en phase chronique, 3 en phase accélérée, 3 en phase blastique, et 2 non précisés),
- Huit présentent une LAL Ph+ (23,6%),
- Deux présentent une LMC et une LAL Ph+ (5,9%) en phase chronique,
- Un présente une leucémie myéloïde aigüe avec chromosome Philadelphie réfractaire (2,9%).

Quatre patients (11,8%) ont été traités par 2 ITK ou d'autres chimiothérapies avant le ponatinib, vingt-neuf patients (85,3%) ont été traités par au moins 3 ITK ou d'autres chimiothérapies et pour un patient (2,9%), il n'y a pas d'information disponible.

La posologie administrée est conforme aux recommandations du PUT :

- 45 mg pour 30 patients (88,3%),
- 30 mg pour 3 patients (8,8%),
- 30 mg pour 1 patient avec augmentation de dose à 45 mg (2,9%).

2.2.4 Données globales sur les trois périodes :

Considérant la population totale (n=**77**) :

Il s'agit de 41 hommes (53,2%) et 36 femmes (46,8%) dont l'âge médian est de 53,2 ans.

Parmi ces patients :

- Quarante-cinq présentent une LMC (58,4%) (dont 51,1% en phase chronique, 17,8% en phase blastique, 20% en phase accélérée, 8,9% sans information disponible, et 2,2% en progression de maladie)
- Seize présentent une LAL Ph+ (20,8%),
- Quatorze présentent une LMC et une LAL Ph+ (18,2%),
- Un présente une leucémie myéloïde aigüe avec chromosome Philadelphie réfractaire (1,3%).

58 patients (75,3%) ont reçu au moins trois ITK ou autres chimiothérapies avant le ponatinib, 50 patients (64,9%) n'ont pas reçu de transplantation de CSP, ni autologue ni allogénique, 59 patients (76,6%) ont été traités par ponatinib à la dose de 45 mg par jour, conformément au PUT.

2.2 DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE :

Période du 19 avril 2012 au 22 août 2012 :

Au cours de la période du 19 avril 2012 au 22 août 2012, 1 déclaration d'effet indésirable (EI) a été adressée au laboratoire, correspondant à 1 EI survenu chez 1 patient.

Cette déclaration a été considérée comme étant grave.

Tableau récapitulatif des EI :

EI	Nb : EI grave	Nb : EI non grave	EI avec gravité non renseignée
Atteintes gastro-intestinales	1		
Pancréatite	1		

Période du 23 août 2012 au 23 novembre 2012 :

Au cours de la période du 23 août 2012 au 23 novembre 2012, 3 déclarations d'EI ont été adressées au laboratoire, correspondant à 4 EI survenus chez 2 patients.

Parmi les 3 déclarations, 2 ont été considérées comme étant graves.

Tableau récapitulatif des EI :

EI	Nb : EI grave	Nb : EI non grave
Atteintes hématologiques		1
Neutropénie		1 arrêt temporaire du traitement puis reprise à dose réduite à 30 mg/jr, puis à 15 mg/jr, puis à nouveau 30 mg/jr
Atteintes hépatobiliaires	1	
Cholécystite*	1 (lithiase à l'échographie)	
Atteintes gastro-intestinales	1	
Douleur abdominale*	1	
Modification des paramètres biologiques	1	
Augmentation de la lipase*	1	

* Ces 3 effets indésirables concernent un même patient et ont fait l'objet de 2 déclarations

Période du 24 novembre 2012 au 22 février 2013 :

Au cours de la période du 24 novembre 2012 au 22 février 2013, 8 déclarations d'EI ont été adressées au laboratoire, correspondant à 17 EI survenus chez 8 patients.

Parmi les 8 déclarations, 4 ont été considérées comme étant graves et pour 3 d'entre elles, le critère de gravité n'est pas renseigné.

Tableau récapitulatif des EI :

EI	Nb : EI grave	Nb : EI non grave	EI avec gravité non renseignée
Atteintes cardiovasculaires	5		

Sténose artérielle poplitée*	1		
Sténose carotidienne*	1		
HTA*	2 dont l'un a nécessité un arrêt temporaire du traitement puis reprise à 15 mg/jr		
Maladie coronarienne*	1		
Atteintes gastro-intestinales			1
Douleur abdominale			1 nécessitant un arrêt de traitement
Atteinte musculo-squelettique		1	
Myalgie		1 nécessitant un arrêt temporaire du traitement puis reprise à 45 mg/jr	
Atteintes de la peau et du tissu sous-cutané	2	1	1
Xérose cutanée		1	
Erythème			1 nécessitant un arrêt de traitement
Rash cutané	2 nécessitant un arrêt temporaire du traitement puis reprise à 15 mg/jr pour l'un des patients et à 30 mg pour l'autre		
Modifications des paramètres biologiques			1
Augmentation de la lipase			1 nécessitant un arrêt du traitement
Troubles généraux			1
Progression de la maladie			1 nécessitant un arrêt du traitement
Décès*	1		
Atteintes hématologiques		1	
Thrombopénie		1	
Atteinte du système nerveux	1		
Céphalées	1 nécessitant un arrêt temporaire du traitement puis reprise à 15 mg/jr		
Divers			1
Erreur de dispensation			1

* Les 4 effets indésirables 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

* Observation peu documentée

2.3 ANALYSE CUMULEE :

Au total, depuis le début de la mise à disposition du ponatinib le 19 avril 2012 jusqu'au 22 février 2013, pendant laquelle 77 patients ont été traités dans le cadre des ATU nominatives avant et après ouverture du PUT (à partir du 23 août 2013), 12 déclarations d'EI ont été collectées par le laboratoire correspondant à 22 EI survenus chez 11 patients.

Parmi les 12 déclarations d'EI, 7 ont été considérées comme étant graves et pour 3 d'entre elles, le critère de gravité n'est pas renseigné.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

EI	Nb : EI grave	Nb : EI non grave	EI avec gravité non renseignée
Atteintes cardio-vasculaires	5		
Sténose artérielle poplitée*	1		
Sténose carotidienne*	1		
HTA*	2		
Maladie coronarienne*	1		
Atteintes gastro-intestinales	2		1
Douleur abdominale	1		1
Pancréatite	1		
Atteintes musculo-squelettiques		1	
Myalgie		1	
Atteintes de la peau et du tissu sous-cutané	2	1	1
Erythème			1
Rash cutané	2		
Xérose cutanée		1	
Divers			1
Erreur de dispensation			1
Modifications des paramètres biologiques	1		1
Augmentation de la lipase	1		1
Troubles généraux	1		1
Décès*	1		
Progression de la maladie			1

Atteinte du système nerveux	1		
Céphalées	1		
Atteintes Hématologiques		2	
Thrombopénie		1	
Neutropénie		1	
Atteintes hépatobiliaires	1		
Cholécystite	1		

* 4 effets indésirables 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

* Observation "Décès" peu documentée

3. CONCLUSION :

Depuis la mise à disposition du ponatinib dans le cadre des ATU nominatives, le profil de tolérance observé reste conforme au profil de tolérance du produit décrit dans l'information destinée au prescripteur.

Durant la même période, il n'y a pas eu de signal particulier au cours des essais cliniques.

Dans ce rapport, 5 effets indésirables cardiovasculaires (dont 4 pour le même patient) ont été signalés.

A ce titre, le résumé américain des caractéristiques du ponatinib met en garde les prescripteurs vis-à-vis du risque de thrombose artérielle (cardiovasculaire, cérébrovasculaire et périphérique).

Par conséquent, les professionnels de santé devront porter une attention plus particulière vis-à-vis du risque d'effet indésirable vasculaire artérielle. L'inclusion de la mention de ce risque dans le PUT sera à évaluer en fonction des données issues du prochain rapport.

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