

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 juin 2017

ponatinib

ICLUSIG 15 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930020029)

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimé(s) (CIP : 3400927419768)

ICLUSIG 30 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400930047613)

ICLUSIG 45 mg, comprimés pelliculés

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 3400927419829)

Laboratoire INCYTE BIOSCIENCES FRANCE

Code ATC	L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP incluant un transfert d'exploitant.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications	« Iclusig est indiqué chez les patients adultes 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 01/07/2013. Rectificatif de l'AMM : 06/05/2015 (dosage à 15 mg) 27/11/2015 (dosage à 30 mg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation pour les deux indications LMC et LAL Ph+ le 02/02/2010). Prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 100 % ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Lors de l'inscription de la spécialité ICLUSIG, l'avis rendu le 21 janvier 2015 par la Commission a été le suivant :

- le service médical rendu par ICLUSIG est important dans les indications de l'AMM.
- l'ASMR distingue 3 situations selon l'indication et la présence ou non de la mutation T315I :
 - o En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
 - o En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.
 - o En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

Depuis l'évaluation initiale du 21 janvier 2015, plusieurs modifications du RCP ont été réalisées. Elles font suite :

- au transfert d'exploitant (de ARIAD Pharma à Incyte Biosciences)
- aux recommandations du PRAC concernant le risque de réactivation de l'hépatite B sous ITK ;
- aux données de tolérance obtenues dans les études en cours.

03 DONNEES DE TOLERANCE

Les principales modifications du RCP concernent les rubriques suivantes :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables :
 - Ajout des événements vasculaires occlusifs en précisant le délai médian d'apparition des événements vasculaires occlusifs cardiovasculaires et recommandation de réduction de dose même en l'absence d'événements vasculaires occlusifs.

- Ajout du risque d'occlusion vasculaire rétinienne associée dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue.
- Ajout de cas d'hépatotoxicité avec issue fatale.
- Ajout de la réactivation de l'hépatite B. A noter, qu'en accord avec l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée à ce sujet en avril 2016 « Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®, Iclusig® – le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B ».
- Ajout de la survenue de thromboembolie veineuse.

► 4.2 Posologie et mode d'administration

- Ajout d'un tableau sur les ajustements de posologie en cas de toxicité hépatique.

Des données issues du suivi des patients dans le cadre d'études en cours ont également été ajoutées. Elles modifient le moment de survenue et la fréquence des effets observés.

Les principales modifications du RCP sont reprises dans le tableau comparatif présenté en Annexe.

A noter que dans le PGR 14.5 en vigueur en date du 21 juillet 2016 :

- un nouveau risque potentiel important a été ajouté : leucoencéphalopathie postérieure réversible. Cet effet n'est pas mentionné dans le RCP.
- hépatotoxicité et occlusion vasculaire sont considérés comme des risques importants identifiés. Ces deux risques sont mentionnés dans le RCP.
- le risque de réactivation de l'hépatite B ajouté dans le RCP n'a pas été inclus dans le PGR.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications, incluant le transfert d'exploitant de ARIAD Pharma à Incyte Biosciences, qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 ANNEXE : TABLEAU FACE-FACE DU RCP

Légende: Ajout de texte, ~~suppression de texte~~ et changement de place du texte

Ancien RCP du 27 novembre 2015	RCP en vigueur du 26 janvier 2017 ICLUSIG® 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimés pelliculés				
4.2 Posologie et mode d'administration [...]	4.2 Posologie et mode d'administration [...] <i>Toxicité hépatique</i> Un arrêt définitif ou temporaire peut s'avérer nécessaire selon les indications figurant dans le Tableau 3 Tableau 3 Ajustements de la posologie recommandés en cas de toxicité hépatique <table> <tr> <td> Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT > 3 × LSN* Grade 2 persistant (supérieur à 7 jours) Grade 3 ou supérieur </td><td> *Survenue à 45 mg : Suspendre la prise d'Iclusig et surveiller la fonction hépatique Reprendre Iclusig à 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 3 × LSN) ou au grade avant traitement Survenue à 30 mg Arrêter la prise d'Iclusig et reprendre à une dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 au grade avant traitement Survenue à 15 mg : Arrêter définitivement le traitement par Iclusig </td></tr> <tr> <td> Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT ≥ 3 × LSN concomitante à une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN et des phosphatases alcalines < 2 × LSN </td><td> Interrompre définitivement le traitement par Iclusig. </td></tr> </table> *LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses [...]	Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT > 3 × LSN* Grade 2 persistant (supérieur à 7 jours) Grade 3 ou supérieur	*Survenue à 45 mg : Suspendre la prise d'Iclusig et surveiller la fonction hépatique Reprendre Iclusig à 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 3 × LSN) ou au grade avant traitement Survenue à 30 mg Arrêter la prise d'Iclusig et reprendre à une dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 au grade avant traitement Survenue à 15 mg : Arrêter définitivement le traitement par Iclusig	Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT ≥ 3 × LSN concomitante à une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN et des phosphatases alcalines < 2 × LSN	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.
Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT > 3 × LSN* Grade 2 persistant (supérieur à 7 jours) Grade 3 ou supérieur	*Survenue à 45 mg : Suspendre la prise d'Iclusig et surveiller la fonction hépatique Reprendre Iclusig à 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 3 × LSN) ou au grade avant traitement Survenue à 30 mg Arrêter la prise d'Iclusig et reprendre à une dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 au grade avant traitement Survenue à 15 mg : Arrêter définitivement le traitement par Iclusig				
Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT ≥ 3 × LSN concomitante à une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN et des phosphatases alcalines < 2 × LSN	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.				

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables importants

[...]

Occlusion ~~vasculaire~~

[...]

Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une ~~thromboembolie ou d'une~~ occlusion ~~vasculaire~~, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion ~~vasculaire~~. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables importants

[...]

Occlusion *artérielle*

[...]

Le délai médian d'apparition des premiers événements artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques était de 329, 537 et 481 jours, respectivement.

[...]

Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une occlusion *artérielle*, et en présence d'une baisse de la vision ou d'un trouble de la vue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion *artérielle*. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Thromboembolie veineuse

Dans l'essai de phase 2 (incluant au moins 48 mois de suivi), des thromboembolies veineuses sont survenues chez 6% des patients (fréquences observées pendant le traitement). Des thromboembolies veineuses graves ont été rapportées chez 5% des patients (fréquences observées pendant le traitement) (voir rubrique 4.8).

Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une thromboembolie. En présence d'une thromboembolie, le traitement par Iclusig doit être interrompu immédiatement. Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de reprendre le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Des occlusions veineuses rétinienne, associées dans certains cas à une atteinte visuelle permanente ou à une perte définitive de la vue, ont été rapportées chez des patients traités par Iclusig. En cas de baisse de la vision ou de vision floue, un examen ophtalmologique (incluant un fond de l'œil) doit être pratiqué.

[...]

<i>Hépatotoxicité</i> Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. Une insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale) a été observée. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique.	<i>Hépatotoxicité</i> Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. La plupart des patients ayant présenté un évènement de type hépatotoxicité l'ont développé au cours de la première année de traitement. Des cas d'insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale) ont été observés. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique. <i>Réactivation de l'hépatite B</i> Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez les patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale. Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par Iclusig. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez Les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par Iclusig et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8). [...]
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 27 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, de 590 jours chez ceux atteints LMC-PA et de 86 jours chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 36-mg, soit 80% de la dose de 45 mg prévue.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Par ailleurs, après environ 2 ans de suivi, il a été recommandé à tous les patients en cours de traitement à la posologie de 45 mg par jour, une réduction de la dose, et ce même en l'absence d'événements indésirables, au regard de l'apparition continue d'événements vasculaires occlusifs dans l'essai clinique. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 48 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints LMC-PA et de 2,9 mois chez ceux atteints de

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 1% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (6,5%), pancréatite (5,6%), pyrexie (4,2%), douleurs abdominales (4,0%), infarctus du myocarde (3,6%), fibrillation auriculaire (3,3%), anémie (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), insuffisance cardiaque (2,0%), augmentation du taux de lipase (1,8%), ~~dyspnée (1,6%), diarrhée (1,6%), diminution du nombre de neutrophiles (1,3%), pancytopenie (1,3%) et épanchement péricardique (1,3%).~~

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 6,7%, 5,6% et 5,1% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 4,5% des patients.

~~Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) observés ont été : une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.~~

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9,6%, 7,3% et 6,9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables ~~occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5,0% des patients.~~ Des effets indésirables occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 18% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 29 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PC, soit 64% de la dose de 45 mg prévue ; l'intensité médiane de la dose était supérieure dans les maladies plus avancées (34 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients LMC-PB/LAL Ph+).

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 2% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (7,1%), pancréatite (5,8%), pyrexie (5,0%), douleurs abdominales (5,0%), infarctus du myocarde (4,0%), fibrillation auriculaire (4,0%), artériopathie oblitérante périphérique (3,8%), anémie (3,6%), angine de poitrine (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), hypertension (2,7%), insuffisance cardiaque congestive (2,4%), accident vasculaire cérébral (2,4%), maladie coronarienne (2,4%), sepsis (2,2%) et augmentation du taux de lipase (2,0%).

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9%, 7% et 7% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables veineux occlusifs graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5% des patients.

Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et 9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables artériels occlusifs (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 19% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

Des thromboembolies veineuses (fréquences observées pendant le traitement) sont apparues chez 6% des patients. L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-PB que chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PC. Aucun événement veineux occlusif d'issue fatale n'a été rapporté.

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de **14%** dans le groupe LMC-PC, de **7%** dans le groupe LMC-PA-~~et~~ de **4%** dans ~~celui des~~ LMC-PB/LAL Ph+.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau 3. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de **17%** dans le groupe LMC-PC, de **11%** dans le groupe LMC-PA, de **15%** dans le groupe LMC-PB et de **9%** dans le groupe LAL Ph+.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau 4. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite, cellulite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids, hyponatrémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie

	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire	Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale		Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral	Affections oculaires	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels		Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral, conjonctivite
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée	Affections cardiaques	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche, flutter auriculaire		Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension			

	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté
	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive, sténose de l'artère rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté

	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopecie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, maladie pseudo-grippale, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale, hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopecie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative, hyperkératose, hyperpigmentation de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires

	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

Description d'effets indésirables sélectionnés

Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des événements thrombotiques veineux. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements **vasculaires** occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Myélosuppression

Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 4). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie **4,5%**, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des événements thrombotiques veineux. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements **artériels** occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Myélosuppression

Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 5). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie **4%**, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

Tableau 4 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez $\geq 2\%$ des patients, tous groupes pathologiques confondus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LA L Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	13	12	13	14
Diminution du taux de phosphore	9	9	12	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4* et cliniquement pertinentes chez $\geq 2\%$ des patients, tous groupes pathologiques confondus, dans l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de 48 mois pour tous les patients inclus

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LA L Ph+ (N = 94) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
Biochimie				
Augmentation du taux de lipase	13	13	13	14
Diminution du taux de phosphore	10	9	13	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux d'amylase	3	3	4	3

Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	1	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de potassium	2	< 1	5	2
Augmentation du taux d'amylase	3	3	2	3
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1
ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine. *Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.				
[...]				

Diminution du taux de potassium	2	< 1	6	2
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	2	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1
ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine. *Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.				
[...]				