



INTRODUCTION

Mylotarg 5 mg, lyophilisat pour solution pour perfusion contient du gemtuzumab ozogamicin qui est un anticorps monoclonal anti CD-33 humanisé conjugué à un agent cytotoxique, la calichéamicine. Mylotarg est dirigé contre l'antigène CD33 exprimé sur la plupart des cellules souches hématopoïétiques.

Mylotarg a été mis à disposition, dans un premier temps, en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) à partir de 2006. Des patients ont ainsi été traités. Un total de 944 ATUn a été validé entre Mars 2010 et Novembre 2015. Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) a été accordée au Mylotarg le 18 Septembre 2014 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) (premier patient traité le 5 Décembre 2014).

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, Mylotarg est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD+.

Ce résumé présente les données contenues dans les observations de pharmacovigilance et les fiches de suivi médical recueillies au cours de la seconde période de l'ATUc.

1- POPULATION DE PATIENTS

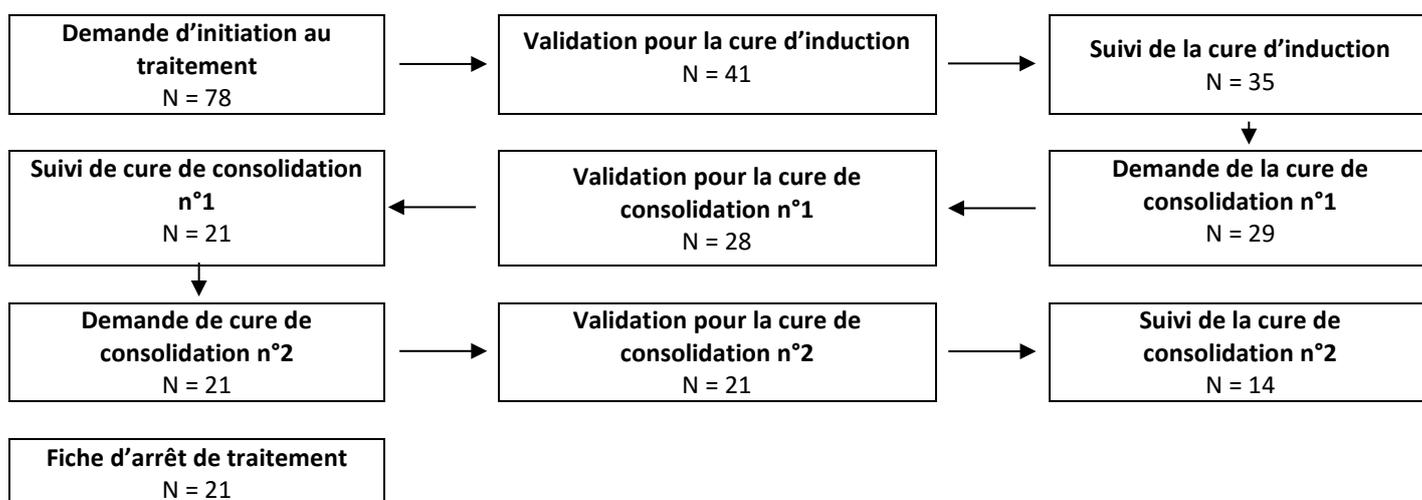
Au cours de la 2nd période, 19 demandes d'initiation au traitement ont été validées sur les 33 reçues.

Depuis le début l'ATUc, 5 centres ont participé.

Au total, parmi les 78 demandes d'initiation au traitement envoyées par les médecins pour l'ATUc, 41 patients ont été validés pour la cure d'induction conformément aux critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique.

Des demandes pour la cure de consolidation n°1 ont été validées pour 28 patients sur 41 (68,3 %). Des demandes pour la cure de consolidation n°2 ont été validées pour 21 patients sur 41 (51,2 %).

Figure 1 : Détail des fiches reçues



La région de France la plus représentée en nombre de patients validés était l'Île-de-France (46,3 %).

21 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues. Les raisons sont présentées dans le tableau ci-dessous. Pour 81 %, la

raison de l'arrêt était la fin du traitement.

Tableau 1 : Raisons d'arrêt de traitement

| | 1ère période – 05Déc2014 - 05Juin2015 (N=6) | 2ème période - 06Juin2015 – 04Déc2015 (N=15) | Total (N=21) |
|---|--|---|-------------------------|
| Fin du traitement | 4 (66,7%) | 13 (86,7%) | 17 (81%) |
| Décès | 2 (33,3%) | 1 (6,7%) | 3 (14,3%) |
| Décision du médecin/du patient/ de la famille | 1 (16,7%) | 1 (6,7%) | 2 (9,5%) |
| Progression de la maladie | 1 (16,7%) | 0 (0%) | 1 (4,8%) |
| Effet indésirable | 0 (0%) | 1 (6,7%) | 1 (4,8%) |
| Perdu de vue | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Autre raison | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

2. DONNEES CLINIQUES

Le traitement consistait en une cure d'induction suivi de 2 cures de consolidation. Une cure incluait le gemtuzumab ozogamicin en association avec la cytarabine et la daunorubicine.

2.1. Caractéristiques de base des patients validés dans l'ATUc

Il y avait plus de femmes que d'hommes (63,4 % versus 36,6 %). L'âge médian était de 63 ans (50 – 70). La surface corporelle médiane était de 1,87 m² (1,38 – 2,25). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 22,7 jours (± 15,7).

2.2. Valeurs biologiques et caractéristiques de base de la maladie des patients traités

Tableau 2: Caractéristiques de la maladie à l'initiation

| Caractéristiques de la maladie (N= 41) | | |
|---|------------------|-------------|
| Classification FAB | M1 | 10 (24,4 %) |
| | M2 | 12 (29,3 %) |
| | M3 | 0 (0 %) |
| | M4 | 7 (17,1 %) |
| | M5 | 8 (19,5 %) |
| | M6 | 1 (2,4 %) |
| | M7 | 0 (0 %) |
| | Non classifiable | 3 (7,3 %) |
| Cytogénétique | Favorable | 6 (14,6 %) |
| | Intermédiaire | 35 (85,4 %) |
| | Défavorable | 0 (0 %) |
| | En cours | 0 (0 %) |
| Mutation FLT3-ITD+ | Oui | 13 (31,7 %) |
| | Non | 24 (58,5 %) |
| | En cours | 4 (9,8 %) |

Concernant la fonction hépatique, pour 40 patients, les valeurs d'ASAT et/ou ALAT, créatinine et bilirubine totale étaient sous la limite normale supérieure. Pour un patient, les valeurs étaient au-dessus.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient : globules blancs = 6,5 G/L, blastes sanguins = 14 %, plaquettes = 73 G/L and hémoglobine = 9,7 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour tous les patients. Les valeurs médianes étaient 60 % de blastes (N=41 ; 20 – 94) et 89 % de CD33 (N=39 ; 20 – 100).

2.3. Données de suivi

- **Après la cure d'induction**

Trente-cinq fiches de suivi de la cure d'induction ont été reçues.

Pour ces patients, le délai moyen entre la validation du patient dans l'ATUc et la cure d'induction était d'1,4 jours (\pm 2,4).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=33) : ALAT = 35 IU/L, ASAT = 40 IU/L, créatinine = 63 μ mol/L et bilirubine totale = 5,26 mg/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=33) : globules blancs = 5,2 G/L, blastes sanguins = 0%, plaquettes = 196 G/L et hémoglobine = 10,4 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour 32 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 43).

- **Après la cure de consolidation n°1**

Vingt-une fiches de suivi de la cure de consolidation n°1 ont été reçues.

Pour ces patients, le délai moyen entre la validation du patient dans l'ATUc et la cure de consolidation n°1 était de 49,9 jours (\pm 10,2).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=21) : ALAT = 30 IU/L, ASAT = 35 IU/L, créatinine = 62 μ mol/L et bilirubine totale = 5 mg/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient : globules blancs = 5,2 G/L, plaquettes = 165 G/L et hémoglobine = 10,5 g/dL (N=21) ; blastes sanguins = 0 % (N=20).

Un myélogramme a été réalisé pour 16 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 2).

La majorité des patients avaient un score ECOG de 0.

- **Après la cure de consolidation n°2**

Quatorze fiches de suivi de la cure de consolidation n°2 ont été reçues.

Pour ces patients, le délai moyen entre la validation du patient dans l'ATUc et la cure de consolidation n°2 était de 91,7 jours (\pm 8,5).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=10) : ALAT = 34,5 IU/L, ASAT = 34,5 IU/L, créatinine = 63 μ mol/L et bilirubine totale = 5,13 mg/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=14) : globules blancs = 4,6 G/L, blastes sanguins = 0 %, plaquettes = 70 G/L et hémoglobine = 11 g/dL.

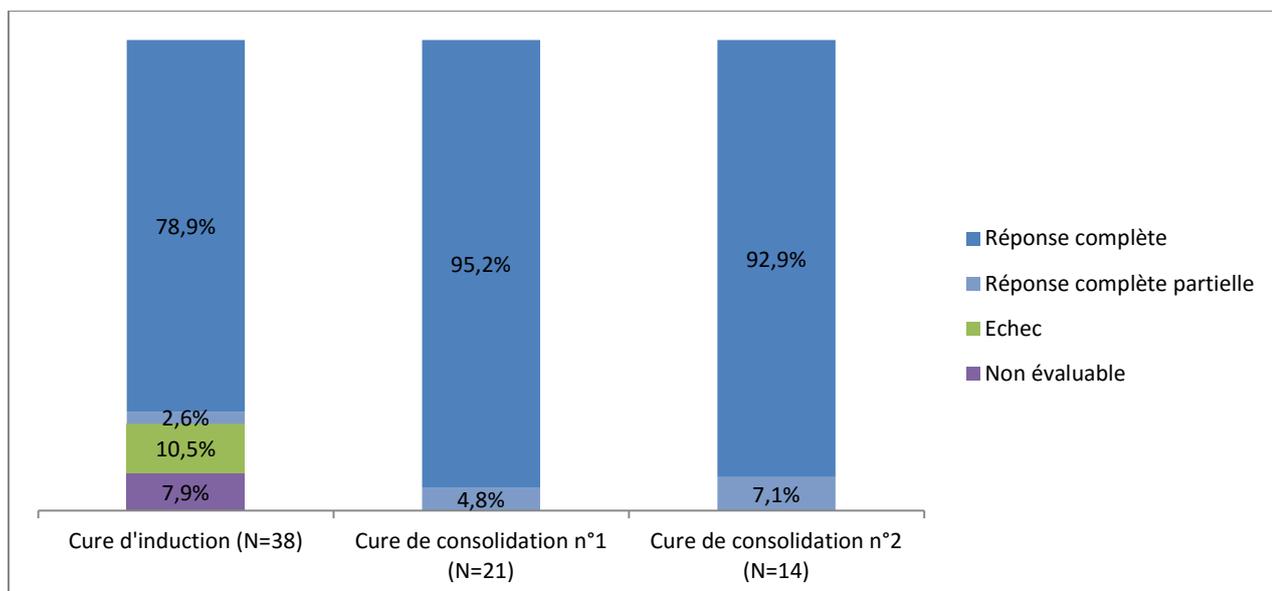
Un myélogramme a été réalisé pour 11 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 2).

Sur les 14 patients, 8 avaient un score ECOG de 0 et 6 un score ECOG de 1.

2.4. Réponses au traitement

Les réponses au traitement après les cures d'induction et de consolidation sont présentées dans la figure suivante :

Figure 2 : Réponses au traitement



3. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Au cours de la seconde période de l'ATUc, 22 nouveaux cas de pharmacovigilance concernant le traitement (Mylotarg® associé à la daunorubicine et cytarabine) ont été rapportés.

Au total, 34 cas de pharmacovigilance ont été rapportés depuis le début de l'ATUc (82,9 % des 41 patients validés).

Tableau 3 : Nombre de cas de pharmacovigilance

| Nombre de cas / Nombre de cas reliés* | Nombre de cas graves / Nombre de cas graves reliés* | Nombre de décès / Nombre de décès reliés* |
|---------------------------------------|---|---|
| 34 / 21 | 18 / 14 | 4 / 2 |

*considérés reliés au Mylotarg®

Parmi ces cas, 21 rapportent des événements indésirables reliés au Mylotarg®. Dix-huit cas rapportent des événements indésirables graves, dont 14 sont considérés comme reliés au Mylotarg®.

Deux nouveaux cas de décès ont été rapportés au cours de la seconde période ; les 2 étaient reliés au Mylotarg® :

- Un homme de 58 ans recevant une cure d'induction incluant gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) à 5 mg/jour à J1, J4 et J7 pour une leucémie myéloïde aiguë de novo a eu un sepsis à Klebsiella et un choc septique conduisant à son décès. Le décès est survenu 19 jours après que le patient ait reçu Mylotarg. Le médecin a évalué l'événement comme relié au gemtuzumab ozogamicin.
- Une femme de 68 ans recevant une cure d'induction incluant gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) à 5 mg/jour à J1, J4 et J7 pour une leucémie myéloïde aiguë de novo a eu une aplasie médullaire, des globules blancs diminués et est décédée. Le décès est survenu 38 jours après que la patiente ait reçu Mylotarg. La cause du décès est inconnue. La causalité au traitement n'a pas été évaluée par le notificateur. Le Laboratoire considère que le décès du patient est relié au gemtuzumab ozogamicin.

Tableau 4 : Détail des événements indésirables par SOC et PT

| System Organ Class (SOC) | Grave | | Non grave | | Total |
|--|---------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | Attendu | Non attendu | Attendu | Non attendu | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | | 11 |
| Anémie | | | 2 | | 2 |

| | | | | | |
|---|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| Défaillance de la moelle osseuse | 3 | | | | 3 |
| Neutropénie fébrile | 1 | | | | 1 |
| Purpura thrombopénique immun | | 1 | | | 1 |
| Pancytopénie | 1 | | | | 1 |
| Thrombopénie | 1 | | 2 | | 3 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | | 3 |
| Décès | | 1 | | | 1 |
| Progression de la maladie | 1 | | | | 1 |
| Hyperthermie | | 1 | | | 1 |
| Affections hépatobiliaires | | | | | 3 |
| Lésion hépatocellulaire | 1 | | | | 1 |
| Hyperbilirubinémie | 2 | | | | 2 |
| Infections et infestations | | | | | 4 |
| Aspergillose bronchopulmonaire | 1 | | | | 1 |
| Colite à Clostridium difficile | 1 | | | | 1 |
| Sepsis à Klebsiella | 1 | | | | 1 |
| Choc septique | 1 | | | | 1 |
| Investigations | | | | | 47 |
| Alanine aminotransférase augmentée | 1 | | 4 | | 5 |
| Aspartate aminotransférase augmentée | 1 | | 9 | | 10 |
| Bilirubinémie augmentée | 2 | | 2 | | 4 |
| Segment ST-T d'électrocardiogramme anormal | | 1 | | | 1 |
| Hémoglobine diminuée | | | 10 | | 10 |
| Numération plaquettaire diminuée | 2 | | 7 | | 9 |
| Numération plaquettaire augmentée | | | | 2 | 2 |
| Globules blancs diminués | 1 | | 3 | | 4 |
| Globules blancs augmentés | | | | 2 | 2 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | | | | | 1 |
| Leucémie myéloïde aiguë | 1 | | | | 1 |
| Affections du système nerveux | | | | | 1 |
| Hémorragie cérébrale | 1 | | | | 1 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | | 1 |
| Défaillance rénale | | 1 | | | 1 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | | 2 |
| Dyspnée | | 1 | | | 1 |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | | 1 | | | 1 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | | 1 |
| Eruption cutanée toxique | | 1 | | | 1 |
| TOTAL | 23 | 8 | 39 | 4 | 74 |

CONCLUSION

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté. Les données de sécurité évaluées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament et confortent le rapport bénéfice/risque positif du Mylotarg.