



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 1101 ATUn a été validé entre Mars 2010 et Novembre 2016. 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 quatrième période de l'ATUc.

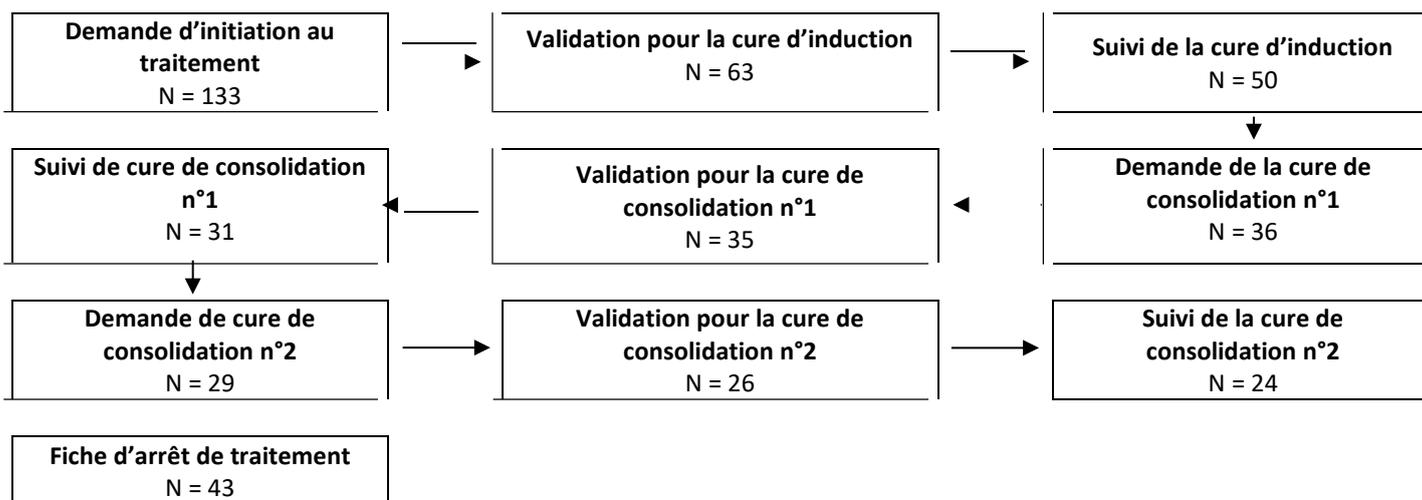
1- POPULATION DE PATIENTS

Au cours de la 4^e période, 7 demandes d'initiation au traitement ont été validées sur les 28 reçues.

Depuis le début l'ATUc, 10 centres ont participé.

Au total, parmi les 133 demandes d'initiation au traitement envoyées par les médecins pour l'ATUc, 63 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 35 patients sur 63 (55,6 %). Des demandes pour la cure de consolidation n°2 ont été validées pour 26 patients sur 63 (41,3 %).



La région de France la plus représentée en nombre de patients validés était l'Ile-de-France (42,9 %).

43 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues. Les raisons sont présentées dans le tableau ci-dessous. Pour 81,4 %, la raison de l'arrêt était la fin du traitement.

	Périodes 1 + 2 + 3 – 05Déc2014 – 04Jun2016 (N=31)	4ème période - 05Jun2016 – 04Déc2016 (N=12)	Total (N=43)
Fin du traitement	24 (77,4%)	11 (91,7%)	35 (81,4%)
Décision du médecin/du patient/ de la famille	2 (6,5%)	4 (33,3%)	6 (14%)
Décès	4 (12,9%)	1 (8,3%)	5 (11,6%)
Effet indésirable	2 (6,5%)	3 (25%)	5 (11,6%)
Progression de la maladie	2 (6,5%)	0 (0%)	2 (4,7%)
Autre raison	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Perdu de vue	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 (55,6 % versus 44,4 %). L'âge médian était de 63 ans (50 – 70). La surface corporelle médiane était de 1,88 m² (1,38 – 2,25). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 21,4 jours (± 14,5).

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

Caractéristiques de la maladie (N= 63)		
Classification FAB	M1	14 (22,2 %)
	M2	20 (31,7 %)
	M3	0 (0 %)
	M4	9 (14,3 %)
	M5	12 (19 %)
	M6	1 (1,6 %)
	M7	0 (0 %)
	Non classifiable	7 (11 %)
Cytogénétique	Favorable	9 (14,3 %)
	Intermédiaire	54 (85,7 %)
	Défavorable	0 (0 %)
	En cours	0 (0 %)
Mutation FLT3-ITD+	Oui	16 (27,1 %)
	Non	43 (72,9 %)
	En cours	0 (0 %)

Concernant la fonction hépatique, pour 62 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 = 12 %, plaquettes = 70 G/L et hémoglobine = 9,50 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour tous les patients. Les valeurs médianes étaient 57 % de blastes (N=63; 20 – 94) et 89,50 % de CD33 (N=60; 10 – 100).

2.3. Données de suivi

- **Après la cure d'induction**

Cinquante 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 ($\pm 2,3$).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=48): ALAT = 35 IU/L, ASAT = 38.5 IU/L, créatinine = 63 μ mol/L et bilirubine totale = 6,22 mg/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient: globules blancs = 5,3 G/L (N=48), blastes sanguins = 0% (N=47), plaquettes = 195 G/L (N=48) et hémoglobine = 10,35 g/dL (N=48).

Un myélogramme a été réalisé pour 46 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 88).

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

Trente et 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 50,2 jours (\pm 9,7).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=31): ALAT = 33 IU/L, ASAT = 35 IU/L, créatinine = 61 μ mol/L et bilirubine totale = 5 mg/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient : globules blancs = 5 G/L (N=31), plaquettes = 170 G/L (N=31), hémoglobine = 10,9 g/dL (N=31) et blastes sanguins = 0 % (N=29).

Un myélogramme a été réalisé pour 21 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 4).

La majorité des patients avaient un score ECOG de 0.

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

Vingt-trois 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 91,9 jours (\pm 14).

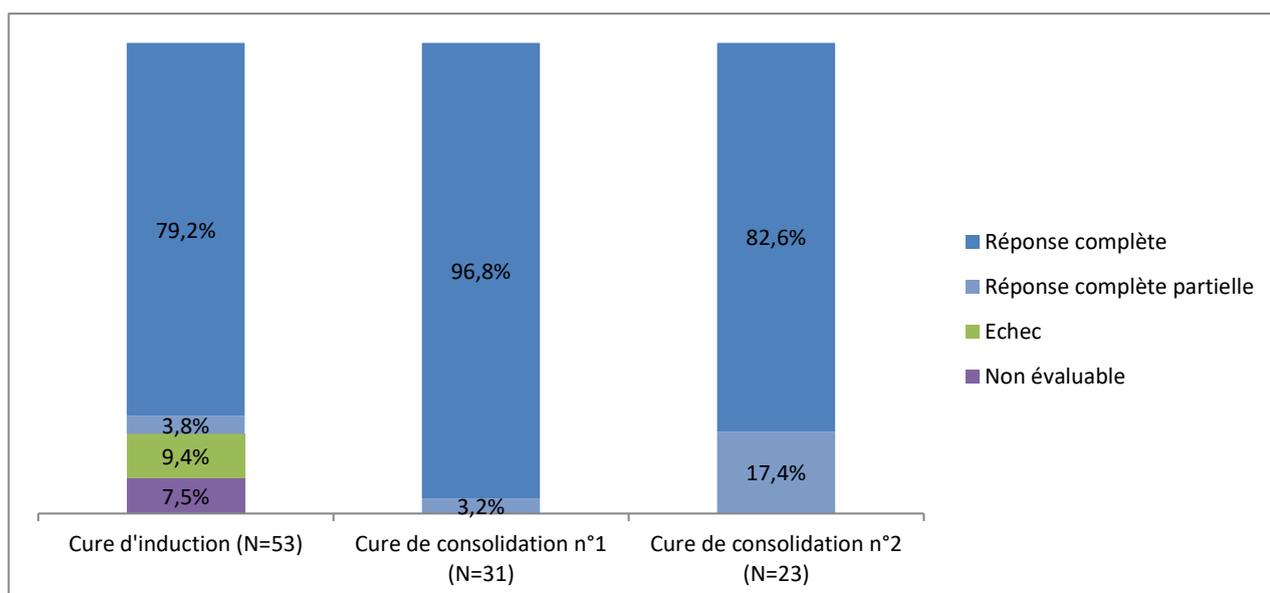
Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de : ALAT = 35 IU/L (N=19), ASAT = 35 IU/L (N=19), créatinine = 65 μ mol/L (N=19) et bilirubine totale = 5,7 mg/L (N=18).

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=23): globules blancs = 4,7 G/L (N=23), blastes sanguins = 0 % (N=22), plaquettes = 94 G/L (N=23) et hémoglobine = 11 g/dL (N=23).

Un myélogramme a été réalisé pour 18 patients. La valeur médiane était de 0 % de blastes (0 – 2). La majorité des patients avaient un score ECOG de 0.

2.4. Réponses aux traitements

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



3. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Au cours de la 4^e période de l'ATUc, 8 nouveaux cas de pharmacovigilance concernant le traitement (Mylotarg® associé à la daunorubicine et cytarabine) ont été rapportés.

Au total, 49 cas de pharmacovigilance ont été rapportés depuis le début de l'ATUc (84,1 % des 63 patients validés).

Nombre de cas / Nombre de cas reliés*	Nombre de cas graves / Nombre de	Nombre de décès / Nombre de décès reliés*
49/30	28 / 20	6 / 4

*considérés reliés au Mylotarg®

Parmi ces cas, 30 rapportent des événements indésirables reliés au Mylotarg®. Vingt-huit cas rapportent des événements indésirables graves, dont 20 sont considérés comme reliés au Mylotarg®.

Un nouveau cas de décès a été rapporté au cours de la 4^e période considéré comme relié au Mylotarg®:

- Une femme de 64 ans a reçu une thérapie d'induction par gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) à la posologie de 5 mg par jour au jour 1, jour 4 et jour 7 pour une leucémie aigüe myéloïde de novo. La patiente a développé une aplasie fébrile, une bactériémie à *P. aeruginosa* et *E. cloacae*, un syndrome de lyse tumorale, une coagulation intravasculaire disséminée et un stade terminal d'insuffisance rénale conduisant à la mort de la patiente. La mort est survenue 16 jours suivant l'administration de Mylotarg. Le médecin a jugé les événements et les effets indésirables reliés à la maladie et non reliés à gemtuzumab ozogamicin.

System Organ Class (SOC)	Grave		Non grave		Total
	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu	
Affections hématologiques et du système lymphatique					19
Anémie			3		3
Défaillance de la moelle osseuse	3				3
Neutropénie fébrile	1				1
Aplasie fébrile	2				2
Coagulation intravasculaire disséminé	1				1
Leucopénie	1				1
Neutropénie	1				1
Purpura thrombopénique immun		2			2
Pancytopénie	1				1
Thrombopénie	2		2		4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					8
Décès		1			1
Progression de la maladie	1		5		6
Hyperthermie		1			1
Affections hépatobiliaires					6
Cholestase	1				1
Insuffisance hépatique	1				1
Lésion hépatocellulaire	2				2
Hyperbilirubinémie	2				2
Infections et infestations					9
bactériémie	1				1
Aspergillose bronchopulmonaire	1				1
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	1				1
Infection liée à un dispositif		1			1
Sepsis à enterobacter	1				1
Sepsis à <i>Klebsiella</i>	1				1

Choc septique	2				2
Sepsis à staphylocoque	1				1
Investigations					60
Alanine aminotransférase augmentée	1		6	1	8
Aspartate aminotransférase augmentée	1		14		15
Bilirubinémie augmentée	2		3		5
Segment ST-T d'électrocardiogramme anormal		1			1
Hémoglobine diminuée			11		11
Enzyme hépatique augmentée	1				1
Numération plaquettaire diminuée	2		8		10
Numération plaquettaire augmentée				2	2
Globules rouges augmentées	1				1
Globules blancs diminués	1		4		5
Globules blancs augmentés				2	2
Metabolism and nutrition disorders					1
Tumor lysis syndrome		1			1
Musculoskeletal and connective tissue disorders					1
Soft tissue necrosis		1			1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					5
Leucémie myéloïde aiguë	1		4		5
Affections du système nerveux					2
Hémorragie cérébrale	1	1			2
Affections du rein et des voies urinaires					2
Défaillance rénale		2			2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					2
Dyspnée		1			1
Pneumopathie interstitielle diffuse		1			1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					2
Dermatite exfoliante		1			1
Eruption cutanée toxique		1			1
TOTAL	37	16	60	5	118

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.