

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE
RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE
VYXEOS® (daunorubicine 44 mg - cytarabine 100
mg), formulation liposomale injectable, pour
perfusion.

Période du 20 Août 2018 au 26 septembre 2018

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 27/07/2018, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Jazz Pharmaceuticals France pour VYXEOS (daunorubicine 44mg et cytarabine 100 mg), formulation liposomale injectable, pour perfusion intraveineuse, dans l'indication :

« Traitement de première ligne des patients adultes présentant une Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) secondaire à un traitement ou une leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies associées aux myélodysplasies»

Ce rapport de synthèse, en date du 30 Août 2019, couvre la totalité de la période d'ATU de cohorte (ATUc) de VYXEOS du 20 août 2018 (date de mise à disposition du conditionnement ATU de cohorte) au 26 septembre 2018 (date de fin de l'ATU de cohorte)

VYXEOS (daunorubicine 44 mg – cytarabine 100 mg) est une formulation liposomale injectable qui associe la daunorubicine et la cytarabine selon un rapport molaire fixe de 1:5 assuré par la technologie brevetée CombiPlex®. Un effet synergique de l'association de la daunorubicine et la cytarabine selon un rapport molaire de 1:5 a été démontré dans un modèle in vitro de cellules leucémiques et sur des modèles murins. CombiPlex® est une technologie liposomale spécifique qui assure constamment le rapport molaire synergique 1:5 entre daunorubicine et cytarabine depuis la formulation jusqu'à la libération in situ des principes actifs.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, 17 patients répartis sur 8 centres ont été traités par VYXEOS® sur la période allant du 20 Août 2018 au 26 Septembre 2018. Pour tous ces patients, toutes les fiches d'initiation et au moins une fiche de suivi ont été recueillies.

La population des patients inclus était constituée de 65% d'hommes ; l'âge médian était de 68 ans (49-77 ans).

Les indications se répartissaient entre LAM-t (11.8%), LAM avec antécédents de myélodysplasie (47.1%), LAM avec antécédents de leucémie myélomonocytaire chronique (17.6%) et LAM *de novo* avec anomalies du caryotype caractéristique d'une myélodysplasie (23.5%). Ces LAM sont toutes de très mauvais pronostic.

Tous les patients ont reçu au moins un cycle d'induction ; 2 ont reçu une 2^{ème} induction, 7 ont reçu au moins un cycle de consolidation et 3 ont reçu un 2^{ème} cycle de consolidation.

Concernant l'efficacité, parmi les 17 patients analysables après au moins un cycle d'induction :

- 9 patients ont obtenu une réponse complète (52.94%)

- 2 patients ont obtenu une réponse complète avec récupération hématologique incomplète (11,76%)
- 1 patient a obtenu une réponse partielle (5.88%)
- 5 patients avaient une maladie persistante (29.41%)

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période

Durant la période de suivi du 20 Août 2018 au 26 Septembre 2018 en France, six cas de pharmacovigilance ont été rapportés correspondant à 6 patients ayant développés au moins 1 EI grave. Des décès imputés au traitement par VYXEOS® ont été rapportés chez 3 de ces patients. Un 4^{ème} patient est décédé suite à la progression de sa pathologie hématologique. Les effets indésirables rapportés correspondent à ceux décrits avec les chimiothérapies intensives à base d'anthracyclines et de cytarabine, notamment les complications de l'aplasie telles que les infections (essentiellement pulmonaires et cutanées) et les hémorragies dans un contexte de pathologies de très mauvais pronostic (LAM secondaire à un traitement ou LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies). Par ailleurs l'exposition prolongée au traitement par VYXEOS® du fait d'une demi-vie plus longue, peut entraîner une augmentation de la durée d'aplasie. Un patient a nécessité 5 jours de transfusion de granuleux dans le cadre d'une complication infectieuse (cellulite de la face). Un cas de réactivation EBV est également observé. Il est à noter que seulement 6 cas d'alopecie légère à modérée ont été rapportés sur les fiches de suivi des 17 patients (4 grade 1 et 2 grade 2).

Conclusion

En conclusion, durant la période couverte par l'ATU de cohorte de Vyxeos®, les données de sécurité recueillies pour les 17 patients inclus sont en conformité avec le profil de sécurité du produit décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

L'évaluation des données de pharmacovigilance pendant cette période n'a pas apporté d'informations nouvelles et/ou complémentaires entraînant la modification du profil de tolérance.