

xx février 2008

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

Six décès par infection après traitement par MABCAMPATH® (alemtuzumab) suite à un traitement d'induction par fludarabine + rituximab chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique de type B (LLC-B) au cours de l'étude clinique CALGB10101 (utilisation hors-AMM).

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires Bayer Schering Pharma AG et Genzyme Europe BV souhaitent vous informer de données de pharmacovigilance concernant MabCampath®.

Six cas de décès par infection ont été rapportés au cours de l'étude clinique CALGB10101¹, portant sur des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique de type B non préalablement traités, recevant MabCampath en consolidation après obtention d'une rémission par chimiothérapie associant fludarabine et rituximab :

Cinq infections fatales - méningite virale, méningite à *Listeria*, pneumonie à *Legionella*, infections à cytomégalovirus (CMV) et pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* - sont survenues chez des patients ayant présenté une réponse complète (RC) après traitement d'induction. Un cas fatal d'infection au virus Epstein-Barr associé à une affection lymphoproliférative a été rapporté chez un patient ayant partiellement répondu (RP) au traitement d'induction.*

MabCampath® est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé indiqué depuis décembre 2007 dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique de type B (LLC-B) chez lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Il n'est pas indiqué en consolidation après un traitement d'induction par une chimiothérapie associant fludarabine et rituximab. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé en traitement de consolidation en dehors d'un essai clinique.

La fludarabine, le rituximab et MabCampath® présentent tous trois des propriétés immunosuppressives. Les complications infectieuses fatales survenues au cours de l'essai CALGB10101 peuvent donc résulter d'une immunosuppression prolongée induite par l'administration successive de ces médicaments en l'absence de période de récupération suffisamment longue (intervalle de temps entre l'induction et la consolidation). Elles peuvent également être dues à d'autres facteurs propres à cet essai.

* NB : Par la suite, Bayer Schering Pharma et Genzyme ont également été informés d'un septième cas de décès d'origine non infectieuse pouvant être imputable à une réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte chez un patient ayant reçu des produits sanguins non irradiés.

¹ Lin TS, Donahue KA, Lucas MS, et al. Consolidation therapy with subcutaneous (SC) alemtuzumab results in severe infections toxicity in previously untreated CLL patients who achieve a complete response (CR) after fludarabine and rituximab (FR) induction therapy. Blood 2007;110:232a, abstract number 755.

Informations complémentaires :

Ces informations ont été présentées dans un abstract soumis lors de la réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH) de 2007 portant sur les 51 premiers patients ayant reçu l'alemtuzumab en consolidation après traitement d'induction par fludarabine et rituximab.

Dans cette étude, le schéma d'administration de la chimiothérapie d'induction était le suivant : administration intra-veineuse (IV) de 25 mg/m² de fludarabine de J1 à J5, associée au rituximab IV 50 mg/m² à J1, 325 mg/m² à J3 et 375 mg/m² à J5, pour le cycle 1, puis du cycle 2 à 6, 375 mg/m² IV à J1, tous les 28 jours pendant 6 cycles. Quatre mois environ après la dernière administration de fludarabine, les patients stables ou répondeurs au traitement recevaient une consolidation par alemtuzumab à dose croissante jusqu'à 30 mg par voie sous-cutanée (SC) les jours 1, 2 et 3 de la semaine 1, puis 30 mg trois fois par semaine pendant 6 semaines.

En raison de la toxicité observée chez les patients ayant une réponse complète, l'essai clinique a été amendé afin de restreindre le traitement de consolidation par MabCampath[®] aux patients présentant une réponse partielle (RP), avec surveillance accrue du risque infectieux et des autres toxicités.

Les auteurs de l'essai ont conclu que MabCampath[®] ne pouvait pas être utilisé en toute sécurité en phase de consolidation chez les patients en RC après chimiothérapie d'induction. D'autre part, ils ont considéré qu'il ne devait pas être utilisé en consolidation chez les patients en RP après traitement d'induction par fludarabine + rituximab en dehors d'un essai clinique en raison du risque de survenue d'infections graves, pouvant être mortelles.

L'utilisation de MabCampath[®] en consolidation dans la LLC fait l'objet de recherches actives. De plus, le protocole de l'étude CALGB10101 n'a pas permis d'évaluer la contribution relative de l'un des produits de ce schéma thérapeutique (y compris l'alemtuzumab). Fludarabine, rituximab, et MabCampath[®] ont tous des propriétés immunosuppressives connues ; ainsi les complications infectieuses survenues au cours de cet essai clinique peuvent être dues à une immunosuppression prolongée résultant de l'administration successive de ces médicaments sans période de récupération suffisamment longue. Le schéma d'administration du traitement d'induction et/ou la dose ou encore le calendrier d'administration des médicaments utilisés peuvent également avoir joué un rôle.

Le rapport bénéfice/risque de MabCampath[®] est inchangé lorsqu'il est utilisé dans le cadre de l'AMM pour le traitement de patients atteints de LLC-B et chez lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. Ces données de tolérance issues d'un essai hors AMM, ne justifient pas à ce jour de modifier l'information du produit.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (*coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du cahier complémentaire du dictionnaire VIDAL[®]*).

Pour toute question sur l'utilisation de MabCampath[®], notre conseiller scientifique se tient à votre disposition au numéro suivant : 03 20 20 88 66.

Nous vous prions de croire Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.

Isabelle CASTEL
Pharmacien Responsable

Dr. Azzedine BOUDJADJA
Directeur Médical