



## 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 789 ATUn a été validé entre Mars 2010 et Mai 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 première période de l'ATUc.

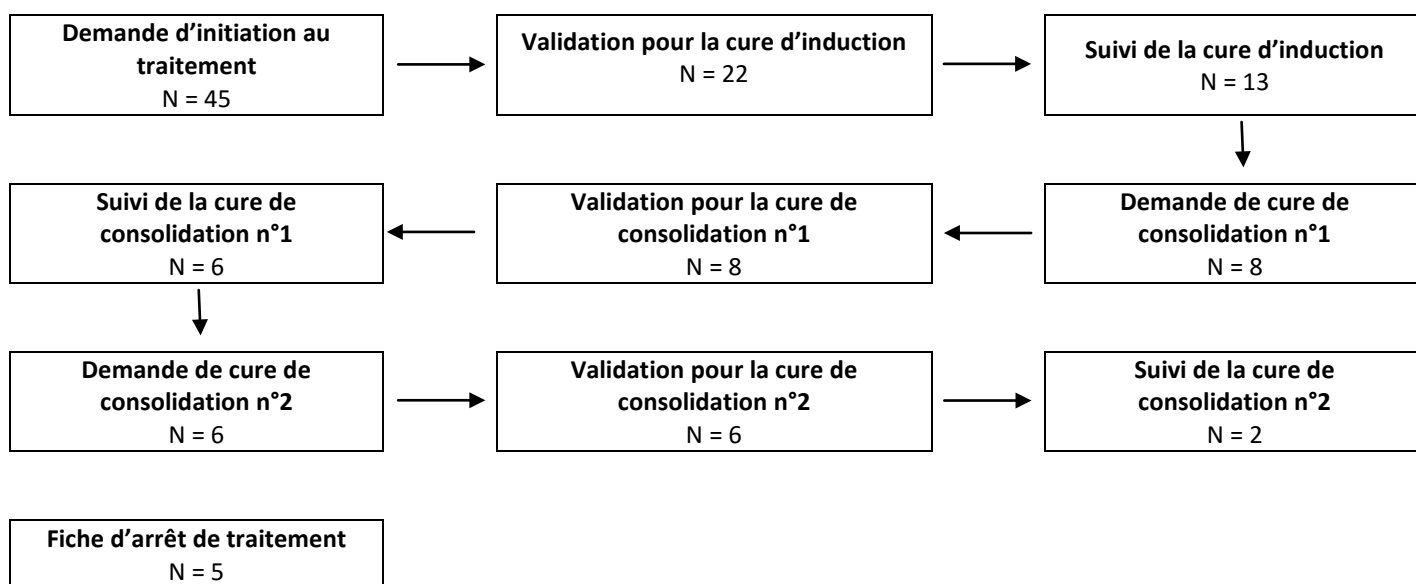
## 1- POPULATION DE PATIENTS

Un total de 4 centres a participé à l'ATUc au cours de cette période.

Parmi les 45 demandes d'initiation au traitement envoyées par les médecins pour l'ATUc, 22 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 reçues pour 8 patients sur 22 (36.4%). Des demandes pour la cure de consolidation n°2 ont été reçues pour 6 patients sur 22 (27.3%).

Figure 1 : Détail des fiches reçues



La région de France la plus représentée en nombre de patients validés était l'Ile-de-France (50%).

## 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 (68,2% versus 31,8%). L'âge moyen était de 60,6 ans ( $\pm 5,9$ ). La surface corporelle moyenne était de 1,8 m<sup>2</sup> ( $\pm 0,2$ ). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 22,4 jours ( $\pm 9,6$ ).

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

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie à l'initiation

Caractéristiques de la maladie (N= 22)		
Classification FAB	M1	5 (22.7%)
	M2	6 (27.3%)
	M3	0 (0%)
	M4	3 (13.6%)
	M5	5 (22.7%)
	M6	0 (0%)
	M7	0 (0%)
	Non classifiable	3 (13.6%)
Cytogénétique	Favorable	2 (9.1%)
	Intermédiaire	20 (90.9%)
	Défavorable	0 (0%)
	En cours	0 (0%)
Mutation FLT3-ITD+	Oui	4 (18.2%)
	Non	11 (50%)
	En cours	7 (31.8%)

Concernant la fonction hépatique, pour les 22 patients les valeurs d'ASAT et/ou ALAT, créatinine et bilirubine totale étaient sous la limite normale supérieure.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient : globules blancs = 4.6 G/L, blastes sanguins = 8.5%, plaquettes = 78 G/L and hémoglobine = 9.9 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour tous les patients. Les valeurs médianes étaient 66% de blastes (N=22; 28 – 94) et 93% de CD33 (N=21; 20 – 99).

### 2.3. Données de suivi

- **Après la cure d'induction**

Treize fiches de suivi de la cure d'induction ont été reçues, une sans bilan biologique.

Pour ces patients, le délai moyen entre la validation du patient dans l'ATUc et la cure d'induction était d'1,2 jours ( $\pm 1,6$ ).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=12): ALAT = 30,5 IU/L, ASAT = 40,5 IU/L, créatinine = 55,5  $\mu$ mol/L et bilirubine totale = 4,5  $\mu$ mol/L.

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=12): globules blancs = 4,4 G/L, blastes sanguins = 0%, plaquettes = 171,5 G/L et hémoglobine = 10,4 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour 10 patients. La valeur médiane était de 1,5% de blastes (0 – 43).

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

Six 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 49,3 jours ( $\pm 7,1$ ).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=6): ALAT = 26,5 IU/L, ASAT = 34,5 IU/L, créatinine = 54,5  $\mu\text{mol/L}$  et bilirubine totale = 4,0  $\mu\text{mol/L}$ .

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=6): globules blancs = 4,8 G/L, blastes sanguins = 0%, plaquettes = 151,0 G/L et hémoglobine = 10,7 g/dL.

Un myélogramme a été réalisé pour 4 patients. La valeur médiane était de 0,5% de blastes (0 – 2).

Les 6 patients avaient un score ECOG de 0.

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

Deux 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 86 jours ( $\pm 17$ ).

Les valeurs biologiques médianes de la fonction hépatique étaient de (N=2): ALAT = 24,5 IU/L, ASAT = 23 IU/L, créatinine = 75,5  $\mu\text{mol/L}$  et bilirubine totale = 8,0  $\mu\text{mol/L}$ .

Les valeurs médianes des autres paramètres biologiques étaient (N=2): globules blancs = 4,2 G/L, blastes sanguins = 0%, plaquettes = 57,3 G/L et hémoglobine = 11,5 g/dL.

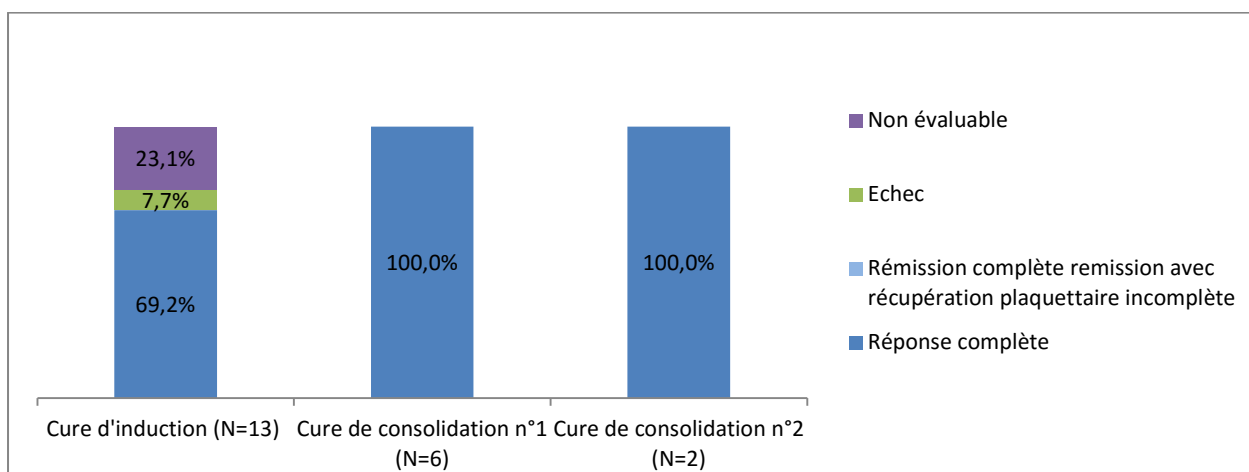
Un myélogramme a été réalisé pour 2 patients. La valeur médiane était de 1% de blastes (0 – 2).

Les 2 patients avaient un score ECOG de 0.

## 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 première période de l'ATUc, 12 cas de pharmacovigilance (54,5% des 22 patients validés) concernant le traitement (Mylotarg® associé à la daunorubicine et cytarabine) ont été rapportés.

Tableau 2 : 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*
12 / 6	5 / 1	2 / 0

\*considérés reliés au Mylotarg®

Parmi ces cas, 6 rapportent des événements indésirables reliés au Mylotarg®. Cinq cas rapportent des événements indésirables graves, dont seulement un est considéré comme relié au Mylotarg®.

Deux cas de décès ont été rapportés au cours de la première période ; aucun n'était relié au Mylotarg®:

- Une femme de 54 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 hémorragie cérébrale conduisant à son décès. Le décès est survenu 20 jours après que la patiente ait reçu Mylotarg. La cause suspectée du décès était une hémorragie cérébrale sur une thrombopénie réfractaire. La thrombopénie n'était pas la cause du décès. Aucun traitement n'a été reçu pour l'événement. Le médecin a évalué l'événement comme non relié au gemtuzumab ozogamicin.
- Un homme de 69 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 est décédé des suites de la progression de sa maladie. Le décès est survenu plus d'un mois après que le patient ait reçu Mylotarg. La causalité au traitement n'a pas été évaluée par le notificateur. Le Laboratoire considère que le décès du patient dû à la progression de la leucémie aiguë myéloïde n'est pas relié au gemtuzumab ozogamicin.

Tableau 3 : Détail des événements indésirables par SOC et PT

System Organ Class (SOC)	Grave		Non grave		Total
	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>1</b>		<b>3</b>		<b>4</b>
Anémie			2		2
Thrombopénie	1		1		2
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>1</b>				<b>1</b>
Progression de la maladie	1				1
<b>Investigations</b>	<b>1</b>		<b>11</b>	<b>1</b>	<b>13</b>
Alanine aminotransférase augmentée			1		1
Aspartate aminotransférase augmentée			2		2
Bilirubinémie augmentée			1		1
Hémoglobine diminuée			4		4
Numération plaquettaire diminuée		1	3		4
Globules blancs augmentés				1	1
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	<b>1</b>				<b>1</b>
Leucémie myéloïde aiguë	1				1
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>1</b>				<b>1</b>
Hémorragie cérébrale	1				1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		<b>1</b>			<b>1</b>

Défaillance rénale		1			1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Eruption cutanée toxique		1			1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>22</b>

## 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.