

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)
MYLOTARG
Résumé du rapport de synthèse n°2
(Période du 31 aout 2020 au 31 aout 2022)

1. Introduction.

MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) est un conjugué anticorps-médicament composé de l'anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67.6 ; immunoglobuline humanisée recombinante [Ig] G4, anticorps kappa produit par culture de cellules de mammifère dans des cellules NS0) lié de manière covalente à l'agent cytotoxique N-acétyl gamma calicheamicine.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (cf. résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur la base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>), MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo (à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)) naïfs de traitement.

MYLOTARG 5 mg est autorisé en Europe depuis le 18 avril 2018 et commercialisé en France depuis le 19 juillet 2018.

En France, dans le cadre de son AMM, MYLOTARG est réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en hématologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

En outre, MYLOTARG fait l'objet d'un PGR européen ne prévoyant aucune mesure supplémentaire de réduction des risques.

L'ANSM a élaboré, en concertation avec PFIZER, un cadre de prescription compassionnelle CPC (ex-RTU) visant à sécuriser via la mise en place d'un suivi l'utilisation de MYLOTARG dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de MYLOTARG (cf. argumentaire, annexe III).

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de MYLOTARG dans le cadre de ce CPC sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

2. Données recueillies

Ce rapport présente les données recueillies au cours de la période du 31 aout 2020 (date de la première inclusion dans le CPC) au 31 aout 2022 (date d'extraction des données). Les données seront présentées sur la période 2 en premier lieu, i.e. du 1er septembre 2021 au 31 aout 2022, puis sur la totalité de la période.

2.1 Période 2

a. Inclusions dans le CPC

Entre le 1er septembre 2021 et le 31 août 2022, 20 patients ont eu une première visite d'initiation dans l'objectif d'être traités par MYLOTARG dans le cadre du CPC. Ces patients ont été inclus dans 11 hôpitaux différents.

b. Caractéristiques démographique et clinique des patients

La médiane d'âge à l'inclusion dans le CPC était de 42.5 ans et 45.0 % étaient des hommes.

Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 36.4 mois après le diagnostic de LAM. La majorité des patients avaient un ECOG 0 (50.0%) ou 1 (40.0%). Plus de la moitié des patients (55.0%) avait une classification FAB-M1 ou FAB-M2. Près de la moitié des patients avait un risque pronostique favorable selon la classification ELN 2017 (47.4%).

La majorité des patients étaient en première rechute au moment de l'inclusion dans le CPC. Le délai moyen entre le diagnostic de LAM et la dernière rechute était de 47.1 mois. Les patients étaient inclus dans le CPC en moyenne 1.5 mois après la date de dernière rechute. Quatre patients ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients ayant effectué une visite d'initiation dans le cadre du CPC.

Tableau 1. Caractéristiques démographique et clinique à l'inclusion dans le CPC

	Patients inclus dans le CPC (N=20)
Genre	
n	20
Femme	11 (55.0%)
Homme	9 (45.0%)
Donnée manquante	0
Poids à l'inclusion (kg)	
n	19
Moyenne (ET)	69.4 (15.6)
Médiane	69.0
Q1 - Q3	55.0 - 82.0
Etendue	46.0 - 103.0
Donnée manquante	1
Age à l'inclusion(années)	
n	20
Moyenne (ET)	43.4 (14.9)
Médiane	42.5
Q1 - Q3	34.0 - 52.5
Etendue	16.0 - 69.0
Donnée manquante	0

Age au diagnostic (années)

n	19
Moyenne(ET)	41.8 (15.6)
Médiane	34.0
Q1 - Q3	32.0 - 53.0
Etendue	20.0 - 69.0
Donnée manquante	1

Nombre de mois entre le diagnostic et l'inclusion

n	19
Moyenne (ET)	36.4 (62.8)
Médiane	9.0
Q1 - Q3	2.7 - 52.4
Etendue	1.3 - 249.7
Donnée manquante	1

ECOG [a]

n	10
0	5 (50.0%)
1	4 (40.0%)
3	1 (10.0%)
Donnée manquante	10

[a] Uniquement pour les patients inclus dans l'ancienne version RTU du PUT ; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

Classification FAB

n	20
M1	5 (25.0%)
M2	6 (30.0%)
M4	5 (25.0%)
M5	2 (10.0%)
Inclassable	2 (10.0%)
Donnée manquante	0

Stratification du risque pronostique selon la classification ELN 2017

n	19
Favorable	9 (47.4%)
Intermédiaire	8 (42.1%)
Défavorable	1 (5.3%)
Analyse en cours	1 (5.3%)
Donnée manquante	1

LMA CD33 positif

n	20
Non	1 (5.0%)
Oui	19 (95.0%)
Donnée manquante	0

LMA FLT3 positif

n	9
Non	9 (100%)

Donnée manquante	11
Statut en rechute ou réfractaire	
n	20
Rechute	15 (75.0%)
Réfractaire	5 (25.0%)
Donnée manquante	0
Nombre de rechutes (Parmi les 15 patients concernés)	
n	14
1	12 (85.7%)
2	1 (7.1%)
3	1 (7.1%)
Donnée manquante	1
Nombre de mois entre le diagnostic et la dernière rechute (Parmi les 15 patients concernés)	
n	14
Moyenne (ET)	47.1 (69.6)
Médiane	10.5
Q1 - Q3	9.0 - 73.8
Etendue	1.9 - 249.4
Donnée manquante	1
Nombre de mois entre la dernière rechute et l'inclusion (Parmi les 15 patients concernés)	
n	14
Moyenne (ET)	1.5 (3.5)
Médiane	0.3
Q1 - Q3	0.2 - 0.7
Etendue	0.0 - 13.4
Donnée manquante	1
GCSH avant l'initiation de MYLOTARG	
n	20
Non	16 (80.0%)
Oui	4 (20.0%)
Donnée manquante	0
Type de greffe (Parmi les 4 patients concernés)	
n	4
Allogreffe	4 (100.0%)
Donnée manquante	0
Nombre de mois entre la transplantation et l'inclusion (Parmi les 4 patients concernés)	
n	4
Moyenne (ET)	30.5 (48.2)
Médiane	7.4
Q1 - Q3	5.1 - 56.0
Etendue	4.6 - 102.7
Donnée manquante	0

c. Suivi des patients

Au 31 aout 2022, parmi les 20 patients ayant été inclus dans le CPC, seulement 4 (20%) avaient une fiche d'induction complétée. Selon les données saisies dans les fiches d'induction, 4 patients ont reçu MYLOTARG en association avec du Cytarabine, à la dose de 3mg/m² au jour 1, 4 et 7 pendant la phase d'induction.

Sur ces 4 patients, 1 avait une fiche de consolidation complétée et 1 avait un suivi à long terme avec deux fiches de suivi complétées à 3 et 6 mois.

La population avec un suivi souffre donc de 80% de données manquantes ce qui limite fortement sa représentativité. Aucune interprétation sur l'efficacité en vie réelle du MYLOTARG n'est donc possible à date.

Le tableau 2 présente les données d'efficacité en vie réelle du traitement. Un patient a eu une rémission complète, 2 patients une rémission partielle et 1 patient qui est décédé.

Tableau 2. Taux de rémission global

	Patients inclus dans le CPC et avec un suivi (N=4)
Meilleure réponse globale	
n	4
Rémission complète sans maladie résiduelle	1 (25.0%)
Rémission partielle	2 (50.0%)
Décès	1 (25.0%)
Donnée manquante	0
Première visite avec la meilleure réponse globale	
n	4
Induction	4 (100.0%)
Donnée manquante	0
Taux de rémission global	
n	4
Rémission complète	1 (25.0%)
Pas de rémission complète	3 (75.0%)
95% IC (Rémission complète)	[0.6% ; 80.6%]
Donnée manquante	0
Décès	
n	4
Aucun décès signalé	3 (75.0%)
Patient décédé	1 (25.0%)
Donnée manquante	0
Visite avec décès signalé (Parmi l'unique patient concerné)	
n	1
Induction	1 (100.0%)

Donnée manquante

0

2.2. Période totale

a. Inclusions dans le CPC

Entre le 31 août 2020 et le 31 août 2022, 26 patients ont eu une première visite d'initiation dans l'objectif d'être traités par MYLOTARG dans le cadre du CPC. Ces patients ont été inclus dans 12 hôpitaux différents, pour une moitié dans des CHU et pour l'autre dans des CLCC.

b. Caractéristiques démographique et clinique des patients

La médiane d'âge à l'inclusion dans le CPC était de 44.5 ans et 46.2 % étaient des hommes.

Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 30.1 mois après le diagnostic de LAM. La majorité des patients avaient un ECOG 0 (43.8%) ou 1 (50.0%). La moitié des patients avait une classification FAB-M1 ou FAB-M2. La moitié des patients avait un risque pronostique favorable selon la classification ELN 2017.

La majorité des patients étaient en première rechute au moment de l'inclusion dans le CPC. Le délai moyen entre le diagnostic de LAM et la dernière rechute était de 35.9 mois. Les patients étaient inclus dans le CPC en moyenne 2.1 mois après la date de dernière rechute. Quatre patients ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le tableau 3 présente les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients ayant effectué une visite d'initiation dans le cadre du CPC.

Tableau 3. Caractéristiques démographique et clinique à l'inclusion dans le CPC

	Patients inclus dans le CPC (N=26)
Genre	
n	26
Femme	14 (53.8%)
Homme	12 (46.2%)
Donnée manquante	0
Poids à l'inclusion (kg)	
n	25
Moyenne (ET)	72.6 (16.4)
Médiane	70.0
Q1 – Q3	61.0 – 85.0
Etendue	46.0 – 108.0
Donnée manquante	1
Age à l'inclusion(années)	
n	26
Moyenne (ET)	45.8 (14.5)

	Patients inclus dans le CPC (N=26)
Médiane	44.5
Q1 – Q3	35.0 – 57.0
Etendue	16.0 – 69.0
Donnée manquante	0
Age au diagnostic(années)	
n	25
Moyenne (ET)	44.4 (15.0)
Médiane	44.0
Q1 – Q3	33.0 – 56.0
Etendue	20.0 – 69.0
Donnée manquante	1
Nombre de mois entre le diagnostic et l'inclusion	
n	25
Moyenne (ET)	30.1 (55.6)
Médiane	9.0
Q1 – Q3	4.2 – 13.4
Etendue	1.3 – 249.7
Donnée manquante	1
ECOG [a]	
n	16
0	7 (43.8%)
1	8 (50.0%)
3	1 (6.3%)
Donnée manquante	10
[a] Uniquement pour les patients inclus dans l'ancienne version RTU du PUT ; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques	
Classification FAB	
n	26
M1	8 (30.8%)
M2	7 (26.9%)
M4	6 (23.1%)
M5	3 (11.5%)
Inclassable	2 (7.7%)
Donnée manquante	0
Stratification du risque pronostique selon la classification ELN 2017	
n	25
Favorable	13 (52.0%)
Intermédiaire	10 (40.0%)
Défavorable	1 (4.0%)
Analyse en cours	1 (4.0%)
Donnée manquante	1
LAM CD33 positif	
n	26
Non	1 (3.8%)
Oui	25 (96.2%)
Donnée manquante	0
LAM FLT3 positif	

n	9
Non	9 (100%)
Donnée manquante	17
Statut en rechute ou réfractaire	
n	26
Rechute	21 (80.8%)
Réfractaire	5 (19.2%)
Donnée manquante	0
Nombre de rechutes (Parmi les 21 patients concernés)	
n	20
1	18 (90.0%)
2	1 (5.0%)
3	1 (5.0%)
Donnée manquante	1
Nombre de mois entre le diagnostic et la dernière rechute (Parmi les 21 patients concernés)	
n	20
Moyenne (ET)	35.9 (60.3)
Médiane	10.2
Q1 – Q3	8.4 – 27.7
Etendue	1.9 – 249.4
Donnée manquante	1
Nombre de mois entre la dernière rechute et l'inclusion (Parmi les 21 patients concernés)	
n	21
Moyenne(ET)	2.1 (4.1)
Médiane	0.4
Q1 – Q3	0.2 – 2.5
Etendue	0.0 – 17.5
Donnée manquante	0
GCSH avant l'initiation de MYLOTARG	
n	26
Non	22 (84.6%)
Oui	4 (15.4%)
Donnée manquante	0
Type de greffe (Parmi les 4 patients concernés)	
n	4
Allogreffe	4 (100%)
Donnée manquante	0
Nombre de mois entre la transplantation et l'inclusion (Parmi les 4 patients concernés)	
n	4
Moyenne (ET)	30.5 (48.2)
Médiane	7.4
Q1 - Q3	5.1 - 56.0
Etendue	4.6 - 102.7
Donnée manquante	0

c. Suivi des patients

Au 31 aout 2022, parmi les 26 patients ayant été inclus dans le CPC, seulement 5 (19%) avaient une fiche d'induction complétée. Selon les données saisies dans les fiches d'induction, 5 patients ont reçu MYLOTARG en association avec du Cytarabin, à la dose de 3mg/m² au jour 1, 4 et 7 pendant la phase d'induction.

Sur ces 5 patients, 1 avait une fiche de consolidation complétée et 2 (dont le patient ayant une fiche de consolidation) avait un suivi à long terme avec deux fiches de suivi complétées à 3 et 6 mois et 6 et 12 mois respectivement.

La population avec un suivi souffre donc de 81% de données manquantes ce qui limite fortement sa représentativité. Aucune interprétation sur l'efficacité en vie réelle du MYLOTARG n'est donc possible à date.

Le tableau 4 présente les données d'efficacité en vie réelle du traitement. Deux patients ont eu une rémission complète, 3 patients une rémission partielle dont 1 patient qui est décédé.

Tableau 4. Taux de rémission global

	Patients inclus dans le CPC et avec un suivi (N=5)
Meilleure réponse globale	
n	5
Rémission complète sans maladie résiduelle	1 (20.0%)
Rémission complète	1 (20.0%)
Rémission partielle	2 (40.0%)
Décès	1 (20.0%)
Donnée manquante	0
Première visite avec la meilleure réponse globale	
n	5
Induction	5 (100.0%)
Donnée manquante	0
Taux de rémission global	
n	5
Rémission complète	2 (40.0%)
Pas de rémission complète	3 (60.0%)
95% IC (Rémission complète)	[5.3% ; 85.3%]
Donnée manquante	0
Décès	
n	5
Aucun décès signalé	4 (80.0%)
Patient décédé	1 (20.0%)
Donnée manquante	0
Visite avec décès signalé (Parmi l'unique patient concerné)	
n	1
Induction	1 (100%)
Donnée manquante	0

3. Données nationales de Pharmacovigilance

Durant la période couverte par ce rapport, 5 effets indésirables ont été rapportés chez 5 patients traités par gemtuzumab ozogamicine dans le cadre du CPC. Parmi ces 5 effets indésirables, 3 présentaient un critère de gravité.

Sur l'ensemble de ces 5 événements, aucune SOC n'est surreprésentée.

Les effets indésirables observés avec le gemtuzumab ozogamicine dans le cadre de ce CPC sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : nombre d'effets indésirables classé selon leur SOC sur la période du rapport.

SOC MedDRA	PT MedDRA	Els Sérieux		Els Non-sérieux		Total Els	
		listé	non listé	listé	non listé	listé	Non listé
Infections et infestations	Infection	1	1	0	0	1	1
	Sous total	1	1	0	0	1	1
Troubles hépatobiliaires	Hépatite fulminante	0	1	0	0	0	1
	Sous total	0	1	0	0	0	1
Investigations	augmentation des enzymes hépatiques	0	0	1	0	1	0
	Sous total	0	0	1	0	1	0
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	Progression tumorale	0	0	1	0	1	0
	Sous total	0	0	1	0	1	0

Trois (3) cas de décès ont été rapportés au cours de cette période. Pour 2 cas, les patients sont décédés d'une infection. Pour l'un le rapport de causalité n'a pas été rapporté et pour l'autre l'implication du gemtuzumab ozogamicine n'a pas été écarté. Concernant le troisième cas : un patient est décédé d'une hépatite fulminante à 69 ans, le rapport de causalité avec le gemtuzumab ozogamicine n'a pas été rapporté.

4. Conclusion

Les données recueillies dans le cadre du CPC entre le 31 août 2020 et le 31 août 2022 ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du MYLOTARG dans cette indication. L'évaluation de l'efficacité en vie réelle du MYLOTARG est cependant fortement limitée par le manque de données de suivi à date.