

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), la solution concentrée contient 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67,6 ; anticorps immunoglobuline [Ig] G4 kappa humanisé recombinant produit par culture de cellule de mammifère dans les cellules NS0) qui est lié par covalence à l'agent cytotoxique N-acétyl-gamma-calichéamicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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 promyélocyttaire (LAP), naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

MYLOTARG doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux et dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles.

MYLOTARG ne doit être utilisé que chez les patients pouvant recevoir une chimiothérapie d'induction intensive.

Une prémedication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'acétaminophène (ou paracétamol) est recommandée 1 heure avant l'administration du traitement afin de favoriser l'amélioration des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'antihyperuricémiques ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie, doivent être prises (voir rubrique 4.4).

### Posologie

#### *Induction*

La dose recommandée de MYLOTARG est de 3 mg/m<sup>2</sup>/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) administrée en perfusion de 2 heures aux Jours 1, 4 et 7 en association avec de la DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion de 30 minutes du Jour 1 au Jour 3, et de l'AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion continue du Jour 1 au Jour 7.

Si une deuxième induction est nécessaire, MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction. Seules la DNR et l'AraC doivent être administrées au cours du deuxième cycle d'induction, selon le schéma posologique recommandé suivant : DNR 35 mg/m<sup>2</sup>/jour les Jours 1 et 2, et AraC 1 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures, du Jour 1 au Jour 3.

#### *Consolidation*

Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction, définie comme la présence de moins de 5 % de cellules blastiques dans une moelle normocellulaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) supérieure à  $1,0 \times 10^9$  cellules/l avec une numération plaquettaire dans le sang périphérique supérieure ou égale à  $100 \times 10^9/l$  en l'absence de transfusion, jusqu'à 2 cycles de consolidation de DNR par voie intraveineuse (60 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 jour [premier cycle] ou 2 jours [deuxième cycle]) en association avec de l'AraC par voie intraveineuse (1 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures, en perfusion de 2 heures du Jour 1 au Jour 4) avec MYLOTARG par voie intraveineuse (3 mg/m<sup>2</sup>/dose en perfusion de 2 heures jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 5 mg le Jour 1) sont recommandés.

**Tableau 1. Schémas posologiques pour MYLOTARG en association avec la chimiothérapie**

Cycle de traitement	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine
Induction <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) aux Jours 1, 4 et 7	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 3	200 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 7
Deuxième traitement d'induction (si nécessaire)	MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction.	35 mg/m <sup>2</sup> /jour les Jours 1 et 2	1 g/m <sup>2</sup> toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 3
Cycle de consolidation 1 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour au Jour 1	1 g/m <sup>2</sup> /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4
Cycle de consolidation 2 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 2	1 g/m <sup>2</sup> /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4

<sup>a.</sup> Voir tableau 3 et tableau 4 pour toute information relative aux adaptations posologiques.

<sup>b.</sup> Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction.

## Adaptations posologiques et modifications du programme de traitement

### *Modification du programme de traitement en cas d'hyperleucocytose*

Chez les patients atteints de LAM hyperleucocyttaire (numération des leucocytes  $\geq 30\,000/\text{mm}^3$ ), une cytoréduction est recommandée soit via une leucaphérèse, une hydroxyurée orale ou l'administration d'AraC avec ou sans hydroxyurée afin de réduire le nombre de globules blancs (GB) périphériques 48 heures avant l'administration de MYLOTARG.

Si l'AraC est utilisée dans le cadre d'une leucoréduction avec ou sans hydroxyurée chez des patients atteints de LAM hyperleucocyttaire *de novo*, naïfs de traitement et recevant MYLOTARG en polythérapie, il convient d'appliquer le programme de traitement modifié suivant (tableau 2) :

**Tableau 2. Modification du programme de traitement en vue de traiter une hyperleucocytose avec la cytarabine**

Cycle de traitement	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine	hydroxyurée
Induction <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 3, 6 et 9	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 3 au Jour 5	200 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 7	Jour 1 (conformément aux pratiques médicales en vigueur)

Se reporter au tableau 1 pour consulter les recommandations posologiques s'appliquant au cycle de consolidation

<sup>a</sup> Voir tableau 3 et tableau 4 pour toute information supplémentaire relative aux adaptations posologiques.

### *Adaptation posologique en cas de survenue d'effets indésirables*

Une adaptation posologique de MYLOTARG est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles (voir rubrique 4.4). La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter d'interrompre l'administration de la dose ou d'arrêter définitivement le traitement par MYLOTARG (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les tableaux 3 et 4 présentent les recommandations en matière d'adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques et non hématologiques, respectivement.

**Tableau 3. Adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques**

Toxicités hématologiques	Adaptations posologiques
Thrombopénie persistante (Numération plaquetttaire $< 100\,000/\text{mm}^3$ à la date planifiée de début du cycle de consolidation)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retarder le début du cycle de consolidation.</li><li>• En cas de récupération d'une numération plaquetttaire <math>\geq 100\,000/\text{mm}^3</math> dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de consolidation : instaurer un traitement de consolidation (comme indiqué dans le tableau 1).</li><li>• En cas de récupération d'une numération plaquetttaire <math>&lt; 100\,000/\text{mm}^3</math> et <math>\geq 50\,000/\text{mm}^3</math> dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de consolidation : MYLOTARG ne doit pas être réinstauré et le traitement de consolidation ne doit comprendre que la DNR et l'AraC.</li><li>• Si la récupération de la numération plaquetttaire reste <math>&lt; 50\,000/\text{mm}^3</math> pendant plus de 14 jours, le traitement de</li></ul>

Toxicités hématologiques	Adaptations posologiques
	consolidation doit être réévalué et une PMO doit être effectuée en vue de réévaluer l'état du patient.
Neutropénie persistante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si la numération des neutrophiles ne remonte pas au-delà de <math>500/\text{mm}^3</math> dans les 14 jours suivant la date planifiée de début du cycle de consolidation (14 jours après la récupération hématologique suivant le premier cycle), interrompre MYLOTARG (ne pas administrer MYLOTARG lors des cycles de consolidation).</li> </ul>

Abréviations : LAM = leucémie aiguë myéloïde ; AraC = cytarabine ; PMO = ponction de moelle osseuse ; DNR = daunorubicine.

**Tableau 4. Adaptations posologiques en cas de toxicités non hématologiques**

Toxicités non hématologiques	Adaptations posologiques
MVO/SOS	Interrompre MYLOTARG (voir rubrique 4.4).
Taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$ et taux d'ASAT et/ou d'ALAT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit rétabli à $\leq 2 \times \text{LSN}$ et que le taux d'ASAT et d'ALAT soit rétabli à $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ avant chaque dose. Envisager de ne pas administrer la dose prévue si elle doit être reportée de plus de 2 jours entre les perfusions consécutives.
Réactions liées à la perfusion	Interrompre la perfusion et instaurer une prise en charge médicale appropriée en fonction de la sévérité des symptômes. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent complètement et que la perfusion puisse reprendre. Il convient d'envisager l'arrêt définitif du traitement en cas de réactions à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
Autres toxicités non hématologiques graves ou menaçant le pronostic vital	Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'au retour à une toxicité ne dépassant pas une toxicité légère. Envisager de ne pas administrer la dose prévue si elle doit être reportée de plus de 2 jours entre les perfusions consécutives.

Abbreviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; SOS = syndrome d'obstruction sinusoïdale ; LSN = limite supérieure de la normale ; MVO = maladie veino-occlusive.

### Populations particulières

#### *Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale  $\leq 2 \times$  limite supérieure de la normale (LSN) et des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)/d'alanine aminotransférase (ALAT)  $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ . Reporter le traitement par MYLOTARG jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit rétabli à  $\leq 2 \times \text{LSN}$  et que le taux d'ASAT et d'ALAT soit rétabli à  $\leq 2,5 \times \text{LSN}$  avant chaque dose (voir tableau 4, rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. MYLOTARG n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. MYLOTARG ne fait pas l'objet d'une clairance rénale, la pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est inconnue (voir rubrique 5.2).

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.2).

## *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les patients âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

## Mode d'administration

MYLOTARG doit être administré par voie intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant administration (voir rubrique 6.6). Une fois reconstituée à la concentration de 1 mg/ml, la quantité extractible du flacon est de 4,5 mg (4,5 ml). La solution reconstituée et diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures et sous étroite surveillance clinique, y compris la surveillance du rythme cardiaque, de la pression artérielle et de la température. MYLOTARG ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoïdale (MVO/SOS)

Des cas d'hépatotoxicité, y compris d'issue fatale, ainsi que des cas d'insuffisance hépatique fatale et de MVO/SOS ont parfois été rapportés chez des patients traités par MYLOTARG (voir rubrique 4.8).

Sur la base d'une analyse des facteurs de risque potentiels, les patients adultes ayant reçu MYLOTARG en monothérapie, avant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), et les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère présentent un risque accru de développement d'une MVO (voir rubrique 4.8).

En raison du risque de MVO/SOS, les signes et symptômes de MVO/SOS doivent être étroitement surveillés ; ceux-ci peuvent inclure des élévations de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline, qui doivent être surveillées avant chaque administration de MYLOTARG, une hépatomégalie (pouvant s'avérer douloureuse), une prise de poids rapide et une ascite. La surveillance exclusive de la bilirubine totale ne permet pas d'identifier tous les patients à risque de MVO/SOS. Il est recommandé que tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique fasse l'objet d'une surveillance fréquente des tests de la fonction hépatique et de survenue de tout signe ou symptôme clinique d'hépatotoxicité. Concernant les patients devant bénéficier d'une GCSH, une surveillance étroite des tests de la fonction hépatique est recommandée au cours de la période post-GCSH, selon le cas. Aucune relation définitive n'a été détectée entre la MVO et le moment de la GCSH par rapport aux doses plus élevées de MYLOTARG en monothérapie. Cependant, un intervalle de 2 mois entre la dernière dose de MYLOTARG et la GCSH était recommandé au cours de l'étude ALFA-0701.

La prise en charge des signes ou symptômes de toxicité hépatique peut nécessiter une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une

MVO/SOS, le traitement par MYLOTARG doit être interrompu et les patients doivent être traités conformément aux pratiques médicales en vigueur.

#### Réactions liées à la perfusion (y compris anaphylaxie)

Au cours des études cliniques, des réactions liées à la perfusion, y compris anaphylaxie, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Des cas de réactions fatales liées à la perfusion ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation. Les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion peuvent inclure de la fièvre et des frissons, et moins fréquemment une hypotension, une tachycardie et des symptômes respiratoires, pouvant survenir dans les 24 heures suivant l'administration. La perfusion de MYLOTARG doit être effectuée sous étroite surveillance clinique, y compris la surveillance du pouls, de la pression artérielle et de la température. Une prémedication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'acétaminophène (ou paracétamol) est recommandée 1 heure avant l'administration de MYLOTARG (voir rubrique 4.2). La perfusion doit être immédiatement interrompue chez les patients présentant des signes de réactions sévères, notamment une dyspnée, un bronchospasme ou une hypotension cliniquement significative. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent complètement. L'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes d'anaphylaxie, y compris des symptômes respiratoires sévères ou une hypotension cliniquement significative (voir rubrique 4.2).

#### Myélosuppression

Au cours des études cliniques, une neutropénie, une thrombopénie, une anémie, une leucopénie, une neutropénie fébrile, une lymphopénie et une pancytopenie, dont certaines menaçant le pronostic vital ou fatales, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les complications associées à la neutropénie et à la thrombopénie peuvent inclure, respectivement, des infections et des effets de saignement/hémorragiques. Des infections et des effets de saignement/hémorragiques ont été rapportés, dont certains menaçant le pronostic vital ou fataux.

Une numération sanguine complète doit être réalisée avant chaque administration de MYLOTARG. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection, de saignement/hémorragie ou d'autres effets de myélosuppression. Une prise en charge clinique habituelle ainsi que des tests biologiques de surveillance sont indiqués pendant et après le traitement.

La prise en charge de patients présentant une infection sévère, des saignements/hémorragies, ou d'autres effets de la myélosuppression, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie persistante, peut nécessiter un report du traitement ou un arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2).

#### Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Au cours des études cliniques, un SLT a été rapporté (voir rubrique 4.8). Des cas fataux de SLT aggravé par une insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après la mise sur le marché. Chez les patients atteints de LAM hyperleucocyttaire, une leucoréduction doit être envisagée par hydroxyurée ou via une leucaphérèse afin de restaurer le nombre de GB périphériques à un taux inférieur à 30 000/mm<sup>3</sup> avant l'administration de MYLOTARG, en vue de réduire le risque d'induction d'un SLT (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SLT et être pris en charge conformément aux pratiques médicales en vigueur. Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'antihyperuricémiques (par ex., allopurinol) ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie (par ex., rasburicase), doivent être prises.

## LAM associée à un profil de risque cytogénétique défavorable

L'efficacité de MYLOTARG a été démontrée chez les patients atteints de LAM présentant un profil de risque cytogénétique favorable ou intermédiaire avec une incertitude concernant l'ampleur de l'efficacité chez les patients présentant un profil cytogénétique défavorable (voir rubrique 5.1). Pour les patients traités par MYLOTARG en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour une LAM *de novo* nouvellement diagnostiquée, il conviendra de déterminer, lorsque les résultats des tests cytogénétiques seront disponibles, si les bénéfices potentiels de la poursuite du traitement par MYLOTARG l'emportent sur les risques encourus par le patient (voir rubrique 5.1).

## Contraception

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer, ou les partenaires de femmes en âge de procréer qu'ils devront utiliser deux méthodes de contraception efficace au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 7 mois (pour les femmes) ou 4 mois (pour les hommes) après l'administration de la dernière dose (voir rubrique 4.6).

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament peut être préparé ultérieurement en vue de l'administration avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2 et 6.6) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec MYLOTARG. Se reporter à la rubrique 5.2 pour consulter les données disponibles provenant des études *in vitro*.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par MYLOTARG.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer ou les partenaires des femmes en âge de procréer qu'ils devront utiliser 2 méthodes de contraception efficaces au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 7 mois (pour les femmes) et 4 mois (pour les hommes) après l'administration de la dernière dose.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

MYLOTARG ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le foetus. Les femmes enceintes, ou les patientes débutant une grossesse au cours du traitement par gemtuzumab ozogamicine, ou les patients de sexe masculin recevant le traitement et dont la partenaire est enceinte, doivent être informés du risque potentiel pour le foetus.

## Allaitement

Il n'existe aucune information concernant la présence de gemtuzumab ozogamicine ou de ses métabolites dans le lait maternel, sur les effets sur l'enfant allaité, ou sur les effets sur la production de lait. En raison de l'éventuelle survenue d'effets indésirables chez les enfants allaités, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par MYLOTARG et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dose finale (voir rubrique 5.3).

## Fertilité

Aucune information concernant la fertilité chez les patients n'est disponible. D'après les études non cliniques, le traitement par le gemtuzumab ozogamicine peut entraîner une altération de la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3). Avant de débuter le traitement, les hommes et les femmes doivent se renseigner au sujet de la préservation de la fertilité.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

MYLOTARG a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du fait qu'une fatigue, des sensations vertigineuses et des céphalées peuvent survenir au cours du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de MYLOTARG repose sur les données provenant de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde issues de l'étude ALFA-0701 portant sur la polythérapie, d'études en monothérapie et de l'expérience post-commercialisation. Au cours de l'étude portant sur la polythérapie, les données de sécurité comprenant les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) sélectionnés, considérés comme étant les plus importants pour comprendre le profil de sécurité de MYLOTARG incluaient les hémorragies de tous grades, les MVO de tous grades ainsi que les infections sévères. Tous ces EIAT ont été définis comme des effets indésirables médicamenteux. En raison de cette collecte de données limitée, des données de laboratoire provenant de l'étude portant sur la polythérapie sont incluses dans le tableau 5. Des informations concernant les effets indésirables, issues d'études en monothérapie et de l'expérience post-commercialisation, sont également présentées dans le tableau 6 afin de caractériser complètement les effets indésirables.

Au cours de l'étude ALFA-0701 portant sur la polythérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont été les suivants : hépatotoxicité, y compris MVO/SOS (3,8 %), hémorragie (9,9 %), infection sévère (41,2 %) et syndrome de lyse tumorale (1,5 %). Au cours des études en monothérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont également inclus : réactions liées à la perfusion (2,5 %), thrombopénie (21,7 %) et neutropénie (34,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) survenus au cours de l'étude portant sur la polythérapie ont été les suivants : hémorragie et infection. Au cours des études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) ont inclus : fièvre, nausées, infection, frissons, hémorragie, vomissements, thrombopénie, fatigue, céphalées, stomatite, diarrhée, douleurs abdominales et neutropénie.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours de l'étude portant sur la polythérapie ont été les suivants : thrombopénie, MVO, hémorragie et infection. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours des études en monothérapie ont été les suivants : infection, hémorragie, défaillance multiviscérale et MVO.

## Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 5. Effets indésirables sélectionnés\*\* chez les patients ayant reçu MYLOTARG au cours d'une étude portant sur la polythérapie (ALFA-0701)**

Classe de systèmes d'organes <i>Fréquence</i> Terme préférentiel	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine (N = 131)		daunorubicine + cytarabine (N = 137)	
	Tous grades %	Grade 3/4 %	Tous grades %	Grade 3/4 %
<b>Infections et infestations</b>				
<i>Très fréquent</i>				
Infection <sup>a</sup>	77,9	76,3	77,4	74,4
<b>Affections vasculaires</b>				
<i>Très fréquent</i>				
Hémorragie <sup>b</sup>	90,1	20,6	78,1	8,8
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
<i>Fréquent</i>				
Maladie veino-occlusive hépatique <sup>c</sup>	4,6	2,3	1,5	1,5
<b>Investigations***</b>				
<i>Très fréquent</i>				
Hémoglobine diminuée	100	86,2	100	89,7
Plaquettes diminuées	100	100	100	100
Globules blancs diminués	100	100	99,3	99,3
Numération (absolue) des lymphocytes diminuée	98,5	90,7	97,8	89,6
Neutrophiles diminués	97,7	96,1	98,5	97,0
Hyperglycémie	92,0	19,2	91,1	17,8
Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée	89,2	14,0	73,9	9,0
Temps de prothrombine augmenté	84,8	3,3	89,1	0
Temps de céphaline activée allongé	80,0	6,4	57,5	5,5
Phosphatase alcaline augmentée	79,7	13,3	68,9	5,3
Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée	78,3	10,9	81,3	15,7
Bilirubine sanguine augmentée	51,6	7,1	50,8	3,8
Hyperuricémie	32,5	2,6	28,5	0

Abréviations : N = nombre de patients :

\* Y compris d'issue fatale.

\*\* Seules les données de sécurité sélectionnées ont été recueillies dans le cadre de cette étude portant sur la LAM nouvellement diagnostiquée.

\*\*\* La fréquence est basée sur des valeurs biologiques (grade selon le NCI CTCAE v4.03).

a. Le terme « infection » englobe : septicémie et bactériémie (53,4 %), infection fongique (15,3 %), infection des voies aériennes inférieures (5,3 %), infection bactérienne (9,2 %), infection gastro-intestinale (8,4 %), infection cutanée (2,3 %) et autres infections (28,4 %).

b. Le terme « hémorragie » englobe : hémorragie du système nerveux central (3,1 %), hémorragie gastro-intestinale haute (33,6 %), hémorragie gastro-intestinale basse (17,6 %), hémorragie sous-cutanée (60,3 %), autre hémorragie (64,9 %) et épistaxis (62,6 %).

c. Le terme « maladie veino-occlusive hépatique » englobe les TP rapportés suivants : maladie veino-occlusive et maladie veino-occlusive hépatique\*.

**Tableau 6. Effets indésirables chez les patients ayant reçu MYLOTARG au cours d'études en monothérapie\*\*\* et après la mise sur le marché**

Classe de systèmes d'organes	Tous grades	Grade 3/4
Fréquence	%	%
Terme préférentiel		
<b>Infections et infestations</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Infection <sup>a</sup>	68,2	32,8
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Neutropénie fébrile	19,1	11,6
Thrombopénie <sup>b</sup>	48,4	48,0
Neutropénie <sup>c</sup>	30,3	29,2
Anémie <sup>d</sup>	27,1	24,2
Leucopénie <sup>e</sup>	26,7	26,7
<i>Fréquent</i>		
Pancytopenie <sup>f</sup>	5,0	4,3
Lymphopénie <sup>g</sup>	3,6	3,2
<b>Affections du système immunitaire</b>		
<i>Fréquent</i>		
Réaction liée à la perfusion <sup>h</sup>	7,6	3,6
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Hyperglycémie <sup>i</sup>	11,2	6,9
Appétit diminué	27,1	6,1
<i>Fréquent</i>		
Syndrome de lyse tumorale <sup>**</sup>	2,5	1,8
<b>Affections du système nerveux</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Maux de tête	38,3	12,3
<b>Affections cardiaques</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Tachycardie <sup>j</sup>	13,0	4,3
<b>Affections vasculaires</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Hémorragie <sup>*k</sup>	67,1	23,8
Hypotension <sup>l</sup>	20,2	14,8
Hypertension <sup>m</sup>	17,3	10,5
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Dyspnée <sup>n</sup>	27,4	12,6
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Pneumonie interstitielle <sup>*</sup>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Vomissements	60,6	33,6
Diarrhée	33,9	14,8
Douleurs abdominales <sup>o</sup>	33,2	7,2
Nausées	71,1	39,3
Stomatite <sup>p</sup>	36,1	12,3
Constipation	25,3	5,0
<i>Fréquent</i>		
Ascite	2,9	0,4
Dyspepsie	8,7	1,1
Œsophagite	1,8	0,7
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Colite neutropénique <sup>*</sup>		

Classe de systèmes d'organes	Tous grades	Grade 3/4
Fréquence	%	%
<b>Terme préférentiel</b>		
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Transaminases augmentées <sup>q</sup>	24,5	18,8
Hyperbilirubinémie <sup>r</sup>	13,0	10,5
<i>Fréquent</i>		
Maladie veino-occlusive hépatique <sup>*s</sup>	2,9	1,1
Hépatomégalie	2,5	0,7
Ictère	2,2	1,1
Fonction hépatique anormale <sup>t</sup>	2,5	1,4
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1,8	0,7
<i>Peu fréquent</i>		
Insuffisance hépatique <sup>*#</sup>	0,4	0,4
Syndrome de Budd-Chiari <sup>#</sup>	0,4	0,4
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Rash <sup>u</sup>	19,9	5,8
<i>Fréquent</i>		
Érythème <sup>v</sup>	9,4	2,2
Prurit	5,4	0,4
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
<i>Fréquence indéterminée</i>		
Cystite hémorragique <sup>*</sup>		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Fièvre <sup>w</sup>	82,7	52,3
Œdème <sup>x</sup>	21,3	3,2
Fatigue <sup>y</sup>	41,2	11,2
Frissons	67,9	17,3
<i>Fréquent</i>		
Défaillance multiviscérale <sup>*</sup>	2,2	1,8
<b>Investigations</b>		
<i>Très fréquent</i>		
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	16,6	7,2
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	8,7	6,1

\* Y compris d'issue fatale.

\*\* Y compris effets indésirables d'issue fatale rapportés après la mise sur le marché.

\*\*\* MYLOTARG dans le traitement de la LAM en rechute (9 mg/m<sup>2</sup>).

#Cas singuliers.

Abréviation : TP = terme préférentiel.

a. Le terme « infection » englobe : septicémie et bactériémie (25,6 %), infection fongique (10,5 %), infection des voies aériennes inférieures (13,0 %), infection des voies aériennes supérieures (4,3 %), infection bactérienne (3,6 %), infection virale (24,2 %), infection gastro-intestinale (3,3 %), infection cutanée (7,9 %) et autres infections (19,5 %). Après la mise sur le marché (fréquence indéterminée), des infections pulmonaires fongiques, y compris mycose pulmonaire et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*<sup>\*</sup>; et des infections bactériennes, y compris infection à *Stenotrophomonas*, ont également été rapportées.

b. Le terme « thrombopénie » englobe les TP rapportés suivants : numération plaquettaire diminuée et thrombopénie<sup>\*</sup>.

c. Le terme « neutropénie » englobe les TP rapportés suivants : neutropénie, granulocytopénie et neutrophiles diminués.

d. Le terme « anémie » englobe les TP rapportés suivants : anémie et hémoglobine diminuée.

e. Le terme « leucopénie » englobe les TP rapportés suivants : leucopénie et globules blancs diminués.

f. Le terme « pancytopenie » englobe les TP rapportés suivants : pancytopenie et insuffisance médullaire.

g. Le terme « lymphopénie » englobe les TP rapportés suivants : lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

h. Le terme « réaction liée à la perfusion » englobe les TP rapportés suivants : réaction liée à la perfusion, urticaire, hypersensibilité, bronchospasme, hypersensibilité médicamenteuse et urticaire au site d'injection<sup>#</sup>.

i. Le terme « hyperglycémie » englobe les TP rapportés suivants : hyperglycémie et glucose sanguin augmenté<sup>#</sup>.

j. Le terme « tachycardie » englobe les TP rapportés suivants : tachycardie, tachycardie sinusale, fréquence cardiaque augmentée<sup>#</sup> et tachycardie supraventriculaire<sup>#</sup>.

- k. Le terme « hémorragie » englobe : hémorragie du système nerveux central (5,1 %), hémorragie gastro-intestinale haute (21,3 %), hémorragie gastro-intestinale basse (15,2 %), hémorragie sous-cutanée (28,5 %), autre hémorragie (32,9 %) et épistaxis (28,5 %).
- <sup>1</sup> Le terme « hypotension » englobe les TP rapportés suivants : hypotension et pression artérielle diminuée.
- m. Le terme « hypertension » englobe les TP rapportés suivants : hypertension et pression artérielle augmentée.
- n. Le terme « dyspnée » englobe les TP rapportés suivants : dyspnée et dyspnée d'effort.
- o. Le terme « douleurs abdominales » englobe les TP rapportés suivants : douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale et sensibilité abdominale.
- p. Le terme « stomatite » englobe les TP rapportés suivants : inflammation des muqueuses, douleur oropharyngée, stomatite, ulcération buccale, douleur buccale, bulles de la muqueuse buccale, stomatite aphthée, ulcération de la langue, glossodynie, érythème de la muqueuse buccale, glossite<sup>#</sup> et bulles oropharyngées<sup>#</sup>.
- q. Le terme « transaminases augmentées » englobe les TP rapportés suivants : transaminases augmentées, lésion hépatocellulaire, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et augmentation des enzymes hépatiques.
- r. Le terme « hyperbilirubinémie » englobe les TP rapportés suivants : bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.
- s. Le terme « maladie veino-occlusive hépatique » englobe les TP rapportés suivants : maladie veino-occlusive et maladie veino-occlusive hépatique<sup>\*#</sup>.
- t. Le terme « fonction hépatique anormale » englobe les TP rapportés suivants : tests hépatiques anormaux et fonction hépatique anormale.
- u. Le terme « rash » englobe les TP rapportés suivants : rash, dermatite<sup>#</sup>, dermatite allergique<sup>#</sup>, dermite bulleuse, dermatite de contact, dermatite exfoliatrice<sup>#</sup>, éruption d'origine médicamenteuse, prurit allergique<sup>#</sup> et rash érythémateux<sup>#</sup>, rash maculeux<sup>#</sup>, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux<sup>#</sup>.
- v. Le terme « érythème » englobe les TP rapportés suivants : érythème au site du cathéter, érythème et érythème du site de perfusion<sup>#</sup>.
- w. Le terme « fièvre » englobe les TP rapportés suivants : fièvre, température augmentée et hyperthermie.
- x. Le terme « œdème » englobe les TP rapportés suivants : œdème, œdème de la face, œdème périphérique, gonflement du visage, œdème généralisé et œdème périorbitaire.
- y. Le terme « fatigue » englobe les TP rapportés suivants : fatigue, asthénie, léthargie et malaise.

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Hépatotoxicité, y compris MVO hépatique/SOS*

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie, des MVO et des anomalies biologiques hépatiques ont été rapportées. Une caractérisation supplémentaire des effets indésirables de l'hépatotoxicité est fournie grâce aux études portant sur la monothérapie.

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie (N = 131), une MVO a été rapportée chez 6 (4,6 %) patients pendant ou après le traitement, 2 (1,5 %) de ces effets se sont avérés mortels (voir tableau 5). Cinq (3,8 %) de ces effets de MVO sont survenus dans les 28 jours suivant l'administration de gemtuzumab ozogamicine. Un événement de MVO est survenu plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de gemtuzumab ozogamicine ; l'un de ces événements est survenu quelques jours après l'instauration d'un régime de conditionnement pour une GCSH. Le délai médian de survenue d'une MVO après l'administration de la dernière dose de gemtuzumab ozogamicine a été de 9 jours (intervalle : 2 – 298 jours). Une MVO a également été rapportée chez 2 patients ayant reçu MYLOTARG comme traitement de suivi après la rechute d'une LAM après chimiothérapie dans le groupe témoin de l'étude portant sur la polythérapie. Ces deux patients ont présenté une MVO plus de 28 jours après la dernière dose du traitement de gemtuzumab ozogamicine. L'un de ces patients a présenté une MVO 25 jours après une GCSH.

Sur la base d'une analyse des facteurs de risque potentiels, chez les patients adultes ayant reçu MYLOTARG en monothérapie, les patients ayant bénéficié d'une GCSH avant l'exposition au gemtuzumab ozogamicine étaient 2,6 fois plus susceptibles (IC à 95 % : 1,448 ; 4,769) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH avant le traitement par gemtuzumab ozogamicine ; les patients ayant bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine étaient 2,9 fois plus susceptibles (IC à 95 % : 1,502 ; 5,636) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine ; et les patients ayant présenté une insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion étaient 8,7 fois plus susceptibles (IC 95 % : 1,879 ; 39,862) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute hépatotoxicité, selon les recommandations mentionnées à la rubrique 4.4. La prise en charge des signes ou symptômes de toxicité hépatique peut nécessiter une interruption ou l'arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubrique 4.2).

#### *Myélosuppression*

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie menée chez des patients naïfs de traitement atteints de LAM *de novo* et recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie, des diminutions du nombre de leucocytes, neutrophiles et plaquettes de grade 3/4 ont été observées chez 131 (100 %), 124 (96,1 %), et 131 (100 %) patients, respectivement.

Au cours de la phase d'induction, 109 patients (83,2 %) et 99 patients (75,6 %) ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup>, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup> ont été de 34 et 35 jours, respectivement. Au cours de la 1<sup>re</sup> phase de consolidation, 92 (94,8 %) et 71 (73,2 %) patients ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup>, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup> ont été de 32 et 35 jours, respectivement. Au cours de la 2<sup>e</sup> phase de consolidation, 80 (97,6 %) et 70 (85,4 %) patients ont présenté une récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup>, respectivement. Les délais médians jusqu'à récupération de la numération plaquettaire à 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup> ont été de 36,5 et 43 jours, respectivement.

Une thrombopénie avec numération plaquettaire < 50 000/mm<sup>3</sup> persistant 45 jours après le début du traitement chez les patients répondeurs (RC et récupération plaquettaire incomplète [RCp]) est survenue chez 22 (20,4 %) des patients. Le nombre de patients présentant une thrombopénie persistante est resté similaire d'un cycle de traitement à l'autre (8 [7,4 %] patients en phase d'induction, 8 [8,5 %] patients en 1<sup>re</sup> phase de consolidation et 10 [13,2 %] patients en 2<sup>e</sup> phase de consolidation).

Au cours de la phase d'induction, 121 (92,4 %) et 118 (90,1 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles documentée à une NAN de 500/mm<sup>3</sup> et 1 000/mm<sup>3</sup>, respectivement. Le délai médian jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm<sup>3</sup> et 1 000/mm<sup>3</sup> a été de 25 jours. Au cours de la 1<sup>re</sup> phase de consolidation du traitement, 94 (96,9 %) patients ont présenté une récupération de la numération des neutrophiles à 500/mm<sup>3</sup>, et 91 (94 %) patients ont présenté une récupération de la numération des neutrophiles à 1 000/mm<sup>3</sup>. Les délais médians jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm<sup>3</sup> et 1 000/mm<sup>3</sup> ont été de 21 et 25 jours, respectivement. Au cours de la 2<sup>e</sup> phase de consolidation du traitement, 80 (97,6 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles à un taux de 500/mm<sup>3</sup>, et 79 (96,3 %) patients ont présenté une récupération des neutrophiles à un taux de 1 000/mm<sup>3</sup>. Les délais médians jusqu'à récupération des neutrophiles à une NAN de 500/mm<sup>3</sup> et 1 000/mm<sup>3</sup> ont été de 22 et 27 jours, respectivement.

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie, menée chez des patients atteints de LAM *de novo* recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie (N = 131), 102 (77,9 %) patients ont présenté des infections sévères (de grade  $\geq 3$ ), toutes causes confondues. Un décès lié au traitement dû à un choc septique a été rapporté chez 1 (0,8 %) patient. Une infection sévère d'issue fatale a été rapportée chez 2 (1,53 %) patients du groupe MYLOTARG et chez 4 (2,92 %) patients du groupe témoin.

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie (N = 131), des effets de saignement/hémorragiques de tous grades et de grade 3/4 ont été rapportés chez 118 (90,1 %) et 27 (20,6 %) patients, respectivement. Les effets de saignement/hémorragiques de grade 3 les plus fréquents étaient hématémèse (3,1 %), l'hémoptysie (3,1 %) et l'hématurie (2,3 %). Des effets de saignement/hémorragiques de grade 4 ont été rapportés chez 4 (3,1 %) patients (hémorragie gastro-intestinale, hémorragie et hémorragie alvéolaire pulmonaire [2 patients]). Des effets de saignement/hémorragiques d'issue fatale ont été rapportés chez 3 (2,3 %) patients (hématome cérébral, hématome intracrânien et hématome sous-dural).

La prise en charge de patients présentant une infection sévère, des saignements/hémorragies, ou d'autres effets de la myélosuppression, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie persistante, peut nécessiter un report ou un arrêt définitif du traitement par MYLOTARG (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Immunogénicité*

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le gemtuzumab ozogamicine présente un potentiel immunogène.

Au cours des études cliniques portant sur le traitement par MYLOTARG chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire, l'immunogénicité de MYLOTARG a été évaluée à l'aide de 2 tests d'immuno-absorption enzymatique ELISA ( ).

Les patients inclus dans les essais de phase II n'ont pas développé d'anticorps anti-médicament (AAM) et seulement 2 patients inclus dans un essai de phase I ont développé des anticorps dirigés contre le complexe calichéamicine-agent de liaison, dont 1 présentait des concentrations plasmatiques de hP67.6 réduites. Dans l'ensemble, le taux d'incidence du développement d'AAM après le traitement par MYLOTARG a été < 1 % dans les 4 études cliniques portant sur les données relatives aux AAM. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée au sujet de la présence d'anticorps et de l'impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité en raison du nombre limité de patients présentant des AAM positifs.

La détection des AAM dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. L'incidence de la positivité des anticorps au cours d'un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'analyse, les concentrations en gemtuzumab ozogamicine circulant, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le gemtuzumab ozogamicine et l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

#### Population pédiatrique

##### *LAM non traitée antérieurement*

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les enfants et adolescents atteints de LAM non traitée antérieurement âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Au cours de l'étude AAML0531 de phase III, pédiatrique, randomisée et terminée (voir rubrique 5.1) visant à évaluer l'administration du gemtuzumab ozogamicine en association avec un traitement de première intention intensif chez 1 063 enfants nouvellement diagnostiqués (93,7 % des patients < 18 ans) et de jeunes adultes (6,3 % des patients) atteints de LAM *de novo* âgés de 0 à 29 ans, le profil de sécurité s'est avéré similaire à celui observé au cours des autres études portant sur l'administration du gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie intensive chez des patients adultes atteints de LAM *de novo*. Cependant, la dose optimale de gemtuzumab ozogamicine pour les patients pédiatriques n'a pas été établie, car pendant la deuxième période d'intensification de l'étude AAML0531 après la deuxième dose de gemtuzumab ozogamicine, une plus grande proportion de patients du groupe gemtuzumab ozogamicine a présenté un allongement du délai jusqu'à récupération des neutrophiles (> 59 jours) en comparaison avec le bras comparateur (21,0 % *versus* 11,5 %), et davantage de patients sont décédés au cours de la rémission (5,5 % *versus* 2,8 %).

##### *LAM en rechute ou réfractaire*

La sécurité et l'efficacité de MYLOTARG chez les patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire n'ont pas été établies (voir rubriques 4.1 et 4.2).

Les résultats de sécurité observés au cours d'une revue de la littérature évaluant MYLOTARG chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1) sont présentés au tableau 7.

**Tableau 7. Résultats de sécurité issus d'une revue systématique de la littérature chez des patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire ayant reçu MYLOTARG**

	Monothérapie						Polythérapie <sup>a</sup>					
	MYLOTARG fractionné <sup>b</sup>			MYLOTARG non fractionné <sup>b</sup>			MYLOTARG fractionné <sup>b</sup>			MYLOTARG non fractionné <sup>b</sup>		
	Nombre d'études	N par étude (intervalles)	Tau x <sup>c</sup> (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalles)	Tau x (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalles)	Taux (%)	Nombre d'études	N par étude (intervalles)	Taux (%)
<b>MVO</b>	1	6	0	10	5 ; 30	6,8	2	3 ; 17	0	5	5 ; 84	4,4
<b>MVO après une GCSH</b>	Non rapporté			5	4 ; 14	19,1	2	3 ; 8	0	2	12 ; 28	14,7
<b>Décès<sup>d</sup></b>	1	6	0	4	6 ; 29	10,8	Non rapporté			3	5 ; 45	6,5
<b>Infection</b>	5 études ; N par étude (intervalle) 12 – 30 ; 28,4 %						4 études ; N par étude (intervalle) 12 – 84 ; 42,2 %					
<b>Myélosuppression<sup>e</sup></b>	Presque tous les patients (> 90 %) ont présenté une myélosuppression dans l'ensemble des études											

a : Lorsque MYLOTARG a été administré en polythérapie, la cytarabine faisait partie de la polythérapie étudiée dans 8 des 9 études.  
b : La posologie fractionnée fait référence à la dose de MYLOTARG de 3 mg/m<sup>2</sup> les Jours 1, 4 et 7. La posologie non fractionnée fait référence à MYLOTARG (dose totale variant de 1,8 mg/m<sup>2</sup> à 9 mg/m<sup>2</sup>) administré 2 fois au cours d'un cycle à au moins 14 jours d'intervalle.  
c : Les taux entre les études ont été estimés à l'aide d'une pondération à variance inverse avec effets fixes. Les proportions ont été transformées à l'aide de la transformation à double arc sinus de Freeman-Tukey avant de combiner les études, et le taux combiné estimé a été retrouvé à l'aide de la moyenne harmonique des tailles d'échantillon des études.  
d : Dans les 30 jours suivant la dernière dose de MYLOTARG.  
e : Lorsqu'elle a été analysée, la récupération médiane (définie comme un taux de 20 x 10<sup>9</sup>/l ou de 50 x 10<sup>9</sup>/l pour les plaquettes et de 0,5 x 10<sup>9</sup>/l pour les neutrophiles) a varié de 42 à 48 jours pour les plaquettes et de 30 à 37 jours pour les neutrophiles.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de MYLOTARG n'a été rapporté dans l'expérience clinique. Des doses uniques supérieures à 9 mg/m<sup>2</sup> n'ont pas été testées chez les adultes. La prise en charge d'un surdosage par MYLOTARG doit comprendre des mesures de soutien générales.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC05

#### Mécanisme d'action

Le gemtuzumab ozogamicine est un CAM dirigé contre le CD33. Le gemtuzumab est un anticorps de la classe des immunoglobulines de type G sous-type 4 (IgG4) humanisé qui reconnaît spécifiquement le CD33. La partie anticorps se lie spécifiquement à l'antigène CD33, protéine d'adhésion dépendante de l'acide sialique présente sur la surface des blastes leucémiques myéloïdes et sur les cellules immatures normales de la lignée myélo-monocytaire, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques normales. La petite molécule, la N-acétyl-gamma-calichéamicine, est un produit naturel semi-synthétique cytotoxique. La N-acétyl-gamma-calichéamicine est liée par covalence à

l'anticorps via un agent de liaison AcBut (acide 4-(4-acétylphénoxy)butanoïque). Les données non cliniques suggèrent que l'activité anticancéreuse du gemtuzumab ozogamicine est due à la liaison du CAM aux cellules cancéreuses exprimant le CD33, suivie par l'internalisation du complexe CAM-CD33, et par la libération intracellulaire du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide via le clivage hydrolytique de l'agent de liaison. L'activation du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide induit des ruptures des doubles brins d'ADN, induisant par la suite un arrêt du cycle cellulaire et une mort cellulaire apoptotique.

La saturation d'un pourcentage élevé de sites antigéniques CD33 est supposée être nécessaire pour l'administration maximale de calichéamicine aux cellules blastiques leucémiques. Plusieurs études en monothérapie ont permis de mesurer la saturation des CD33 après l'administration de MYLOTARG chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire. Dans toutes les études, une saturation en CD33 périphérique presque maximale a été observée après l'administration de MYLOTARG à tous les niveaux de dose de 2 mg/m<sup>2</sup> ou plus, ce qui suggère qu'une faible dose de gemtuzumab ozogamicine est suffisante pour lier tous les sites CD33 disponibles.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Étude ALFA-0701 portant sur des patients naïfs de traitement atteints d'une LAM de novo*

L'efficacité et la sécurité de MYLOTARG ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'ajout de MYLOTARG à un schéma standard de chimiothérapie d'induction comprenant l'association daunorubicine et cytarabine (DA) *versus* DA seule. Les patients éligibles avaient entre 50 et 70 ans et présentaient une LAM *de novo* non traitée auparavant (étude ALFA-0701). Les patients atteints de leucémie aiguë promyélocyttaire (LAP, LAM3) et les patients atteints de LAM provenant d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une LAM secondaire ont été exclus de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans événement (SSE). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les taux de RC et de RCp, la survie sans rechute (SSR), la survie globale (SG) et la sécurité de l'association DA avec ou sans MYLOTARG.

Au total, 271 patients ont été randomisés dans cette étude dont 135 pour recevoir un traitement d'induction de 3 + 7 DA plus 3 doses fractionnées de 3 mg/m<sup>2</sup> de MYLOTARG et 136 pour recevoir 3 + 7 DA seule (voir rubrique 4.2). Un deuxième cycle de traitement d'induction avec DA mais sans MYLOTARG, quel que soit le bras de randomisation, a été autorisé. Les patients de l'un ou l'autre bras n'ayant pas reçu le deuxième cycle de traitement d'induction et n'ayant pas obtenu de RC après l'induction pouvaient recevoir un traitement de sauvetage composé d'idarubicine, d'AraC et d'un facteur de croissance G-CSF.

Les patients présentant une RC ou une RCp ont reçu un traitement de consolidation via 2 cycles de traitement comprenant DNR et AraC avec ou sans MYLOTARG, en fonction de leur randomisation initiale. Les patients ayant connu une rémission étaient également éligibles à une greffe allogénique. Un intervalle d'au moins 2 mois a été recommandé entre l'administration de la dernière dose de MYLOTARG et la greffe.

Dans l'ensemble, l'âge médian des patients a été de 62 ans (intervalle : 50 à 70 ans) et la plupart des patients (87,8 %) ont présenté un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1 au moment de l'inclusion. Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement à l'exception du sexe. En effet, un pourcentage plus élevé d'hommes ont été inclus dans le groupe MYLOTARG (54,8 %) par rapport au groupe DA seule (44,1 %). Dans l'ensemble, 59,0 % et 65,3 % des patients ont présenté une maladie à risque intermédiaire/favorable documentée selon les classifications de risque du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'*European LeukaemiaNet* (ELN) 2010, respectivement. L'expression du CD33 sur les blastes de LAM par cytométrie en flux harmonisée à partir des résultats de laboratoire locaux a été déterminée

chez 194/271 patients (71,6 %) au total. Peu de patients (13,7 %) ont présenté une faible expression du CD33 (moins de 30 % des blastes).

L'essai a atteint son objectif principal visant à démontrer que l'ajout de MYLOTARG en doses fractionnées ( $3 \times 3 \text{ mg/m}^2$ ) à la chimiothérapie d'induction standard pour les patients naïfs de traitement atteints de LAM *de novo* a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSE. La SSE médiane a été de 17,3 mois (IC à 95 % : 13,4 ; 30,0) dans le bras MYLOTARG *versus* 9,5 mois (IC à 95 % : 8,1 ; 12,0) dans le bras DA seule ; rapport de risque (RR) 0,562 (IC à 95 % : 0,415 ; 0,762) ; valeur de  $p$  bilatérale = 0,0002 par test du log-rank. Les données d'efficacité issues de l'étude ALFA-0701 sont présentées dans le tableau 8 et la courbe de Kaplan-Meier de la SSE apparaît à la figure 1.

**Tableau 8. Résultats d'efficacité provenant de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)**

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
<b>Survie sans événement (par l'investigateur)</b>	<b>N = 135</b>	<b>N = 136</b>
Nombre d'événements, n (%)	73 (54,1)	102 (75,0)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	17,3 [13,4 ; 30,0]	9,5 [8,1 ; 12,0]
Probabilité de SSE à 2 ans [IC à 95 %] <sup>b</sup>	42,1 [32,9 ; 51,0]	18,2 [11,1 ; 26,7]
Probabilité de SSE à 3 ans [IC à 95 %] <sup>b</sup>	39,8 [30,2 ; 49,3]	13,6 [5,8 ; 24,8]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>c</sup>	0,562 [0,415 ; 0,762]	
Valeur de $p$ <sup>d</sup>	0,0002	
<b>Survie sans rechute (par l'investigateur)</b>	<b>N = 110</b>	<b>N = 100</b>
Nombre d'événements, n (%)	49 (44,5)	66 (66,0)
SSR médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	28,0 [16,3 ; NE]	11,4 [10,0 ; 14,4]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>c</sup>	0,526 [0,362 ; 0,764]	
Valeur de $p$ <sup>d</sup>	0,0006	
<b>Survie globale</b>	<b>N = 135</b>	<b>N = 136</b>
Nombre de décès, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	27,5 [21,4 ; 45,6]	21,8 [15,5 ; 27,4]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>c</sup>	0,807 [0,596 ; 1,093]	
Valeur de $p$ <sup>d</sup>	0,1646	
<b>Taux de réponse (par l'investigateur)</b>	<b>N = 135</b>	<b>N = 136</b>
Réponse globale en % [IC à 95 %] <sup>e</sup>	81,5 [73,89 ; 87,64]	73,5 [65,28 ; 80,72]
RC	70,4	69,9
RCp	11,1	3,7
Différence de risque [IC à 95 %] <sup>f</sup>	7,95 [-3,79 ; 19,85]	
Valeur de $p$ <sup>g</sup>	0,1457	

D'après la définition initiale de la SSE : dates de l'événement (échec de l'induction, rechute ou décès) déterminées par l'évaluation de l'investigateur.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

Abréviations : RC = rémission complète ; RCp = rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète ;

IC = intervalle de confiance ; SSE = survie sans événement ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ;

N = nombre ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; SSR = survie sans rechute.

a. Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.

b. Estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier. Probabilité (%) calculée via la méthode limite-produit ; IC calculé à partir de la transformation log-log de la probabilité de survie à l'aide d'une approximation normale et de la formule de Greenwood.

c. Basé sur selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.

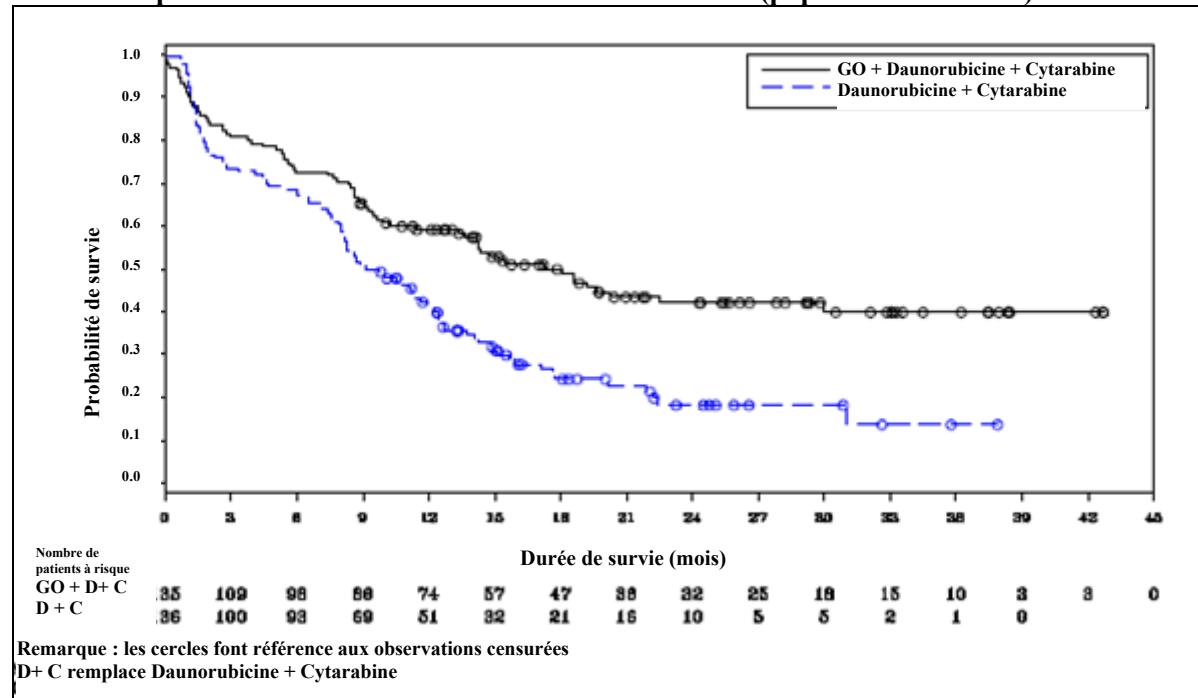
d. Valeur de  $p$  bilatérale estimée à partir du test du log-rank.

e. Réponse définie comme RC + RCp.

f. Différence de réponse globale ; IC basé sur la méthode de Santner et Snell.

g. Sur la base d'un test exact de Fisher.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement évaluée par l'investigateur à partir des données issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)**



Abréviations : C = cytarabine ; D = daunorubicine ; GO = gemtuzumab ozogamicine ; ITTm = intention de traiter modifiée.

*Utilisation dans le cadre d'une LAM associée à un profil cytogénétique à risque défavorable*

Dans les analyses de sous-groupes de l'ALFA-0701, l'ajout de MYLOTARG à la polychimiothérapie standard n'a pas amélioré la SSE dans le sous-groupe de patients présentant un profil de risque cytogénétique défavorable (RR 1,11 ; IC à 95 % : 0,63 ; 1,95).

Les SSE et SG analysés selon les classifications du risque cytogénétique et du risque cytogénétique/moléculaire sont présentés dans le tableau 9 et le tableau 10 ci-dessous.

**Tableau 9. Survie sans événement évaluée par l'investigateur en fonction des classifications du risque de LAM issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)**

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
<b>Profil cytogénétique (favorable/intermédiaire), N</b>	<b>94</b>	<b>95</b>
Nombre d'événements, n (%)	44 (46,8)	68 (71,6)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	22,5 [15,5 – NE]	11,6 [8,3 – 13,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,460 [0,313 – 0,676]	
Valeur de p <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Profil cytogénétique (défavorable), N</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
Nombre d'événements, n (%)	23 (85,2)	26 (86,7)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	4,5 [1,1 – 7,4]	2,8 [1,6 – 8,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	1,111 [0,633 – 1,949]	
Valeur de p <sup>c</sup>	0,7151	

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
<b>ELN (favorable/intermédiaire), N</b>	<b>86</b>	<b>91</b>
Nombre d'événements, n (%)	40 (46,5)	63 (69,2)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	22,5 [15,5 – NE]	12,2 [8,5 – 14,3]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,485 [0,325 – 0,724]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,0003	
<b>ELN (insuffisant/défavorable), N</b>	<b>37</b>	<b>36</b>
Nombre d'événements, n (%)	27 (73,0)	32 (88,9)
SSE médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	7,4 [3,7 – 14,3]	4,0 [1,7 – 8,6]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,720 [0,430 – 1,205]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,2091	

L'essai ALFA-0701 n'a pas été conçu pour évaluer prospectivement le bénéfice de MYLOTARG dans les sous-groupes ; les analyses sont présentées à des fins descriptives uniquement.

D'après la définition initiale de la SSE : dates de l'événement (échec de l'induction, rechute ou décès) déterminées par l'évaluation de l'investigateur.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

LAM = leucémie aiguë myéloïde ; IC = intervalle de confiance ; SSE = survie sans événement ; ELN = *European LeukaemiaNet* ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ; N = nombre ; NE = non estimable.

a. Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.

b. Basé sur selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.

c. Valeur de *p* bilatérale estimée à partir du test du log-rank.

**Tableau 10. Survie globale en fonction des classifications du risque de LAM à partir des données issues de l'étude ALFA-0701 (population en ITTm)**

	MYLOTARG + daunorubicine + cytarabine	daunorubicine + cytarabine
<b>Profil cytogénétique (favorable/intermédiaire), N</b>	<b>94</b>	<b>95</b>
Nombre de décès, n (%)	51 (54,3)	57 (60,0)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	38,6 [24,4 ; NE]	26,0 [18,9 ; 39,7]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,747 [0,511 ; 1,091]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,1288	
<b>Profil cytogénétique (défavorable), N</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
Nombre de décès, n (%)	24 (88,9)	24 (80,0)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	12,0 [4,2 ; 14,2]	13,5 [9,4 ; 27,3]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	1,553 [0,878 ; 2,748]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,1267	
<b>ELN (favorable/intermédiaire), N</b>	<b>86</b>	<b>91</b>
Nombre de décès, n (%)	44 (51,2)	53 (58,2)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	45,6 [25,5 ; NE]	26,9 [19,3 ; 46,5]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	0,730 [0,489 ; 1,089]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,1216	
<b>ELN (insuffisant/défavorable), N</b>	<b>37</b>	<b>36</b>
Nombre de décès, n (%)	31 (83,8)	29 (80,6)
SG médiane en mois [IC à 95 %] <sup>a</sup>	13,2 [7,0 ; 18,5]	13,5 [10,8 ; 19,8]
Rapport de risque [IC à 95 %] <sup>b</sup>	1,124 [0,677 ; 1,867]	
Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,6487	

L'essai ALFA-0701 n'a pas été conçu pour évaluer prospectivement le bénéfice de MYLOTARG dans les sous-groupes ; les analyses sont présentées à des fins descriptives uniquement.

La population en ITTm a inclus tous les patients ayant été randomisés, sauf en cas de retrait du consentement avant le début du traitement, et ayant été évalués en fonction du bras de randomisation initial.

LAM = leucémie aiguë myéloïde ; IC = intervalle de confiance ; ELN = *European LeukaemiaNet* ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre ; N = nombre ; NE = non estimable ; SG = survie globale

- a. Médiane estimée par la méthode de Kaplan-Meier ; IC basé sur la méthode de Brookmeyer-Crowley avec transformation log-log.
- b. Estimé selon le modèle à risques proportionnels de Cox *versus* daunorubicine + cytarabine.
- c. Valeur de *p* bilatérale estimée à partir du test du log-rank.

## Population pédiatrique

### *LAM non traitée antérieurement*

L'étude randomisée (COG AAML0531) visant à évaluer une chimiothérapie standard seule ou associée à MYLOTARG chez 1 063 enfants nouvellement diagnostiqués atteints de LAM (93,7 % des patients <18 ans) et des jeunes adultes ( 6,3% des patients) ;l'âge médian était de 8,9 ans (intervalle : 0 – 29 ans), les patients atteints de LAM *de novo* ont été randomisés pour recevoir soit 5 cycles de chimiothérapie standard seule, soit la même chimiothérapie associée à 2 doses de MYLOTARG (3 mg/m<sup>2</sup>/dose) administrée une fois au cours du 1<sup>er</sup> cycle d'induction et une fois au cours du 2<sup>e</sup> cycle d'intensification. L'étude a montré que l'ajout de MYLOTARG à la chimiothérapie intensive a permis d'améliorer la SSE (3 ans : 50,6 % *versus* 44,0 % ; RR 0,838 ; IC à 95 % : 0,706 ; 0,995 ; *p* = 0,0431) dans le cadre d'une LAM *de novo* en raison d'un risque de rechute réduit, avec une tendance à l'allongement de la SG dans le bras MYLOTARG qui n'a pas été statistiquement significative (3 ans : 72,4 % *versus* 67,6 % ; RR 0,904 ; IC à 95 % : 0,721 ; 1,133 ; *p* = 0,3799). Cependant, une toxicité accrue (mortalité toxique post-rémission) a également été observée chez les patients présentant une LAM à faible risque et susceptible d'être attribuée à la neutropénie prolongée survenue après la prise de gemtuzumab ozogamicine pendant le 2<sup>e</sup> cycle d'intensification (voir rubriques 4.2 et 4.8). Globalement, 29 (5,5%) patients dans le bras MYLOTARG et 15 (2,8%) patients dans le bras comparateur sont décédés pendant la rémission De ce fait, la dose optimale de gemtuzumab ozogamicine pour les patients pédiatriques n'a pas été établie (voir rubrique 4.2).

### *LAM en rechute ou réfractaire*

Une revue de la littérature a été effectué afin d'évaluer MYLOTARG chez des patients pédiatriques atteints de LAM en rechute ou réfractaire, qui incluait 454 patients recevant MYLOTARG en monothérapie (dose unique ou fractionnée) ou en polythérapie, d'après 16 articles publiés et l'étude américaine *Expanded Access* (voir rubrique 4.8). L'effectif médian des études était de 15 patients, avec un intervalle de 5 à 105 patients. L'âge minimum et maximum global variait de 0 à 22,3 ans, l'âge médian global étant de 8,7 ans au moment du traitement.

La plupart des études ont été menées dans un contexte d'usage compassionnel (70,6 %). MYLOTARG a été administré en monothérapie dans 47,1 % des cas, en polythérapie dans 23,5 % des cas et dans les deux contextes dans 29,4 % des études. La dose totale de MYLOTARG a varié de 1,8 mg/m<sup>2</sup> à 9 mg/m<sup>2</sup>. Lorsque MYLOTARG a été administré en polythérapie, un traitement à base de cytarabine a été utilisé dans 8 des 9 études. Dans 23,5 % des études, la majorité des patients a reçu des doses fractionnées (3 mg/m<sup>2</sup> au Jour 1, 4 et 7) de MYLOTARG, tandis que dans 35,3 % des études, des doses supérieures à 3 mg/m<sup>2</sup> ont été administrées. MYLOTARG a été administré comme traitement d'induction dans la plupart des études (82,4 %).

Avec MYLOTARG en monothérapie, le taux de réponse (RC/RCp/RCi ; moyenne pondérée dans l'ensemble des études) a été de 33,3 % avec une dose fractionnée (1 étude) et de 24,3 % avec une dose non fractionnée (9 études). Dans le contexte de la polythérapie, le taux de réponse a été de 49,0 % pour MYLOTARG non fractionné (3 études) et de 38,8 % pour MYLOTARG fractionné (2 études).

Des informations relatives à la sécurité concernant la myélosuppression, les infections, la MVO globale et la MVO après une GCSH, et le décès, qui sont des événements indésirables connus de MYLOTARG (voir rubrique 4.8 et tableau 7), ont été obtenues de publications.

Les limites de cette analyse comprennent la petite taille de l'échantillon de certaines études, l'hétérogénéité des études et le manque de données de contrôle dans ce contexte.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le gemtuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67.6) qui est lié par covalence à l'agent cytotoxique N-acétyl-gamma-calichéamicine. La pharmacocinétique (PK) du gemtuzumab ozogamicine est décrite via la mesure des caractéristiques PK de l'anticorps (hP67.6) ainsi que des dérivés de calichéamicine totaux et non conjugués. Étant donné que la portion hP67.6 fournit une sélectivité cible sur la molécule intacte et que les doses de gemtuzumab ozogamicine sont exprimées en milligrammes de protéine (hP67.6), les résultats de la concentration en hP67.6 sont indiqués en tant que mesures PK principales. Suite à la liaison du gemtuzumab ozogamicine à la cible, il est internalisé et la N-acétyl-calichéamicine est libérée par clivage hydrolytique. La détermination des paramètres PK pour la calichéamicine non conjuguée était limitée en raison des faibles taux de concentration systémique.

Aucune donnée PK clinique n'a été recueillie à l'aide du schéma fractionné. Cependant, les paramètres PK ont été simulés à l'aide du modèle PK de population. Bien que la dose totale du schéma posologique fractionné représente la moitié de celle du schéma posologique initial (9 contre 18 mg/m<sup>2</sup>), l'ASC totale prévue du hP67.6 au cours du traitement est de 25 % et la C<sub>max</sub> de 24 %, par rapport aux valeurs du schéma posologique initial de 9 mg/m<sup>2</sup> car la PK est non linéaire. Lorsque le gemtuzumab ozogamicine est administré à 3 mg/m<sup>2</sup> aux Jours 1, 4 et 7, la C<sub>max</sub> du hP67.6, devant apparaître à la fin de la perfusion, devrait être de 0,38 mg/l après l'administration de la première dose et devrait augmenter jusqu'à 0,63 mg/l après l'administration de la troisième dose.

### Distribution

*In vitro*, la liaison du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %. *In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Chez les patients, le volume total de distribution de l'anticorps hP67,6 (somme de V1 [10 l] et V2 [15 l]) a été estimé à environ 25 l.

### Biotransformation

La principale voie métabolique du gemtuzumab ozogamicine devrait être la libération hydrolytique du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide. Des études *in vitro* ont démontré que le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est fortement métabolisé, principalement par réduction non enzymatique de la fraction disulfure. L'activité (cytotoxicité) des métabolites résultants devrait être significativement atténuée. Chez les patients, les concentrations plasmatiques de calichéamicine non conjuguée étaient généralement faibles, avec une C<sub>max</sub> moyenne prévue de 1,5 ng/ml après l'administration de la troisième dose.

### Interactions avec d'autres médicaments

#### *Effet d'autres médicaments sur le gemtuzumab ozogamicine*

*In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est principalement métabolisé par réduction non enzymatique. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de gemtuzumab ozogamicine avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 (CYP) ou des enzymes métabolisant l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) altère l'exposition au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide.

D'après les analyses de pharmacocinétique (PK) de population, il n'est pas prévu que l'association de gemtuzumab ozogamicine avec l'hydroxyurée, la DNR et l'AraC entraîne des modifications cliniquement significatives de la PK du hP67,6 ou de la calichéamicine non conjuguée.

## *Effet du gemtuzumab ozogamicine sur d'autres médicaments*

### Effet sur les substrats du CYP

*In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide et le gemtuzumab ozogamicine présentaient un faible potentiel d'inhibition des activités du CYP1A2, du CYP2A6 (testé uniquement avec le gemtuzumab ozogamicine), du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6, et du CYP3A4/5 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide et le gemtuzumab ozogamicine présentaient un faible potentiel d'induction des activités du CYP1A2, du CYP2B6 et du CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

### Effet sur les substrats de l'UGT

*In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide présentait un faible potentiel d'inhibition des activités de l'UGT1A1, de l'UGT1A4, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9 et de l'UGT2B7 à des concentrations cliniquement pertinentes.

### Effet sur les substrats du transporteur de médicaments

*In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide présentait un faible potentiel d'inhibition des activités de la P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), de la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse (MRP) 2 et de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE)1 et de la MATE2K, du transporteur d'anions organiques (OAT)1 et de l'OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT)1 et OCT2 et du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

### Effet sur les agents chimiothérapeutiques co-administrés

D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, il n'est pas prévu que l'association de gemtuzumab ozogamicine avec la DNR et l'AraC entraîne des modifications cliniquement significatives de la PK de ces agents.

### Élimination

D'après les analyses PK de population, la clairance (CL) prévue du hP67,6 provenant du plasma était de 3 l/h immédiatement après la première dose et après de 0,3 l/h. La demi-vie plasmatique terminale ( $t_{1/2}$ ) pour le hP67,6 était estimée à approximativement 160 heures, chez un patient type à la dose recommandée (3 mg/m<sup>2</sup>) de MYLOTARG.

### Pharmacocinétique dans des groupes de sujets ou patients spécifiques

#### *Âge, origine ethnique et sexe*

D'après une analyse PK de population, il a été démontré que l'âge, l'origine ethnique et le sexe n'affectaient pas de façon significative la distribution du gemtuzumab ozogamicine.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude PK officielle sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

D'après une analyse PK de population, la clairance du gemtuzumab ozogamicine (anticorps hP67,6 et calichéamicine non conjuguée) ne devrait pas être affectée par le critère d'insuffisance hépatique légère, tel que défini par le *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG). L'analyse a inclus 405 patients dans les catégories suivantes de critère d'insuffisance

du NCI ODWG : légère (B1, n = 58 et B2, n = 19), modérée (C, n = 6), et fonction hépatique normale (n = 322) (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude PK officielle sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

D'après une analyse PK de population réalisée auprès de 406 patients, la clairance du gemtuzumab ozogamicine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $[Cl_{cr}]$  60 – 89 ml/min ; n = 149) ou une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr}$  30-59 ml/min ; n = 47), a été similaire à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale ( $Cl_{cr} \geq 90$  ml/min ; n = 209). Les propriétés PK du gemtuzumab ozogamicine n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Population pédiatrique*

Les résultats de la modélisation de la population ont montré que le comportement PK du gemtuzumab ozogamicine (anticorps hP67,6 et calichéamicine non conjuguée) est similaire entre les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de LAM après le schéma posologique de 9 mg/m<sup>2</sup>.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité en administration répétée

Les principales toxicités sont survenues dans le foie, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes, les paramètres hématologiques (diminution de la masse érythrocytaire et des leucocytes, principalement les lymphocytes), les reins, les yeux et les organes reproducteurs mâles et femelles. Les effets sur le foie, les reins et les organes reproducteurs mâles chez le rat et sur les tissus lymphoïdes chez le singe (environ 18 fois chez le rat et 36 fois chez le singe, l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup> sur la base de l'ASC<sub>168</sub>) n'ont pas été réversibles. Au cours de l'étude de 12 semaines, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs femelles et les yeux chez le singe (environ 193 et 322 fois, respectivement, l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup> sur la base de l'ASC<sub>168</sub>). La pertinence des résultats irréversibles observés chez les animaux pour l'Homme est incertaine. Aucun effet sur le système nerveux n'a été observé chez les animaux après l'administration de MYLOTARG. Des altérations du système nerveux ont été identifiées chez des rats avec d'autres conjugués anticorps à base de calichéamicine.

#### Génotoxicité

Le gemtuzumab ozogamicine s'est révélé clastogène. Ceci est cohérent avec l'induction connue d'une rupture de brins d'ADN par la calichéamicine et d'autres antibiotiques antitumoraux de la classe des ènediynes. Le N-acétyl-gamma-calichéamicine DMH (la cytotoxine libérée) s'est révélé mutagène et clastogène.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité formelle portant sur le gemtuzumab ozogamicine n'a été réalisée. Au cours d'études de toxicité, des rats ont développé des lésions prénéoplasiques (hyperplasie minime à légère des cellules ovaies) dans le foie à environ 54 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup> sur la base de l'ASC<sub>168</sub>. Aucune lésion prénéoplasique ou néoplasique n'a été observée chez les singes jusqu'à environ 115 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup> sur la base de l'ASC<sub>168</sub>. La pertinence de ces résultats observés chez les animaux pour l'Homme est incertaine.

## Toxicité sur la reproduction

Au cours d'une étude de fertilité menée chez le rat femelle, un nombre légèrement inférieur de corps jaunes et une augmentation de l'embryolétalité ont été observés en présence d'une toxicité maternelle (environ 9,7 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup> sur la base de l'ASC<sub>168</sub>). Au cours de l'étude de 12 semaines, des effets sur l'appareil reproducteur de singes femelles ont été observés (atrophie des ovaires, de l'oviducte, de l'utérus et du col de l'utérus, à environ 193 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>).

Au cours d'une étude de fertilité masculine, les effets sur la reproduction masculine ont inclus une baisse du nombre de spermatogonies et de spermatocytes, une baisse du nombre de spermatides testiculaires et de la quantité de sperme épидidymaire, une vacuolisation du noyau dans les spermatides et/ou l'apparition de cellules géantes. Des résultats supplémentaires ont inclus des effets sur les testicules, les épидidymes et les glandes mammaires ainsi que sur la fertilité. Lors d'un nouvel accouplement des rats mâles après une période sans traitement de 9 semaines, les effets sur le sperme et la fertilité ont été plus graves, mais une récupération partielle des taux de spermatogonies et de spermatocytes a pu être observée dans les testicules. Les effets sur les organes reproducteurs des rats mâles ont été partiellement réversibles ou non réversibles (voir rubrique 4.6). Des effets reproducteurs mâles (testicules, épидidymes, vésicules séminales) chez le singe ont été observés à environ 66 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose de 3 mg/m<sup>2</sup>.

Au cours d'une étude de toxicité embryo-fœtale, une diminution du poids corporel du fœtus, une incidence plus élevée de côtes ondulées chez le fœtus et une incidence plus faible d'ossification du squelette fœtal ont été observées. L'augmentation de l'embryolétalité ainsi que les anomalies morphologiques fœtales ont inclus des malformations digitales, l'absence de la crosse aortique, des anomalies au niveau des os longs des membres antérieurs, une déformation des omoplates, l'absence de centre vertébral et des sternèbres soudées. Une augmentation de l'embryolétalité a également été observée en présence d'une toxicité maternelle. La dose la plus faible avec effets embryo-fœtaux est corrélée à 9,7 fois l'exposition clinique humaine après la troisième dose humaine de 3 mg/m<sup>2</sup>, sur la base de l'ASC<sub>168</sub> (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Dextran 40  
Saccharose  
Chlorure de sodium  
Phosphate monosodique monohydraté  
Phosphate disodique anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

5 ans

#### Solution reconstituée et diluée

Conserver les solutions de MYLOTARG reconstituées et diluées à l'abri de la lumière. Les solutions

doivent être utilisées immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée.

Si le produit ne peut pas être utilisé immédiatement :

- Après reconstitution, le flacon d'origine peut être conservé jusqu'à 16 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou jusqu'à 3 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- La solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration au patient. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I, de couleur ambre, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une bague de sertissage avec capsule Flipp-off contenant 5 mg de gemtuzumab ozogamicine.  
Chaque boîte contient 1 flacon.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Utiliser une technique aseptique appropriée lors des procédures de reconstitution et de dilution. MYLOTARG est sensible à la lumière et doit être protégé des rayons ultraviolets au cours de la reconstitution, de la dilution et de l'administration du traitement.

##### Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) de MYLOTARG nécessaire.
- Avant de procéder à la reconstitution, patienter environ 5 minutes pour permettre au flacon d'atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). Reconstituer chaque flacon de 5 mg à l'aide de 5 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une solution à usage unique de 1 mg/ml de gemtuzumab ozogamicine.
- Remuer doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée en vue de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée peut contenir de petites particules blanches à blanc cassé, opaques à translucides et amorphes à d'aspect fibreux.
- MYLOTARG ne contient aucun conservateur bactériostatique.
- Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée dans le flacon d'origine, pendant 16 heures maximum, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), ou pendant 3 heures maximum à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

##### Dilution

- Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir le dosage approprié, en fonction de la surface corporelle du patient. Prélever cette quantité du flacon à l'aide d'une seringue. Les flacons de MYLOTARG contiennent 5 mg de médicament, sans surremplissage.

Une fois reconstituée à la concentration de 1 mg/ml comme indiqué, la quantité extractible du flacon est de 4,5 mg (4,5 ml). À conserver à l'abri de la lumière. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.

- Les doses doivent être mélangées en vue d'obtenir une concentration comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml, conformément aux instructions suivantes :
  - Les doses inférieures à 3,9 mg doivent être préparées en vue de l'administration à l'aide d'une seringue. Ajouter la solution reconstituée de MYLOTARG dans une seringue avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), jusqu'à l'obtention d'une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
  - Les doses supérieures ou égales à 3,9 mg doivent être diluées dans une seringue ou une poche IV dans un volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en vue d'obtenir une concentration finale comprise entre 0,075 mg/ml et 0,234 mg/ml. À conserver à l'abri de la lumière.
- Retourner doucement le récipient pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer.
- Suite à la dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la solution de MYLOTARG doit être perfusée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 18 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et jusqu'à 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C). La durée autorisée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) comprend le temps requis pour la préparation de la solution diluée, l'équilibrage, si nécessaire, et l'administration au patient. La durée maximale entre la préparation de la solution diluée et son administration ne doit pas dépasser 24 heures. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.
- Il est recommandé d'utiliser un récipient pour perfusion constitué de polychlorure de vinyle (PVC) avec DEHP, d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) ou de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène).

#### Administration

- Il est nécessaire de procéder à une filtration de la solution diluée. Un filtre à base de polyéthersulfone (PES) en ligne, à faible liaison aux protéines de 0,2 micron, doit être utilisé pour la perfusion de MYLOTARG.
- L'administration des doses par seringue doit être effectuée via des lignes de perfusion de petit diamètre (micrométrique) avec un filtre à base de polyéthersulfone (PES) en ligne, à faible liaison aux protéines de 0,2 micron.
- Pendant la perfusion, la poche à perfusion ou les seringues doivent être conservées à l'abri de la lumière à l'aide d'une couverture occultante (bloquant les rayons ultraviolets). Il n'est pas nécessaire de conserver la tubulure de perfusion à l'abri de la lumière.
- Perfuser la solution diluée pendant 2 heures. La perfusion doit être terminée avant la fin de la durée de conservation autorisée de 6 heures de la solution diluée à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C).
- L'utilisation de tubulures de perfusion constituées de PVC (avec ou sans DEHP), de polyuréthane ou de polyéthylène est recommandée.

Ne pas mélanger ou administrer MYLOTARG en perfusion avec d'autres médicaments.

Voir également rubrique 6.3 pour les informations relatives à la dilution, la conservation et la perfusion.

#### Élimination

Les procédures d'élimination des déchets toxiques prescrites pour les médicaments anticancéreux doivent être utilisées.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1277/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 avril 2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.