



Londres, le 24 janvier 2008
Réf. doc. EMEA/186674/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LA RECOMMANDATION DE REFUS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
MYLOTARG**

Dénomination commune internationale (DCI): *gemtuzumab ozogamicine*

Le 20 septembre 2007, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Mylotarg 5 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, médicament destiné au traitement de la leucémie aiguë myéloïde. La société qui a demandé l'autorisation est Wyeth Europa Ltd.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et confirmé le refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 24 janvier 2008.

Qu'est-ce que Mylotarg?

Mylotarg se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer en solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine), dont le principe actif est le gemtuzumab ozogamicine.

Dans quel cas Mylotarg devait-il être utilisé?

Mylotarg devait être utilisé pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde, un type de cancer des globules blancs. Mylotarg devait être utilisé pour traiter les patients dont la maladie avait récidivé après une phase de traitement et qui ne pouvaient pas recevoir d'autres types de chimiothérapie intensive, comme un traitement par cytarabine à haute dose (un autre médicament anticancéreux). Il devait être utilisé chez les patients «CD33-positifs», c'est-à-dire dont les globules blancs cancéreux portaient à leur surface une protéine appelée CD33.

Mylotarg a reçu la désignation de médicament orphelin, le 18 octobre 2000, pour la leucémie aiguë myéloïde.

Comment Mylotarg doit-il agir?

Le principe actif de Mylotarg, la gemtuzumab ozogamicine, est une substance cytotoxique (qui tue les cellules) liée à un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître et se fixer sur une structure spécifique (appelée antigène) présente sur certaines cellules de l'organisme.

La partie anticorps monoclonal du principe actif (gemtuzumab) a été conçue pour se fixer sur la protéine CD33, un antigène présent à la surface des cellules de la leucémie aiguë myéloïde chez environ 80% des patients. Lorsque l'anticorps se fixe sur la CD33, les cellules absorbent l'anticorps, ainsi que la substance cytotoxique à laquelle il est fixé. À l'intérieur des cellules, la substance cytotoxique, appelée calicheamicine, est libérée. La calicheamicine casse ensuite l'ADN des cellules leucémiques et tue finalement les cellules.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets de Mylotarg ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez les humains.

Les effets de Mylotarg ont fait l'objet de trois études principales incluant au total 277 patients présentant une leucémie aiguë myéloïde CD33-positif, qui avait récidivé après une phase de traitement. Dans les trois études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de

patients ayant connu une «rémission complète» après sept mois de traitement. Il y a rémission complète lorsque les cellules leucémiques ne peuvent plus être détectées dans le sang et sont présentes à des taux très faibles dans la moelle osseuse. Mylotarg n'a été comparé à aucun autre traitement dans aucune des études.

Quelles étaient les principales réserves ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP?

Le CHMP s'inquiétait de ce que les études menées avec Mylotarg n'avait pas montré de bénéfice du médicament, du fait de leur conception. Une petite proportion de patients, dont la maladie avait récidivé après une phase de traitement, a connu une rémission complète. Cependant, il était difficile de comparer l'efficacité de Mylotarg à celle d'autres traitements utilisés pour cette maladie, en ce qui concerne la durée de rémission, le laps de temps jusqu'à l'aggravation de la maladie ou les effets du médicament au plan de la survie.

Le comité a noté que des effets indésirables étaient associés à Mylotarg. Parmi ceux-ci figuraient une suppression grave et durable de la moelle osseuse entraînant de faibles numérations de globules blancs et de plaquettes, des troubles du foie et des effets indésirables liés à la perfusion, tels que frissons, fièvre et faible pression sanguine.

Le CHMP a alors émis un avis indiquant qu'il n'y avait pas suffisamment d'éléments pour établir l'efficacité de Mylotarg dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde et que, par conséquent, les bénéfices du médicament n'étaient pas supérieurs aux risques qu'il comporte. Le CHMP a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Mylotarg. Le refus du CHMP a été confirmé à l'issue du nouvel examen.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle de Mylotarg?

La société a informé le CHMP que les patients actuellement inclus dans des programmes d'utilisation compassionnelle continueraient à recevoir Mylotarg, jusqu'à ce qu'ils aient terminé leur phase de traitement. La société a également déclaré qu'elle continuerait à fournir Mylotarg pour une utilisation dans les essais cliniques existants et en cours.

Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous l'a prescrit.