

AVIS AUX HÔPITAUX
Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant
(MABCAMPATH® [alemtuzumab])



18 novembre 2008

Destinataire : Médecin-chef

Veuillez remettre le présent AVIS à tous les services concernés notamment les services d'hématologie, d'oncologie, de pharmacie, de médecine interne et d'infectiologie ainsi qu'aux autres professionnels concernés tels que les chirurgiens oncologues, et **afficher l'AVIS** dans votre établissement.

Objet : Décès d'origine infectieuse signalés chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B, à la suite d'un traitement de consolidation par MABCAMPATH® (alemtuzumab) suivant une chimio-immunothérapie

Bayer HealthCare et Genzyme, en collaboration avec Santé Canada, souhaitent vous communiquer des renseignements importants concernant l'innocuité de MABCAMPATH® (alemtuzumab) utilisé comme traitement de consolidation, suivant une thérapie combinant d'autres agents chimiothérapeutiques ou biologiques.

MABCAMPATH est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) chez les patients ayant reçu un traitement avec des agents alkylants et chez lesquels le traitement à la fludarabine a échoué.

- **MABCAMPATH n'est pas approuvé comme traitement de consolidation.**
- **Les renseignements préliminaires en matière d'innocuité provenant de l'essai clinique CALGB10101 mené aux États-Unis ont fait état de six décès d'origine infectieuse parmi les 51 patients qui ont reçu trois agents chimiothérapeutiques (fludarabine associée au rituximab, puis MABCAMPATH comme traitement de consolidation).**
- **Il pourrait y avoir un risque accru de complications d'origine infectieuse après un traitement comprenant plusieurs agents chimiothérapeutiques ou biologiques.**

Renseignements supplémentaires concernant les préoccupations liées à l'innocuité

L'essai clinique de phase II CALGB10101, actuellement en cours, vise à évaluer l'administration d'une chimiothérapie d'induction par fludarabine et rituximab suivie d'un traitement par MABCAMPATH pour la consolidation de la rémission chez des patients atteints de LLC-B symptomatique n'ayant jamais été traités. Dans cet essai, le traitement d'induction comprend la fludarabine administrée par voie intraveineuse (i.v.) à raison de 25 mg/m² les jours 1 à 5, et le rituximab administré par voie i.v. en doses croissantes à raison de 50 mg/m² le jour 1, 325 mg/m² le jour 3, et 375 mg/m² le jour 5 (cycle 1), puis 375 mg/m² le jour 1 des cycles 2 à 6. Le traitement est administré tous les 28 jours, jusqu'à 6 cycles.

Environ 4 mois après l'administration de la dernière dose de fludarabine, les patients qui répondaient au traitement ou dont la maladie était stable recevaient un traitement de consolidation par MABCAMPATH, administré par voie sous-cutanée, à raison de 3 mg le jour 1, 10 mg le jour 3, 30 mg le jour 5, puis 30 mg trois fois par semaine pendant 6 semaines.

On a signalé au cours de cet essai six décès d'origine infectieuse parmi les 51 patients qui ont reçu ces trois agents chimiothérapeutiques (traitement d'induction par fludarabine et rituximab et traitement de consolidation par MABCAMPATH). Les six infections mortelles rapportées étaient les suivantes : méningite virale, méningite à *Listeria*, pneumonie à *Legionella*, infection à cytomégalo virus (CMV), pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et syndrome lymphoprolifératif associé au virus d'Epstein-Barr¹. Bayer HealthCare et Genzyme ont également été avertis d'un autre décès de nature non infectieuse, que l'on croit lié à une réaction du greffon contre l'hôte associée à une transfusion, chez un patient ne présentant pas de lymphopénie qui avait reçu des produits sanguins non irradiés. À la date d'envoi du présent avis, Bayer HealthCare ou Genzyme n'avait reçu aucun nouveau renseignement important en matière d'innocuité provenant de cet essai.

L'utilisation de MABCAMPATH comme traitement de consolidation chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique est un domaine de recherche actif. Par ailleurs, la méthodologie de l'essai CALGB10101 n'a pas permis d'évaluer directement la contribution relative de l'un ou l'autre des agents qui composent le traitement (y compris de MABCAMPATH). La fludarabine, le rituximab et MABCAMPATH possèdent tous des propriétés immunosuppressives connues. Il est possible que les complications infectieuses survenues au cours de cet essai résultent d'une période d'immunosuppression prolongée découlant de la chronologie d'administration (c.-à-d. l'intervalle entre le traitement d'induction et le traitement de consolidation) de ces médicaments ne comprenant pas un délai suffisant pour le rétablissement. Le risque d'infection peut également être lié au traitement d'induction administré et/ou à la dose ou au schéma posologique des agents utilisés. La contribution relative de chaque médicament aux résultats observés quant à l'innocuité dans cet essai n'est pas claire d'après les données disponibles.

Les investigateurs canadiens qui participent aux essais en oncologie de MABCAMPATH ont déjà été informés des renseignements en matière d'innocuité provenant de l'essai CALGB10101. Bayer HealthCare et Genzyme maintiennent leur engagement visant à assurer le développement sûr et approprié de MABCAMPATH dans le traitement de la LLC-B, incluant son utilisation éventuelle comme traitement de consolidation. MABCAMPATH n'est pas approuvé comme traitement de consolidation. Les événements survenus dans le cadre d'études cliniques commanditées par l'entreprise doivent être signalés conformément aux protocoles.

La monographie canadienne de MABCAMPATH sera mise à jour de sorte à inclure ces renseignements ayant trait à l'innocuité.

La prise en charge des effets indésirables liés aux produits de santé commercialisés dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux signalés, déterminés en fonction des effets indésirables déclarés volontairement après commercialisation, sous-estiment généralement les risques associés aux médicaments. Tous les effets indésirables graves ou inattendus survenant chez les patients recevant MABCAMPATH doivent être signalés à Bayer HealthCare ou à Santé Canada aux adresses ci-dessous.

Bayer HealthCare
77, chemin Belfield
Toronto (Ontario) M9W 1G6
Tél. : 1-800-265-7382
Télé. : 1-866-232-0565
Courriel : DSI_Canada@bayer.com

Pour signaler tout effet indésirable présumé :

Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-0337 Télé. : 613-957-0335
Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :
Tél. : 866-234-2345
Télé. : 866-678-6789
CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de déclaration des EI et les lignes directrices sur la déclaration des EI se trouvent sur le site Web de Santé Canada ainsi que dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour tout autre renseignement au sujet de cet avis, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca
Tél. : 613-954-6522
Télé. : 613-952-7738

Veillez recevoir, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Original signé par

Shurjeel H. Choudhri, M.D., FRCPC
Vice-président principal et chef, Affaires médicales et scientifiques

¹Lin et coll. Consolidation Therapy with Subcutaneous (SC) Alemtuzumab Results in Severe Infections Toxicity in Previously Untreated CLL Patients Who Achieve a Complete Response (CR) after Fludarabine and Rituximab (FR) Induction Therapy: Interim Safety Analysis of the CALGB Study 10101. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007 110: Résumé 755.