

**²BELEODAQ® 500 mg,
Poudre pour solution pour perfusion (belinostat)
Résumé du rapport de synthèse N°4 ATU nominative
Période du 05 décembre 2020 au 04 juin 2021**

Introduction

BELEODAQ® (belinostat, poudre pour solution pour perfusion 500 mg) bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) en France depuis le 05 décembre 2018 (1^{er} patient inclus).

Le belinostat est un inhibiteur d'histone-désacétylases (HDACi). Il catalyse la suppression des groupes acétyle des résidus lysine des histones et d'autres protéines non-histones. In vitro, belinostat entraîne l'accumulation d'histones acétylées et d'autres protéines, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose des cellules cancéreuses.

Le produit est soumis à un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). La dernière version (04) validée par l'ANSM date de janvier 2021.

BELEODAQ® est inscrit sur le Référentiel des ATU nominatives depuis le 20 juin 2019. Ses critères d'octroi de l'ATUn sont :

- Lymphome à cellules T périphérique en rechute ou réfractaire

Le présent et 5^{ème} rapport rédigé dans le cadre de l'ATU nominative pour BELEODAQ® couvre la période du 05 décembre 2020 au 04 juin 2021.

Un état des lieux de l'utilisation du BELEODAQ® dans le cadre de l'ATU nominative y est également établi, pour la période cumulative du 05 décembre 2018 au 04 juin 2021.

Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative

Au total, 87 patients ont été inclus dans le cadre de l'ATU nominative du 05 décembre 2018 au 04 juin 2021 dont 78 patients ont reçu au moins un cycle de traitement.

Sur la période couverte par ce rapport, du 05 décembre 2020 au 04 juin 2021, 25 patients ont été inclus dont 14 nouveaux patients sur la période.

Sur les 14 nouveaux patients, 13 patients ont été traités :

- 2 patients avaient reçu une première ligne de traitement : Brentuximab-CHOP)
- 3 patients avaient reçu deux lignes de traitements (CHOP, CHOP2L, GEMOX, CHOEP, BV ICE)
- 4 patients avaient reçu trois lignes de traitements (CHOP, CHOEP, Rituximab CHOEP BendamustineEtoposide, DHAP et brentuximab, DHAOX)
- 4 patients avaient reçu quatre ou plus lignes de traitement

Aucun patient n'a eu besoin d'une réduction de dose, le dosage utilisé est 1000mg/m².

*CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone/ GEMOX : gemcitabine, oxaliplatine/
CHOEP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, etoposide et prednisone/ BV ICE: brentuximab védotine
- ifosfamide, carboplatine, étoposide/ DHAP : Dexaméthasone, cisplatine, cytosine-arabine, / DHAOX :
Dexaméthasone cytarabine oxaliplatin*

Parmi les 25 patients inclus, 2 patients (le premier patient a été inclus sur la période précédente et le second patient inclus en janvier 2021) n'ont pas reçu le premier cycle de traitement dû à une progression avant l'initiation du traitement et 23 ont reçu au moins un cycle de traitement. :

- 1 patient a reçu 16 cycles
- 1 patient a reçu 14 cycles
- 1 patient a reçu 10 cycles
- 1 patient a reçu 7 cycles
- 1 patient a reçu 6 cycles
- 2 patients ont reçu 5 cycles
- 3 patients ont reçu 4 cycles
- 2 patients ont reçu 3 cycles
- 6 patients ont reçu 2 cycles
- 5 patients ont reçu 1 cycle

Au total sur les 23 patients qui ont été traités sur la période

- 12 patients ont répondu au traitement (les réponses ont duré entre 3 et 16 cycles)
- 5 patients qui ont répondu sont toujours en traitement à la fin de la période

10 patients avaient commencé leur traitement sur la période précédente et sur ces 10 patients 2 sont toujours en réponse à la fin de la période

Si l'on prend en compte les données cumulées, 47 patients ont arrêté le traitement. Sur la période concernée par ce rapport, 6 patients n'ont pas eu de réponse satisfaisante et ont arrêté le traitement.

Données nationales de pharmacovigilance

- Pour la période concernée par ce rapport, 6 cas de pharmacovigilance ont été notifiés en France (5 cas graves et 1 non grave). Parmi les 5 cas graves, 2 cas rapportent des effets indésirables considérés comme liés au traitement :
 - **AUR-APL-2021-013779** : Ce cas grave rapporte une insuffisance cardiaque qui n'est pas attendu avec l'administration de belinostat. La causalité a été évaluée comme possiblement reliée sur le plan chronologique.
 - **AUR-APL-2021-019172** : Ce cas grave rapporte des lésions cutanées sans informations précises sur la nature des lésions. La causalité a été évaluée comme possiblement reliée.

Parmi ces cas graves, aucun patient n'a une évolution fatale.

Deux cas de décès ont été notifiés sur la période (un cas de décès de cause inconnue et un cas de décès suite à une candidémie) mais les informations disponibles ne permettent pas d'avoir une évaluation médicale correcte de ces deux cas. Un cas dont les effets sont considérés comme non liés au traitement au vu des informations disponibles rapporte la survenue d'une bactériémie à salmonella et d'une infection à Covid 19 avec de la fièvre et des diarrhées survenus 18 jours après le début du quatrième cycle.

- Aucun cas pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé

- Une situation particulière a été rapportée : Un patient a dû arrêter le traitement par belinostat pour cause de non-observance au traitement.

Au total, en prenant en compte les données cumulées (du 05 décembre 2018 au 04 juin 2021) : 18 cas de pharmacovigilance, dont 14 cas graves et 4 cas non graves, ont été recueillis. Parmi ces 18 cas, 6 cas rapportent des effets indésirables considérés comme liés au traitement incluant 5 cas graves et 1 cas non grave :

- Un cas grave de « Vomissement, Tachycardie sinusale (2) »
- Un cas non grave de « Prurit, Erythème, Allodynie, hypoesthésie, œdème »
- Un cas grave de « Thrombocytopénie »
- Un cas grave de « Progression de la maladie »
- Un cas grave de « Insuffisance cardiaque »
- Un cas grave de « Lésion cutanée »

Aucun cas notifié au cours d'une grossesse ou au cours de l'allaitement.

Données internationales de pharmacovigilance

Les données internationales de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux.

Conclusion :

Considérant les informations actuellement disponibles, le profil de sécurité connu du belinostat depuis le précédent rapport d'ATU, n'a pas été modifié durant la période couverte par ce rapport et ACROTECH considère que le rapport bénéfice-risque de belinostat reste favorable dans l'indication du PUT. Il n'y a pas lieu de modifier le PUT, la note d'information au prescripteur ou la note d'information au patient.

La période couverte dans le prochain rapport sera du 05 juin 2021 au 04 décembre 2021 et le rapport sera à soumettre avant le 05 janvier 2022.