

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du rapport périodique et final de synthèse n°9 de l'ATUn non protocolisée

ISTODAX®

Période du 31/03/2019 au 08/12/2019

I. Introduction

ISTODAX® ou romidepsine est autorisé dans plusieurs pays hors Union Européenne (USA (depuis novembre 2009), Australie (07/08/2013) Israël (09/10/2013), Canada (16/10/2013), Japon (03/07/2017)) dans le lymphome T périphérique cutané et/ou périphérique.

Aux Etats Unis, il a obtenu une Autorisation de Mise sur le marché (AMM) dans deux indications :

- Lymphome T cutané chez des patients adultes qui ont reçu un moins un traitement antérieur (AMM du 05/11/2009)
- Lymphome T périphérique chez des patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (AMM du 16/06/2011)

Il fait l'objet d'une ATU nominative en France dans ces mêmes indications depuis le 18/02/2011 et depuis le 09/12/2019, cette ATU est encadrée par un Protocole Temporaire d'Utilisation (PUT) qui n'a pas fait l'objet de mise à jour durant la période considérée.

La présentation américaine est mise à disposition dans le cadre des ATU nominatives en France.

Il s'agit du rapport n°9 couvrant la période du 31/03/2019 au 08/12/2019. Durant cette période, ISTODAX® a fait l'objet d'ATU nominatives non encadrées par un protocole. Les données recueillies sur la population traitée ont donc été limitées.

La romidepsine est un anticancéreux obtenu à partir de la bactérie *Chromobacterium violaceum* qui agit en bloquant les enzymes appelées histones désacétylases (HDAC) , impliquées dans la régulation génique. Les Inhibiteurs des histones-désacétylases ont un effet cytostatique qui, via le remodelage de la chromatine, induit l'arrêt de la croissance et de la différenciation cellulaire puis une apoptose.

La posologie approuvée de romidepsine est une administration IV de quatre heures de 14 mg/m² les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours. Ce cycle doit être répété jusqu'à la progression tumorale ou une toxicité inacceptable. Une réduction de la dose à 10 mg/m² est possible chez certains patients présentant des toxicités de grade ≥ 3.

I. Données recueillies dans le cadre de l'ATU pendant la période considérée

Données d'exposition

Depuis le début de l'ATU nominative en France et jusqu'au 08/12/2019, une ATU initiale a été octroyée à 421 patients mais 416 patients ont été réellement exposés au produit. Le premier patient inclus est décédé avant de recevoir le produit. Les commandes de produit n'ont pas été effectuées pour 3 d'entre eux et les traitements dédiés au 4^{ème} ont été repris par le laboratoire.

Au total, ils ont reçu majoritairement entre 1 injection et 3 mois de traitement (275 patients) ; entre 3 et 6 mois de traitement (84 patients) ; entre 6 et 9 mois de traitement (24 patients) entre 9 et 12 mois de traitement (16 patients) et plus de 12 mois de traitement (17 patients).

Depuis le dernier rapport couvrant la période du 31/03/2018 au 31/03/2019, **56** patients supplémentaires ont bénéficié d'une ATU.

Données de pharmacovigilance sur la période considérée

Au cours de la période du 31/03/2019 au 08/12/2019, **14 observations ont été déclarées.**

Douze dont 10 observations initiales et 2 suivis ont été reçues par le laboratoire et 2 proviennent de la BNPV. **Quatre ont été évaluées comme graves.**

Une observation grave de la BNPV est un doublon du cas du laboratoire.

Les **5 observations graves** ont été décrites comme suit :

FRA – 20190508568 : Un cas d'aménorrhée réversible avec nausée chez une femme de 27 ans issu de la littérature. La patiente a reçu ISTODAX® (dose et durée inconnues) pour un variant lymphoïde du syndrome hyperéosinophilique réfractaire et un lymphome T avec réponse complète atteinte après 4 cycles. Elle avait été préalablement traitée par stéroïdes et interféron-alpha et une chimiothérapie par anthracycline, suivi d'une chimiothérapie intensive et d'une autogreffe de cellules souches. L'action prise avec ISTODAX® n'est pas connue.

FRA- 201905088565 : un cas de nausée grade 3 chez une femme de 36 ans traitée par ISTODAX®. Ce cas est issu de la même publication que précédemment.

FRA-20191200447 : un cas de fièvre à 40° chez un patient (âge et sexe inconnus) qui a reçu ISTODAX® (dose et durée inconnues) et qui a été hospitalisé. Aucune information sur ce cas.

PB20190659 : un cas d'exacerbation d'un érythème avec fièvre et hypoesthésie en regard des lésions présentes, chez un homme de 79 ans après prise d'ISTODAX® pour un syndrome de Sézary en rechute. Il n'y avait pas d'argument pour une réaction anaphylactique et pas d'éosinophilie. La perfusion est arrêtée au bout d'une heure. L'évolution est spontanément favorable.

FRA- 2019007774 (doublon du MP20190905) : un cas de décompensation cardiaque en juin 2019 chez un patient de 77 ans qui a reçu ISTODAX® 10mg en 2016 (durée du traitement inconnue) pour un syndrome de Sézary. En mai 2019, durant l'intercure du 34ème cycle d'ISTODAX® et photophorèse, le patient a présenté une majoration d'une dyspnée et un œdème de la cheville sans fièvre. Le 06 juin 2019, le patient a présenté une décompensation cardiaque d'évolution favorable sous furosémide. Aucune modification du traitement par ISTODAX® n'a été effectuée. Ses antécédents sont une fibrillation auriculaire sur cardiopathie hypokinétique et hypertension artérielle diagnostiquées en mars 2019, une diverticulose sigmoïde et une stéatose hépatique. Il était traité par une anthracycline, la doxorubicine.

Ce cas a fait l'objet d'un cas marquant et l'ANSM a demandé au laboratoire CELGENE de fournir une revue cumulée et une analyse des cas d'insuffisance cardiaque rapportés avec ISTODAX®, ainsi qu'une revue de la littérature et des données précliniques en lien avec une toxicité cardiaque de ce type. Dans l'analyse détaillée, le laboratoire CELGENE a conclu qu'au vu des éléments disponibles à ce jour, il n'était pas nécessaire de mettre à jour les documents de référence. L'analyse du dossier par des experts de CRPV et l'ANSM a également mené à la conclusion que le risque d'insuffisance cardiaque

potentiel associé à la romidepsine ne peut être déterminé sur la base des rapports soumis. La surveillance de cette cardiotoxicité doit cependant rester une priorité pour cette molécule dans le cadre de son utilisation en ATU nominative, quelles que soient les indications concernées.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été notifiée sur la période, ni aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement.

Les 6 cas non graves étaient : vomissement (1), neutropénie (1) effet secondaire sans précision (1), progression de la maladie (3).

Les 2 suivis ont indiqué une évolution favorable de l'effet secondaire non grave.

Deux cas ont fait l'objet d'une modification de posologie.

II. Données de pharmacovigilance cumulée

Depuis le début de l'ATU, ce sont **55 observations d'effet indésirable** dont 32 graves (avec 6 décès) soit 116 effets indésirables attendus dont 95 graves et 44 effets inattendus dont 40 graves.

Dix effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement : aménorrhée secondaire (3) fibrillation auriculaire et bradycardie (1), bloc de branche et Syndrome Coronarien Aigu (1), décès (1), progression de la maladie (2), pneumopathie interstitielle (1), altération de l'état général (1).

Parmi les effets inattendus, 4 cas graves d'aménorrhées réversibles à l'arrêt du traitement et un cas de ménopause précoce ont été déclarés depuis le début de l'ATU dont 3 cas ont entraîné l'arrêt du traitement. Basé sur les résultats précliniques, les troubles de la fertilité chez les mâles et les femelles sont bien décrits et font l'objet d'un risque potentiel important dans le PGR d'ISTODAX®. Une annexe au Résumé des Caractéristiques du Produit datant de septembre 2018 mentionne la survenue de cas d'aménorrhées réversibles plusieurs mois après arrêt du traitement par la romidepsine.

L'exposition cumulative à la romidepsine jusqu'au 04/11/2019 est de 10747 patients soit 2527 patients exposés dans les essais cliniques et 8220 en post marketing dont 5845 aux USA.

Pendant la période du PSUR allant du 05/11/2018 au 04/11/2019, il s'agissait de 1654 patients (1540 en post commercialisation et 114 dans des essais cliniques).

Sur la base des informations rapportées dans ce PSUR, le rapport bénéfice/risque reste favorable dans les indications autorisées.

La revue de la littérature a rapporté 8 publications qui relatent le résultat d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de la romidepsine administré seul (2) ou en association (6) dans les indications de l'AMM à travers des séries de patients ou d'essais précoces.

Le profil de tolérance a été en accord avec celui déjà connu d'ISTODAX®.

III. Conclusion

Les données rapportées pendant la période de ce rapport ne montrent pas de nouveaux signaux par rapport au profil de tolérance connu d'ISTODAX® et les données de tolérance présentées sont conformes au profil de tolérance établi pour ISTODAX®.