

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

Résumé du 2^{ème} rapport de synthèse périodique de l'AAC protocolisée

ISTODAX®

Période du 09/12/2020 au 08/12/2021

I. Introduction

ISTODAX®, romidepsine (Dénomination commune internationale [DCI]), 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) dans le Lymphome T Périphérique ou Cutané (LTP ou LTC) en Rechute et/ou Réfractaire (RR) depuis le 18 février 2011. Depuis le 1^{er} juillet 2021, les ATUn ont été renommées Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) selon la nouvelle réglementation française. Ces accès compassionnels sont encadrés par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations depuis le 9 décembre 2019.

Il s'agit du 2^{ème} rapport sur la période protocolisée, il couvre la période du 9 décembre 2020 au 8 décembre 2021. Avant le 9 décembre 2019, ISTODAX® a fait l'objet d'AAC non encadrées par un PUT. Les données recueillies sur la population traitée avant la protocolisation sont donc limitées.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a. Sur la période considérée

Nombre de patients inclus, traités et exposés pendant la période

On entend par :

- Patients inclus : patients pour lesquels une AAC a été accordée.
- Patients traités : patients pour lesquels le traitement a été fourni par Celgene.
- Patients exposés : patients pour lesquels le traitement a été administré.

Au cours de cette période, 80 patients ont été inclus dans l'AAC protocolisée. Soixante-dix-sept (77) de ces patients ont été traités avec ISTODAX®. Pour 3 des patients inclus, aucune commande de traitement n'a été passée, et aucun formulaire de suivi n'était disponible au moment de la clôture de la base de données pour cette période.

Vingt-sept (27) patients (sur les 77 traités) ont été exposés au traitement. L'initiation du traitement n'est pas confirmée pour 50 patients, aucun formulaire de suivi n'ayant été reçu au moment du gel de la base.

II.1.b. En cumulé

Nombre de patients inclus, traités et exposés depuis le début de l'AAC

Les populations de patients sont définies selon les définitions de l'ANSM dans la section II.1.a.

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 184 patients ont été inclus. Dix-sept (17) d'entre eux avaient été traités par ISTODAX® avant la protocolisation de l'AAC et sont passés de l'AAC non protocolisée à l'AAC protocolisée.

Parmi les 184 patients inclus, 179 ont été traités par ISTODAX®. Pour 5 des patients inclus, aucune commande de traitement n'a été passée, et aucun formulaire de suivi n'était disponible au moment du dernier gel de la base de données.

Parmi les 179 patients traités, aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'a été reçu pour 70 patients à la date limite. Ainsi, 109 des 179 patients traités ont été exposés au traitement.

Le traitement par ISTODAX® a été réintroduit pour un patient depuis le début de l'AAC protocolisée, cette réintroduction correspondait à une nouvelle ligne de traitement (le patient avait reçu un autre médicament dans l'intervalle), ce patient a donc été compté deux fois dans toutes les analyses.

Six des 184 patients inclus ne figuraient pas dans les patients inclus sur la période 1 ou sur la période 2. Leurs fiches indiquaient des dates d'inclusion sur une de ces 2 périodes mais ont été reçues après les dates de clôture des périodes.

Nombre de patients ayant définitivement arrêté le traitement

Quarante-neuf (49) patients (sur les 109 exposés) ont arrêté définitivement le traitement par ISTODAX® après une durée médiane de traitement de 2,56 mois.

Parmi ces 49 arrêts définitifs de traitement, la plupart (44) ont eu lieu alors que la dose administrée était de 14 mg/m² tous les 28 jours.

Les principales raisons de l'arrêt (chez les 49 patients concernés) étaient : la progression de la maladie pour 26 patients (53,1 %), le décès pour 8 patients (16,3 %), d'autres raisons pour 4 patients (8,2 %), la survenue d'événements indésirables pour 4 patients (8,2 %), la décision du patient/de la famille pour 4 patients (8,2 %), la décision du patient/de la famille et événement indésirable (EI) pour 1 patient (le patient ne souhaitait pas poursuivre le traitement en raison de

l'EI), la progression de la maladie et un événement indésirable pour 1 patient, et la décision du patient/de la famille et la progression de la maladie pour 1 patient.

Les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient les suivants :

- Cytolyse de grade 1 et augmentation des gamma-glutamyl transférases de grade 3
- Surdité de perception gauche
- Infection de chambre implantable à *Staphylococcus aureus*
- Nausées, asthénie et dysgueusie grade 2 (raison d'arrêt : décision du patient en raison de l' v nement indésirable)
- Nausées
- Constipation grade 2.

Indications au traitement

Pour un patient, l'indication au traitement n'était pas complétée dans la fiche d'initiation du traitement. L'information est disponible dans une fiche de suivi et indique que l'indication pour ce patient était LTC avec mycosis fongoi de. Cette information est en cours de vérification et sera intégrée aux résultats ci-dessous pour le prochain rapport.

Cent (100)/178 (56,2 %) patients présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire dont 49/100 (49,0 %) présentaient un lymphome angio-immunoblastique à cellules T (LAIT), 35*/100 (35,0 %) un lymphome à cellules T non spécifié (NOS) et 17*/100 (17,0 %) un autre type de LTP (* pour un patient les deux indications ont été cochées par le médecin prescripteur).

Soixante-quinze (75)/178 (42,1 %) patients présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire, dont 42/75 (56,0 %) présentaient un mycosis fongoi de, 30/75 (40,0 %) un syndrome de Sezary et 3/75 (4,0 %) un autre type de LTC.

Trois (3)/178 (1,7 %) patients présentaient une autre pathologie qu'un LTP ou LTC : une leucémie polymphocytaire à cellules T réfractaire.

Caractéristiques des patients traités :

A l'initiation, sur les 175 patients dont les informations ont été recueillies, 102 (/175)  taient des femmes (58,3 %) et 73 (/175) des hommes (41,7 %).

L'âge moyen était de 63,7 ans (sur 174 patients pour lesquels cette information a été recueillie).

La surface corporelle (SC) médiane était de 1,80 m² (calculée sur 120 patients ; les données étaient manquantes pour 59 patients, incluant les 17 patients passant de l'AAC non protocolisée à l'AAC protocolisée pour lesquels la SC n'était pas recueillie dans le formulaire de demande d'accès).

Durée moyenne de suivi sous traitement / Posologie journalière :

La durée médiane du traitement pour les 107 patients exposés (/109) pour lesquels cette information était disponible était de 2,69 mois.

La description du traitement à l'initiation n'était pas disponible pour les 17 patients passés de l'AAC non protocolisée à l'AAC protocolisée et était décrite pour 162 patients.

A l'initiation du traitement, 155/162 patients (95,7 %) recevaient ISTODAX® à J1, J8 et J15 de cycles de 28 jours à une dose de 14 mg/m². Deux (2)/162 patients (1,2 %) recevaient ISTODAX® à J1, J8 et J15 de cycles de 28 jours à une dose de 7 mg/m² en raison d'une insuffisance hépatique. Cinq (5)/162 patients (3,1 %) recevaient ISTODAX® à une autre dose.

Réponse au traitement

Depuis le début de l'AAC, un bénéfice du traitement ISTODAX® sur la maladie a été enregistré pour 78 des 179 patients traités (43.6%) (toutes visites confondues). Le premier bénéfice par patient a été rapporté en médiane (Q1 ; Q3) 2,63 (1,35 ; 3,48) mois après le début du traitement avec ISTODAX®.

Ajustements de dosage

Depuis le début de l'AAC, au moins une modification du schéma d'administration (différent de 14 mg/m² J1, J8, J15 tous les 28 jours) a été décrite chez 30/179 (16,8%) patients et la non-administration d'au moins une dose a été rapportée pour 62/179 (34,6%) patients.

Traitements antérieurs, associés et concomitants à l'initiation

Cent-quarante-trois (143)/173 patients pour qui l'information est disponible ont été traités avec de l'anthracycline avant l'instauration de l'ISTODAX® (cette information était manquante pour 6 patients) pour une durée moyenne de 5,14 mois (cette information était manquante pour 97 patients). Le traitement à l'anthracycline était en cours au début du traitement par ISTODAX® pour 6 patients et était arrêté pour 116 patients (cette information était manquante pour 21 patients).

Avant l'initiation, le ou les traitements antérieurs de la maladie ont été décrits pour 165 patients.

A l'initiation d'ISTODAX®, un traitement associé pour la maladie a été décrit pour 12 patients.

En cours de suivi, un traitement associé pour la maladie a été décrit pour 8 patients.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

II.2.a. Sur la période considérée

Sur la période, 71 cas reliés dont 15 suivis de pharmacovigilance ont été rapportés correspondant à 135 effets indésirables. Dix-huit (18) cas étaient graves correspondant à 43 effets indésirables, dont 7 cas avec une issue fatale, et 53 cas étaient non graves.

Les classes par système d'organe (System Organ Class, SOC) les plus représentées étaient : les troubles généraux et anomalies au site d'administration (33 effets indésirables dont 4 graves) ; les affections hématologiques et du système lymphatique (30 effets indésirables dont 14 graves) ; les affections gastro-intestinales (18 effets indésirables dont un grave) et les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (17 effets indésirables dont 4 graves).

Les effets indésirables les plus représentés (Preferred Term, PT) étaient : thrombocytopénie (15 effets indésirables dont 8 graves), nausée (9 effets indésirables dont aucun grave), asthénie (9 effets indésirables dont un seul grave), hématotoxicité (5 effets indésirables dont 2 graves), intolérance médicamenteuse (5 effets indésirables dont aucun grave) et lymphome à cellules T cutané (5 effets indésirables dont un seul grave) .

Pour les 7 cas avec une issue fatale, 6 ont été initialement reçus durant la période couverte par le rapport listés ci-dessous :

- Deux cas où il n'y a pas d'information suffisante pour évaluer le rôle d'ISTODAX®
- Deux décès dû probablement à la progression de la maladie
- Un décès dû à une infection à la COVID-19
- Un décès dû à la progression de la maladie associée à une septicémie à Staphylocoque

Un cas de décès non relié est survenu à la suite d'une chute et d'une hémorragie cérébrale.

Au cours de la période couverte par ce rapport, aucun cas n'a été notifié par un patient, aucun cas n'est ressorti du suivi de la littérature, tous les cas ont été notifiés directement par des professionnels de santé. Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été signalé.

L'analyse effectuée dans ce rapport ne justifie pas de modification du PUT, ni de la note d'information au prescripteur et de la note d'information au patient actuellement en vigueur.

II.2.b. En cumulé

En cumulé, 166 cas de pharmacovigilance reliés ont été notifiés correspondant à 387 effets indésirables. Soixante-et-un (61) cas étaient graves correspondant à 217 effets indésirables, dont 12 cas d'évolution fatale, et 105 cas étaient non graves.

Les SOC les plus représentées étaient : les troubles généraux et anomalies au site d'administration (80 effets indésirables dont 31 graves) ; les affections hématologiques et du système lymphatique (79 effets indésirables dont 44 graves) ; les affections gastro-intestinales (57 effets indésirables dont 25 graves) et les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (41 effets indésirables dont 14 graves).

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : thrombocytopénie (38 effets indésirables dont 19 graves), nausée (26 effets indésirables dont 8 graves), lymphome T périphérique non spécifié (13 effets indésirables dont 4 graves), asthénie (12 effets indésirables dont 8 graves), et vomissements (12 effets indésirables dont 6 graves).

Les données cumulées rapportées au laboratoire Celgene France n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifient pas le profil de tolérance connu d'ISTODAX®.

III. **Conclusion**

ISTODAX®, romidepsine (DCI), 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, fait l'objet d'ATUn depuis le 18 février 2011 (date de la première AAC accordée par l'ANSM). Depuis le 1^{er} juillet 2021, les ATUn ont été renommées AAC selon la nouvelle réglementation française. L'AAC est encadrée par un protocole depuis le 9 décembre 2019.

Dans la période non protocolisée – du 18 février 2011 au 08 décembre 2019 - une AAC avait été accordée à 421 patients. D'après les commandes de produits provenant des sites, on estime que 416 patients ont été traités par ISTODAX® en France sur cette période.

Sur la période de deux ans, encadrée par le PUT - du 9 décembre 2019 au 8 décembre 2021 - 52 sites en France ont fait des demandes de traitement par ISTODAX®.

Sur cette période, 184 patients ont été inclus dans le PUT, dont 17 patients inclus avant la mise en place du PUT, et 167 nouveaux patients avec une AAC initiale accordée sur la période.

D'après les fiches de suivi complétées et renvoyées à Celgene France entre le 9 décembre 2020 et le 8 décembre 2021, 77 patients ont été traités par ISTODAX® (ISTODAX® a été fourni au site) et 27 patients ont été exposés à ISTODAX® (confirmation de l'administration d'ISTODAX® sur la fiche de suivi B2).

L'analyse de tous les effets indésirables et situations spéciales signalés à Celgene France au cours de la période couverte par le présent rapport n'a pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu d'ISTODAX®.

Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été signalé.

Le résultat d'études cliniques et d'une méta-analyse évaluant l'efficacité et la tolérance de la romidepsine seule ou en association avec le protocole CHOP ont été publiés sur la période (Bachi et al, 2021 ; Du et al. 2021). Le profil de tolérance observé a été en accord avec celui déjà connu d'ISTODAX®

Dans l'ensemble, à l'heure actuelle, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence sur la période couverte par le présent rapport et il n'y a aucun changement dans le profil de tolérance d'ISTODAX®.