

# **AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)**

## **Résumé du rapport de synthèse périodique n°4 de l'AAC**

**ISTODAX®, romidepsine, 10 mg, poudre pour solution pour perfusion**

**Version V6.0 – 29/10/2024**

**Etablissement pharmaceutique distribuant le produit sous AAC**



Période concernée : 9 décembre 2022 au 8 décembre 2023

Période cumulée depuis le début de l'AAC : 9 décembre 2019 au 8 décembre 2023

### **I. Introduction**

ISTODAX®, romidepsine (Dénomination commune internationale [DCI]), 10 mg, poudre pour perfusion, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) dans le Lymphome T Périphérique (LTP) et dans le Lymphome T Périphérique Cutané (LTC) en rechute et/ou réfractaire depuis le 18 février 2011. Depuis le 9 décembre 2019, l'accès à ISTODAX® est encadré par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP). Depuis le 1er juillet 2021, les ATUn ont été renommées Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC).

Il s'agit du 4ème rapport sur la période protocolisée, il couvre la période du 9 décembre 2022 au 8 décembre 2023. Avant le 9 décembre 2019, ISTODAX® a fait l'objet d'une AAC non encadrée par un protocole. Les données recueillies sur la population exposée à ISTODAX® avant la protocolisation sont donc limitées.

L'autorisation d'accès compassionnel a été octroyée au laboratoire Bristol-Myers Squibb. A ce jour, le médicament ne dispose pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France.

Résumé du rapport de synthèse n°4 du 29/10/2024

## **II. Données recueillies**

On entend par :

- Patients inclus : les patients pour lesquels une AAC a été accordée.
- Patients exposés : les patients pour lesquels une confirmation d'administration du traitement a été reçue.

### II.1. Sur la période concernée

#### **Suivi des patients**

Au cours de la période couverte par ce rapport, 81 demandes ont été reçues et acceptées (100%). Aucune demande n'a été rejetée et aucune demande n'a été annulée par le demandeur. Parmi les 81 patients inclus dans l'AAC protocolisée, 17 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'avait été reçue pour 64 patients au moment de la clôture de la base de données pour cette période. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 0,53 (0,46 ; 1,87) mois. Parmi les patients exposés, 9 avaient interrompu définitivement le traitement par ISTODAX® au moment de la clôture de la base de données pour cette période. Les raisons d'arrêt du traitement étaient : progression de la maladie (22,2%), survenue d'évènement(s) indésirable(s) (22,2%), autre raison (22,2%), décès (11,1%), décision patient/famille (11,1%) et survenue d'évènement indésirable ET décision patient/famille (11,1%).

### II.2. Sur la période cumulée (9 décembre 2019 – 8 décembre 2023)

#### a- Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### **Suivi des patients**

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 330 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. La totalité des demandes d'AAC reçues ont été acceptées (100%). Aucune demande n'a été rejetée et aucune demande n'a été annulée par le demandeur.

Parmi les 330 patients inclus, 177 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'a été reçue pour 153 patients. Pour 14 patients, 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. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 2,76 mois.

Parmi les patients exposés, 100 avaient interrompu définitivement le traitement par ISTODAX® après une durée médiane de traitement de 2,87 mois. La plupart des arrêts définitifs de traitement (81,4%) ont eu lieu alors que la dose administrée était de 14 mg/m<sup>2</sup> tous les 28 jours. Les principales raisons de l'arrêt étaient la progression de la maladie pour 50 patients (50,0%), le décès pour 14 patients (14,0%), une autre raison pour 13 patients (13,0%) la décision du patient/de la famille pour 8 patients (8,0%) et la survenue d'événements indésirables pour 8 patients (8,0%).

Au cours de l'AAC protocolisée, le traitement par ISTODAX® a été réintroduit pour un patient. 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 les analyses.

### **Caractéristiques générales des patients**

À l'initiation, sur les 330 patients inclus, 53,4% étaient des femmes et 46,6% des hommes. L'âge moyen était de 64,0 ans. Le poids médian était de 67,0 kg et la surface corporelle (SC) médiane était de 1,78 m<sup>2</sup> (calculée sur 251 patients).

### **Caractéristiques de la maladie**

Sur les 191 (58,1%) patients qui présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire, 56,1% présentaient un lymphome angio-immunoblastique à cellules T, 29,6% un lymphome à cellules T non spécifié (NOS) et 14,3% un autre type de LTP. Pour 2 patients, le sous-type de LTP RR n'a pas été précisé.

Parmi les 131 (39,8%) patients qui présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire, 58,8% présentaient un mycosis fongoïde, 35,9% un syndrome de Sezary et 5,3% un autre type de LTC.

Parmi les 7 patients présentant une pathologie autre qu'un LTP ou qu'un LTC, 6 avaient une leucémie polymphocytaire à cellules T et 1 patient avait un lymphome à cellules T positif au virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1).

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 fongoïde.

## **Caractéristiques des Prescripteurs**

Au total 329 prescripteurs répartis dans 78 établissements hospitaliers ont sollicité et obtenus un ou plusieurs AAC pour des patients.

### **b- Conditions d'utilisation du médicament**

La description du traitement à l'initiation était décrite pour 177 patients exposés au médicament.

### **Posologie / Durée moyenne de suivi sous traitement :**

Parmi les 177 patients exposés au cours de la période cumulée, la dose initiale d'ISTODAX® était manquante pour 17 patients. Parmi les 160 patients pour lesquels la dose initiale d'ISTODAX® a été renseignée, 157 patients (98,1%) recevaient ISTODAX® à J1, J8 et J15 de cycles de 28 jours à une dose de 14 mg/m<sup>2</sup>, 1 patient recevait une dose de 7 mg/m<sup>2</sup> compte tenu de son insuffisance rénale modérée et pour 2 patients la dose initiale a été indiquée comme « Autre ». La durée médiane du traitement pour les 177 patients exposés était de 2,76 mois.

### **Ajustements de dosage**

Depuis le début de l'AAC, au moins une modification du schéma d'administration (différent de 14 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15 tous les 28 jours) a été décrite chez 140 (28,7%) patients exposés. Le nombre moyen d'ajustement de dose était de 2,03 par patient. La non-administration d'au moins une dose a été rapportée pour 49,1% des patients exposés.

### **Traitements antérieurs**

Parmi les 177 patients exposés au cours de la période cumulée, les informations sur le traitement par anthracyclines avant le début d'ISTODAX® étaient manquantes pour 9 patients. Parmi les 168 patients pour lesquels l'information était disponible, 128 (76,2%) ont été traités par anthracyclines. Parmi ces 128 patients, l'information sur la continuité du traitement par anthracyclines manquait pour 17 patients et était disponible pour 111 patients. Les anthracyclines étaient en cours au début d'ISTODAX® pour 5 (4,5%) patients, précédemment arrêtées pour 106 (95,5%) patients. La durée du traitement aux anthracyclines a été calculée sur 54 patients (les informations manquaient pour 74 patients sur 128). La durée moyenne du traitement aux anthracyclines pour ces 54 patients était de 5 mois.

## c- Données d'Efficacité

### **Bénéfice Clinique**

Compte tenu de l'hétérogénéité des différentes maladies (LPT et LCT) et de l'absence d'évaluation standardisée de la réponse au-delà du cadre des essais cliniques, il a été décidé, lors de la création du protocole, de fournir des évaluations d'efficacité à la discrétion du médecin traitant. La réponse clinique pour le LPT peut inclure une réponse standard selon les critères de Lugano 2014 ou de Cheson 2009 ou un bénéfice clinique à la discrétion du médecin. De même, pour le LCT, la classification TNMB (tumor, node, metastasis, blood) et le bénéfice clinique ont été renseignés à la discrétion du médecin.

Un bénéfice du traitement par ISTODAX® a été rapporté chez 116 des 177 patients exposés (65,5%). En médiane, le premier bénéfice a été rapporté après 2,07 (0,99 ; 3,43) mois de traitement par ISTODAX®.

### **Survie globale et survie sans progression de la maladie**

Pour les 177 patients exposés pendant la période cumulée, le taux de survie globale était de 77,8% (59,8 ; 88,5), la survie globale médiane était Non Atteinte (Non Atteinte ; Non Atteinte) après une durée médiane de suivi de 2,89 mois. Le taux de survie sans progression était de 15,2% (1,7 ; 41,9), la médiane de survie sans progression était de 9,0 (4,9 ; 17,5) mois.

## d- Données nationales de pharmacovigilance

- Sur la période considérée

Au cours de la période couverte par ce rapport, un total de 76 cas reliés (56 initiaux et 20 follow up) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 109 effets indésirables. Parmi ces 76 cas reliés, 32 cas étaient graves dont 5 étaient d'évolution fatale (correspondant à 5 effets indésirables) et 1 d'évolution mettant en jeu le pronostic vital (correspondant à 1 effet indésirable).

Parmi les 109 effets indésirables, 1 était attendu (non grave), et 108 effets indésirables étaient inattendus (40 graves et 68 non graves).

Cinquante-quatre (54) effets indésirables ont conduit à une modification de traitement, 47 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement et 7 effets indésirables ont conduit à une réduction de dose.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : les troubles généraux et anomalies du site d'administration (29 effets indésirables), les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) (17 effets indésirables) et les affections hématologiques et du système lymphatiques (14 effets indésirables).

Les effets indésirables les plus représentés (Preferred Term, PT) : progression de la maladie (16 effets indésirables, tous graves), thrombocytopénie (6 effets indésirables, tous graves), asthénie (6 effets indésirables, tous non graves), taux d'hémoglobine anormale (6 effets indésirables, tous non graves), neutropénie (2 effets indésirables, tous graves) et nausée (3 effets indésirables, tous non graves).

Parmi les effets indésirables inattendus d'intérêt sur la période (PT) : maladie de Hodgkin (1 effet indésirable grave), réaction anaphylactique (1 effet indésirable grave), syndrome cérébelleux (1 effet indésirable grave), ulcération de la bouche (1 effet indésirable grave), pneumonie à pseudomonas (1 effet indésirable grave), infection à staphylocoque (1 effet indésirable grave), discite intervertébrale (1 effet indésirable grave).

Pour les 5 cas avec une issue fatale listée ci-dessous, tous sont des cas initiaux :

- Un cas avec taux hémoglobine anormale et progression de la maladie
- Un décès de cause inconnue
- 2 décès dus à la progression de la maladie
- 1 décès dû à un mycosis fongicoïde et progression de la maladie

Treize (13) situations particulières à type d'erreur de stockage du produit, utilisation hors AMM et problème avec le contenant du produit ont été rapportées.

Au cours de la période couverte par le rapport, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié/évalué.

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 ou de l'allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été signalé.

Résumé du rapport de synthèse n°4 du 29/10/2024

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

- Sur la période cumulée

Depuis le début de l'accès compassionnel, un total de 353 cas reliés a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 637 effets indésirables. Parmi ces 353 cas reliés, 123 cas étaient graves dont 24 étaient d'évolution fatale (correspondant à 23 effets indésirables) et 11 d'évolution mettant en jeu le pronostic vital (correspondant à 11 effets indésirables).

Parmi les 637 effets indésirables, 131 étaient attendus (56 graves et 75 non graves), et 506 effets indésirables étaient inattendus (146 graves et 360 non graves).

Deux-cent-quatre-vingt (280) effets indésirables ont conduit à une modification de traitement, 214 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement et 66 effets indésirables ont conduit à une réduction de dose.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : les troubles généraux et anomalies du site d'administration (154 effets indésirables, dont 25 graves), les affections hématologiques et du système lymphatique (109 effets indésirables, dont 50 graves), les affections gastro-intestinales (68 effets indésirables, dont 11 graves), et les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) (65 effets indésirables, dont 30 graves).

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : thrombocytopénie (48 effets indésirables dont 24 graves), asthénie (32 effets indésirables dont 3 graves), nausée (30 effets indésirables dont 4 graves), progression de la maladie (20 effets indésirables, tous graves), neutropénie (16 effets indésirables dont 10 graves), taux d'hémoglobine anormal (16 effets indésirables dont 1 grave).

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

Quatre-vingt-six (86) situations particulières ont été rapportées à type d'erreur de stockage du produit et d'utilisation hors AMM.

### **III. Conclusion**

ISTODAX®, romidepsine (DCI), 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, fait l'objet d'une ATU nominative (ATUn) depuis le 18 février 2011 (date de la première AAC accordée par l'ANSM). Depuis le 1er juillet 2021, les ATUn ont été renommées Autorisation d'Accès Compassionnel (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 cumulée de quatre ans, encadrée par le PUT-SP (du 9 décembre 2019 au 8 décembre 2023, 78 sites en France ont fait des demandes de traitement par ISTODAX®.

Sur cette période cumulée, 330 patients ont été inclus dans l'AAC, dont 17 patients qui avaient été inclus avant la mise en place du protocole (PUT-SP) et 313 nouveaux patients avec une AAC accordée sur la période.

D'après les fiches de suivi complétées et renvoyées à BMS France entre le 9 décembre 2022 et le 8 décembre 2023 (période concernée), 81 patients ont été inclus dont 17 ont été exposés à ISTODAX® (confirmation de l'administration d'ISTODAX® sur une fiche de suivi).

L'analyse de l'ensemble des effets indésirables et situations spéciales signalés à BMS 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.