

---

# Résumé du rapport de synthèse n°6

Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

IDHIFA® - énasidenib

Rapport n°6 Période du 15 décembre 2022 au 14 décembre 2023

---

**Version V4.0 – 20 Janvier 2025**



**Pharmaceutical company distributing the drug under the Compassionate Access Authorization (CAA)**

**Bristol Myers Squibb SAS  
3 rue Joseph Monier  
BP325  
92506 Rueil Malmaison Cedex**

## **1. Introduction**

Le titulaire/exploitant de l'AAC est Bristol Myers Squibb SAS, 3 rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison.

IDHIFA®, énasidenib (DCI), 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés bénéficie d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis le 8 juin 2017 dans la leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire (LAM R/R). Depuis le 15 juin 2020, cette AAC est encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) approuvé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Le PUT-SP est disponible sur le site de l'ANSM.

Depuis le 1<sup>er</sup> mai 2021, aucune initiation de traitement par IDHIFA® dans le cadre de l'AAC n'est autorisée. Seuls les renouvellements de traitement sont maintenus chez les patients préalablement traités par IDHIFA® et pour lesquels l'efficacité et la tolérance justifient la poursuite du traitement.

Les formes pharmaceutiques d>IDHIFA® aux Etats-Unis, comprimés pelliculés de 50 et 100 mg sont mises à disposition dans le cadre de l'AAC en France.

Aucun patient n'ayant été inclus sur la période couverte par le rapport n°6, du 15 décembre 2022 au 14 décembre 2023, ce résumé décrit les données cumulatives, depuis la

protocolisation de l'AAC. Pour la section dédiée aux données de pharmacovigilance, les données décrites sont reportées à la fois sur la période du rapport et en cumulé.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été soumise à l'Agence Européenne du médicament (EMA) le 1<sup>er</sup> juin 2018 dans le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Aiguë Myéloïde récidivante ou réfractaire avec une mutation de l'IDH2. Cette demande a été retirée le 6 décembre 2019 par Bristol Myers Squibb (BMS) du fait que le demandeur n'était pas en mesure de répondre pleinement aux principales objections soulevées par le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) pour soutenir une évaluation positive du rapport bénéfice/risque dans l'indication revendiquée.

## **2. Données cliniques recueillies dans le cadre de l'AAC**

### a. Caractéristiques des patients / prescripteurs

#### **Suivi des patients**

Selon l'ANSM, on entend par population de patient :

- Patients inclus : patients pour lesquels une AAC a été accordée.
- Patients exposés : patients pour lesquels le traitement a été administré (confirmé par la réception d'une fiche de suivi).

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 204 patients ont été inclus, certains patients n'ont pas eu leurs données initiales importées dans la base après la protocolisation mais ont eu des fiches de suivi, aussi selon les items le nombre de données présentées sur les caractéristiques initiales peut être inférieur à 204. A la fin de la période concernée, le laboratoire n'avait fourni aucun nouveau traitement. Parmi les 204 patients inclus, 155 patients étaient exposés à IDHIFA®. Pour les 49 patients restant, l'initiation du traitement n'était pas confirmée par la réception d'une fiche de suivi.

La durée médiane de traitement avec IDHIFA®, disponible pour 143 des 155 patients exposés depuis le début de l'AAC, était de 6,7 (intervalle : 0,03 – 71,8) mois.

Le traitement a été temporairement suspendu pour 15 des 155 patients exposés.

Sur les 155 patients exposés (patients pour lesquels le traitement a été administré, confirmé par la réception d'une fiche de suivi), 38 (24,5%) patients ont définitivement arrêté le traitement

après une durée médiane (disponible pour 30/38 patients) de 6,6 mois. Les raisons d'arrêt sont disponibles pour 37 patients :

- 21 patients ont arrêté en raison de la progression de la maladie,
- 7 patients sont décédés,
- 3 patients ont arrêté à la suite de la survenue d'événements indésirables graves,
- 1 patient a arrêté de sa propre décision,
- 1 patient a arrêté pour recevoir une allogreffe programmée,
- 1 patient a arrêté en raison d'une perte de suivi,
- 1 patient a arrêté en raison de la progression de la maladie et décès,
- 1 patient a arrêté pour recevoir une allogreffe programmée et en raison de la progression de la maladie,
- 1 patient a arrêté le traitement de manière permanente pour les raisons suivantes : événement indésirable grave, décès et perte de suivi.

Trente-trois (33) des 38 patients recevaient une dose de 100 mg et 5 patients étaient traités avec une dose de 50 mg au moment de l'arrêt du traitement.

### **Caractéristiques générales des patients**

A l'initiation, les 204 patients inclus étaient répartis selon un sexe ratio (homme/femme) à prédominance masculine de 1,68. L'âge médian était de 71,63 ans (intervalle : 13,50 ; 89,25), la population est essentiellement adulte avec un enfant de 13,5 ans traité.

### **Caractéristiques de la maladie**

- Diagnostic et type de LAM

Sur les 204 patients inclus depuis le début de l'AAC, 131 ont été diagnostiqués avec une LAM *de novo* (primaire) et 70 avec une LAM secondaire. Le statut n'était pas renseigné pour trois patients. Parmi les LAM secondaires, 43/70 (61,4%) étaient secondaires à un syndrome myélodysplasique (SMD), 17/70 (24,3 %) à un syndrome myéloprolifératif (SMP) et 9/70 (12,9%) patients avaient une LAM liée au traitement (chimiothérapie : 7 patients et radiothérapie : 2 patients). Le type de LAM secondaire était inconnu pour 4 patients (il est à noter que pour 3 patients ayant une LAM secondaire, plus d'un item a été coché donnant ainsi un résultat différent de 70).

- Caractérisation cytogénétique et moléculaire

Sur les 154 patients pour lesquels la donnée était renseignée, 99 (64,3 %) patients avaient une LAM de risque cytogénétique intermédiaire (classification ELN2017), 34 (22,1%) patients de risque défavorable et 21 (13,6%) patients de risque favorable.

Les deux mutations du gène *IDH2* les plus fréquentes à l'initiation pour les 204 patients inclus depuis le début de l'AAC et dont la donnée était renseignée, étaient R140Q chez 131 (68,2%) patients et R172K chez 47 (25%) patients.

- Traitements antérieurs

Avant l'initiation du traitement par IDHIFA®, la plupart des patients avaient reçu une (117/202 [57,9%] patients) ou deux (70/202 [34,7%] patients) lignes de traitement.

### **Caractéristiques des prescripteurs**

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 217 médecins prescripteurs dans 70 centres ont demandé l'accès à IDHIFA®. Ces 70 centres sont répartis sur l'ensemble du territoire français.

- b. Conditions d'utilisation d'IDHIFA®

- **Principales indications à l'initiation pour IDHIFA®**

Sur les 204 patients inclus depuis le début de l'AAC, 134 (65,7%) patients ont été traités par IDHIFA® en deuxième ligne de traitement après avoir reçu un agent hypo-méthylant en première ligne.

Soixante-sept (67) (32,8%) patients, ont été traités par IDHIFA® en troisième ligne. La première ligne de traitement comportait une chimiothérapie d'induction basée sur une anthracycline + cytarabine, puis soit un agent hypo-méthylant soit un traitement de réinduction en deuxième ligne.

Douze (12) (5,9%) patients ont été traités par IDHIFA® pour une autre indication (il est à noter que pour plusieurs patients, plus d'une indication a été sélectionnée donnant ainsi un résultat différent de 204).

- **Traitements concomitants et associés**

A l'initiation, un traitement concomitant à IDHIFA® a été prescrit pour 9 patients. Pour 6 d'entre eux, ces traitements étaient indiqués pour le traitement de la LAM : HYDREA® (pour 4 patients), VIDAZA® (pour 2 patients).

Au cours du suivi, un traitement concomitant à IDHIFA® a été prescrit pour 12 patients. Pour 4 patients, il s'agissait d'un traitement associé pour le traitement de la LAM : VIDAZA® (pour 2 patients), HYDREA® (pour 2 patients).

- **Modification de posologie**

A l'initiation la posologie était de 100 mg par jour pour 146/153 (95,4%) patients et de 50 mg par jour pour 7/153 (4,6%) patients.

La posologie du traitement a été réduite pour 11 patients lors des visites de suivi.

c. Données d'efficacité

La réponse clinique au traitement a été évaluée à chaque visite mensuelle, selon les critères de la classification de l'ELN 2017.

Dès la première visite mensuelle, une rémission complète (RC) ou une RC avec une récupération hématologique incomplète (RCi), avec ou sans maladie résiduelle détectable (MRD) a été rapportée pour plus de 23,0% des patients. La maladie était stable pour 20,6% des patients et 14,3% des patients avaient une réponse partielle.

Une RC/RCi avec ou sans MRD a été rapportée pour plus de 30% des patients au cours de la visite M2, plus de 23% des patients à la visite M3, plus de 47% des patients à la visite M4, et plus de 60% des patients de la visite M5 à la visite M26. Les résultats après la visite mensuelle 14 doivent être interprétés avec prudence en raison du très faible nombre de patients.

d. Données nationales de pharmacovigilance

**Sur la période considérée**

Au cours de la période couverte par ce rapport, un total de 17 cas de pharmacovigilance (14 initiaux et 3 follow-up) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 23 effets indésirables. Parmi ces 17 cas, 12 cas étaient graves dont 6 étaient d'évolution fatale (correspondant à 6 effets indésirables).

Parmi les 23 effets indésirables, 2 étaient attendus et 21 étaient inattendus (12 graves et 9 non graves).

Dix (10) effets indésirables ont conduit à une modification du traitement : 6 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement et 4 effets indésirables ont conduit à une réduction de dose. Les 6 effets indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement comprenaient les Els suivants (PT) : "Effet toxique de divers agents", "Leucémie myéloïde aiguë " correspondant à une progression de la maladie, "Décès", et "Trouble des plaquettes". Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été notifié.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (9 effets indésirables), « tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) » (3 effets indésirables) et « affections hépatobiliaires » (3 effets indésirables).

Les Termes Génériques (PT) inattendus (graves et non graves) étaient les suivants : « décès », « cytolysse hépatique », « cholestase », « neutropénie », « choc septique », « leucémie myéloïde aiguë », « asthénie », « toxicité à divers agents », « Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group aggravé », « Hémoglobine diminuée », « Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group », « Trouble des plaquettes » et « Appétit diminué ».

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

### **Sur la période cumulée**

Depuis le début de l'accès compassionnel, un total de 342 cas de pharmacovigilance (que des initiaux) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 603 effets indésirables. Parmi ces 342 cas, 147 cas étaient graves dont 31 étaient d'évolution fatale (correspondant à 36 effets indésirables) et 1 d'évolution mettant en jeu le pronostic vital (correspondant à 3 effets indésirables).

Parmi les 603 effets indésirables, 59 étaient attendus (42 graves et 17 non graves), et 544 effets indésirables étaient inattendus (211 graves et 333 non graves).

211 effets indésirables ont conduit à une modification du traitement, 143 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement, 61 effets indésirables ont conduit à une réduction de dose et 7 effets indésirables ont conduit à une augmentation de dose.

Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été notifié.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants "Investigations" (175 effets indésirables), "troubles généraux et anomalies du site d'administration" (112 effets indésirables), "affections hématologiques et du système lymphatique" (87 effets indésirables) et "tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)" (53 effets indésirables).

58 situations particulières ont été rapportées, correspondant à 37 cas : 9 cas d'inefficacité thérapeutique, 8 cas de progression de la maladie, 5 cas d'utilisation non conforme au document de référence, 4 cas d'échec de traitement ainsi que 32 autres situations spéciales.

### **3. Conclusion**

L'analyse de l'ensemble des effets indésirables signalés à Bristol Myers Squibb au cours de la période couverte par ce rapport et des données internationales de pharmacovigilance ne met pas en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu de Idhifa® dans cette indication. Ainsi, les données recueillies dans le PUT-SP [Protocole d'utilisation temporaire et de suivi des patients] sur l'efficacité et la sécurité d'IDHIFA® sont cohérentes avec les connaissances cliniques actuelles.