

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°5 de l'AAC

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

Version V3.0 – 07/10/2025

Etablissement pharmaceutique distribuant le produit sous AAC



Période concernée : 9 décembre 2023 au 8 décembre 2024

Période cumulée depuis le début de l'AAC : 9 décembre 2019 au 8 décembre 2024

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 (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 5^{ème} rapport sur la période protocolisée, il couvre la période du 9 décembre 2023 au 8 décembre 2024. 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°5 du 07/10/2025

II. Données recueillies

On entend par :

- Patients inclus : les patients pour lesquels une AAC a été accordée et dont la fiche d'initiation a été recueillie.

Patients exposés : les patients pour lesquels une confirmation d'administration du traitement a été reçue. Malgré le suivi et les rappels mis en place par Bristol Myers Squibb pour recueillir les fiches de suivi des centres, toutes les fiches de suivi et de fin de traitement n'ont pas été retournées, ce qui entraîne des données manquantes pour considérer les patients comme exposés (les données manquantes par variable sont indiquées dans le rapport).

II.1. Sur la période concernée

Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport, 92 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 92 patients inclus dans l'AAC protocolisée, 29 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'avait été reçue pour 63 patients au moment de la clôture de la base de données pour cette période. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 1,7 (0,5 ; 3,9) mois. Parmi les patients exposés, 15 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 (plusieurs réponses pour le même patient sont possibles) : progression de la maladie chez 5 patients (33,3%), décès chez 5 patients (33,3%), survenue d'événement(s) indésirable(s) chez 3 patients (20,0%) et autre raison chez 3 patients (20,0%). Les autres raisons d'arrêt du traitement (n=3) sont les suivantes : la rémission partielle, switch pour électrothérapie avant allogreffe (n=1), l'allogreffe en cours, patient en rémission (n=1), l'erreur de diagnostic (n=1).

II.2. Sur la période cumulée (9 décembre 2019 – 8 décembre 2024)

a- Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 422 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 422 patients inclus, 229 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'a été reçue pour 193 patients. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 2,8 (1,4 ; 7,2) mois. Le nombre médian de cycles administrés était collecté chez 163 patients exposés (donnée était manquante chez 63 patients exposés) et était de 5,0 (2,0 ; 10,0).

Parmi les patients exposés, 135 avaient interrompu définitivement le traitement par ISTODAX® après une durée médiane de traitement de 2,7 (1,2 ; 5,7) mois. La plupart des arrêts définitifs de traitement (84,1%) ont eu lieu alors que la dose administrée était de 14 mg/m² tous les 28 jours. Les principales raisons de l'arrêt (plusieurs réponses pour le même patient sont possibles) étaient la progression de la maladie pour 67 patients (49,6%), le décès pour 25 patients (18,5%), une autre raison pour 24 patients (17,8%), la survenue d'événements indésirables pour 20 patients (14,8%) et la décision du patient/de la famille pour 14 patients (10,4%). Les autres raisons d'arrêt du traitement sont les suivantes (n=24) : l'allogreffe (n=7), la réponse ou la rémission complète (n=5), l'absence d'efficacité (n=3), la stabilité de maladie (n=2), la rémission partielle (n=1), l'aggravation du syndrome cérébelleux et des mouvements choréiformes (n=1), le lymphome Hodgkin (n=1), l'absence d'amélioration (n=1), la spondylodiscite à staphylocoque, bonne efficacité de la romidepsine (n=1), la fatigue liée au déplacement et à la durée de la perfusion (n=1), l'erreur de diagnostic (n=1).

Au cours de l'AAC protocolisée, le traitement par ISTODAX® a été réintroduit pour 13 patients. Cette réintroduction correspondait à une nouvelle ligne de traitement (les patients avaient reçu un autre médicament dans l'intervalle), ces patients ont donc été compté deux fois dans les analyses.

Caractéristiques générales des patients

À l'initiation, sur les 422 patients inclus, le sexe a été renseigné pour 411 patients (donnée manquante chez 11 patients), 49,9% étaient des femmes (n=205) et 50,1% des hommes (n=206). L'âge a été renseigné pour 414 patients (donnée manquante pour 8 patients), l'âge moyen était de 64,5 ans. Le poids a été renseigné pour 402 patients (donnée manquante pour 20 patients) et le poids moyen était de 70,1 kg.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 422 patients inclus (donnée manquante chez un patient), 258 (61,3%) patients qui présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire, 157 (37,3%) patients qui présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire et 7 (1,7%) patients présentant une pathologie autre qu'un LTP ou qu'un LTC.

Parmi les 258 patients qui présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire (donnée manquante chez 2 patients), 142 (55,5%) patients présentaient un lymphome angio-immunoblastique à cellules T, 76 (29,7%) patients présentaient un lymphome à cellules T non spécifié (NOS) et 40 (15,6%) patients présentaient un autre type de LTP.

Parmi les 157 patients qui présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire, 92 (58,6%) patients présentaient un mycosis fongoïde, 58 (36,9%) patients présentaient un syndrome de Sezary et 10 (6,4%) patients avaient un autre type de LTC. Pour 3 patients, plusieurs indications ont été renseignées (Mycosis Fongoïde et Autre). Ces indications ont été comptabilisées une fois dans chaque sous-catégorie concernée (Mycosis Fongoïde et Autre), mais le nombre total de patients n'a pas été impacté afin d'éviter les doublons.

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).

Un patient présentait un LTC et un LTP, les indications ont été confirmées par le clinicien, ce patient a été compté une seule fois dans les analyses statistiques.

Trois patients présentaient un LTC avec deux sous-catégories indiquées par les cliniciens, un syndrome de Sezary et un autre type de LTC, ces patients ont été comptés une seule fois dans les analyses statistiques.

Caractéristiques des Prescripteurs

Au total, 247 prescripteurs répartis dans 91 établissements hospitaliers ont sollicité et obtenu un ou plusieurs AAC pour des patients.

a- Conditions d'utilisation du médicament

La description du traitement à l'initiation était décrite pour 229 patients exposés au médicament.

Posologie / Durée moyenne de suivi sous traitement :

Parmi les 229 patients exposés au cours de la période cumulée, la dose initiale d'ISTODAX® était manquante pour 17 patients. Parmi les 212 patients pour lesquels la dose initiale d'ISTODAX® a été renseignée, 207 patients (97,6%) recevaient ISTODAX® à J1, J8 et J15 de cycles de 28 jours à une dose de 14 mg/m², 2 patients recevaient une dose de 5 mg/m² compte tenu d'insuffisance rénale sévère et pour 3 patients la dose initiale a été indiquée comme « Autre ». La durée du traitement était collectée pour 221 patients exposés (8 données manquantes). La durée médiane du traitement pour les 221 patients exposés était de 2,8 mois (1.4 ;7.2),

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 37 (21,6%) patients exposés (donnée manquante chez 58 patients exposés). Le nombre moyen d'ajustement de dose était de 1,5 par patient. La non-administration d'au moins une dose a été rapportée pour 96 (56,1%) patients exposés.

Traitements antérieurs

Parmi les 422 patients inclus au cours de la période cumulée, les informations sur le traitement par anthracyclines avant le début d'ISTODAX® étaient manquantes pour 11 patients. Parmi les 411 patients pour lesquels l'information était disponible, 342 (83,2%) ont été traités par anthracyclines. Parmi ces 342 patients, l'information sur la continuité du traitement par anthracyclines manquait pour 56 patients et était disponible pour 286 patients. Les anthracyclines étaient en cours au début d'ISTODAX® pour 15 (5,2%) patients, précédemment arrêtées pour 271 (94,8%) patients.

a- 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

Résumé du rapport de synthèse n°5 du 07/10/2025

médecin traitant. La réponse clinique pour le LPT peut inclure une réponse standard selon les critères de Lugano 2014 ou de Chesson 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 136 des 229 patients exposés (82,4%), les informations étaient manquantes pour 64 patients. En médiane, le premier bénéfice a été rapporté chez ces 136 patients après 2,0 (1,0 ; 4,0) mois de traitement par ISTODAX® (donnée manquante chez 5 patients).

Survie globale et survie sans progression de la maladie

Pour les 229 patients exposés pendant la période cumulée, l'efficacité a été calculée chez 221 patients avec les informations disponibles. Le taux de survie globale était de 79,5% (69,4 ; 89,7), la survie globale médiane était Non Atteinte (Non Atteinte ; Non Atteinte) après une durée médiane de suivi de 3,5 mois. Le taux de survie sans progression était de 24,6% (3,6 ; 45,7), la médiane de survie sans progression était de 11,7 (6,932 ; 28,550) mois.

a- Données nationales de pharmacovigilance

- Sur la période considérée

Au cours de la période couverte par ce rapport, un total de 70 cas reliés (62 initiaux et 8 follow up) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 119 effets indésirables (EIs). Parmi ces 70 cas reliés, 44 cas étaient graves (38 initiaux et 6 follow up) dont 9 étaient d'évolution fatale (correspondant à 9 EIs) et 1 d'évolution mettant en jeu le pronostic vital (correspondant à 1 EI).

Parmi les 119 EIs, 30 étaient attendus (17 graves et 13 non graves), et 89 EIs étaient inattendus (44 graves et 45 non graves).

Cent (100) EIs ont conduit à une modification de traitement : 52 EIs ont conduit à une interruption de traitement, 36 EIs ont conduit à un arrêt de traitement et 12 EIs ont conduit à une réduction de dose.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : les affections hématologiques et du système lymphatiques (22 EIs), les troubles généraux et anomalies du site d'administration (21 EIs), les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) (19 EIs) et les investigations (19 EIs).

Les EIs les plus représentés (Preferred Term, PT) : progression de la maladie (19 EIs, tous graves), thrombocytopénie (7 EIs, tous graves), taux d'hémoglobine anormale (7 EIs, tous non graves) et nausée (7 EIs, 1 grave et 6 non graves).

Parmi les EIs inattendus d'intérêt sur la période (PT) : œdème pulmonaire (1 EI), fibrillation cardiaque (1 EIs), insuffisance cardiaque (1 EI et anévrisme intracrânien (1 EI). Tous ces EIs ne concernaient qu'un seul cas.

Pour les 9 cas avec une issue fatale listée ci-dessous, tous sont des cas initiaux :

- 4 décès de cause inconnue
- 5 décès dû à la progression de la maladie

Pour l'ensemble de ces cas, la relation de causalité à ISTODAX® n'a pas été précisée par le déclarant.

Pour tous les cas décès, BMS a envoyé des demandes d'informations additionnelles au déclarant. Trois (3) tentatives ont été envoyées dans le cas où le déclarant n'a pas répondu. Neuf (9) cas de situations particulières à type d'erreur de stockage du produit, utilisation en dehors des indications approuvées et indiquées dans le document de référence, inefficacité, omission volontaire de dose, réponse thérapeutique inattendue (bénéfice du traitement ISTODAX® pour le patient avec une disparition de l'érythrodermie et régression du prurit) 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.

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 346 cas reliés a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 654 Els . Parmi ces 346 cas reliés, 158 cas étaient graves dont 33 étaient d'évolution fatale (correspondant à 48 Els).

Parmi les 654 Els , 265 étaient attendus (92 graves et 173 non graves), et 389 Els étaient inattendus (157 graves et 232 non graves).

Trois cent quarante-six (346) Els ont conduit à une modification de traitement, 242 Els ont conduit à un arrêt de traitement, 78 Els ont conduit à une réduction de dose et 26 Els ont conduit à une interruption de traitement.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : les troubles généraux et anomalies du site d'administration (129 Els, dont 34 graves), les affections hématologiques et du système lymphatique (122 Els dont 61 graves), les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (81 Els, dont 46 graves) et les affections gastro-intestinales (76 Els, dont 14 graves).

Les Els les plus représentés (PT) étaient : thrombocytopénie (51 Els dont 28 graves), progression de la maladie (36 Els, tous graves), nausée (35 Els dont 5 graves), asthénie (31 Els dont 2 graves) et taux d'hémoglobine anormal (23 Els dont 1 grave).

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

Soixante (60) cas de situations particulières (81 Els) ont été rapportées dont principalement utilisation en dehors de celles indiquées dans le document de référence (25 cas) , d'erreur de stockage du produit (16 cas), inefficacité (10 cas) , omission volontaire de dose (5 cas) avec dans 1 cas, réponse thérapeutique inattendue (bénéfice du traitement ISTODAX® pour le patient avec une disparition de l'érythrodermie et régression du prurit).

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

Résumé du rapport de synthèse n°5 du 07/10/2025

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 cinq ans, encadrée par le PUT-SP (du 9 décembre 2019 au 8 décembre 2024, 91 sites en France ont fait des demandes de traitement par ISTODAX® et sur cette période, 422 patients ont été inclus dans l'AAC, dont 17 patients qui avaient été inclus avant la mise en place du protocole (PUT-SP) et 405 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 2023 et le 8 décembre 2024 (période concernée), 92 patients ont été inclus dont 29 ont été exposés à ISTODAX® (confirmation de l'administration d'ISTODAX® sur une fiche de suivi).

L'analyse de l'ensemble des EIs 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.