
Résumé du rapport de synthèse n°7

Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

IDHIFA® - énasidenib

Rapport n°7 Période du 15 décembre 2023 au 14 décembre 2024

Version V1.0 – 6 June 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^{er} 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°7, du 15 décembre 2023 au 14 décembre 2024, 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^{er} 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). 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).

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. 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 145 des 155 patients exposés depuis le début de l'AAC, était de 6,67 (intervalle : 0,26 – 84.17) 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), 41 (26,5%) patients ont définitivement arrêté le traitement après une durée médiane (disponible pour 38/41 patients) de 5,8 mois. Les raisons d'arrêt sont disponibles pour 40 patients :

- 22 patients ont arrêté en raison de la progression de la maladie,
- 7 patients sont décédés. Pour l'ensemble de ces cas, les déclarants ont évalué le lien de causalité de la cause du décès comme non-relié à IDHIFA®.
- 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,
- 2 patients ont 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.
- 1 patient a arrêté le traitement pour une autre raison : rémission moléculaire NPM1 pendant 5 ans

Trente-six (36) des 41 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 71,9 ans (intervalle : 13,50 ; 89,3), 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). Pour cinq patients atteints de LAM secondaire, « Autre » a été sélectionné correspondant à la leucémie myélomonocytaire chronique pour 4 patients et à la polyglobulie de Vaquez pour un patient.

- 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 48 (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, 212 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 total 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 11 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 14 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 chez 8% des patients. La maladie était stable pour 20% des patients et 4% des patients avaient une réponse partielle. La réponse n'était pas évaluée pour 66% des patients.

Une RC/RCi avec ou sans MRD a été rapportée pour plus de 15% des patients au cours de la visite M2, 26% des patients à la visite M3, 34,6% des patients à la visite M4 et plus de 50% des patients de la visite M10 à la visite M26. Les résultats après la visite M25 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 4 cas de pharmacovigilance (tous des initiaux) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 6 effets indésirables (EIs). Parmi ces 4 cas, 3 cas étaient graves dont 1 était d'évolution fatale (correspondant à 2 EIs).

Parmi les 6 EIs, 1 EI était attendu et 5 EIs étaient inattendus (3 graves et 2 non graves).

Pour le seul cas d'issue fatale correspondant à 2 EIs, il s'agissait d'une progression de la maladie due à une hémopathie. La relation de causalité entre IDHIFA® et ces EIs n'a pas été précisée par le déclarant.

Trois (3) Els ont conduit à un arrêt de traitement et comprennent les Els suivants (PT) : 2 “progression de la maladie” et 1 “décès dû à une hémopathie ».

Les Systèmes de Classes d’Organes (SOC) les plus représentés étaient les suivants : « tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) » (3 Els), « troubles généraux et anomalies au site d’administration » (2 Els) et « investigations » (1 El).

Les Termes Génériques (PT) inattendus (graves et non graves) étaient les suivants : « décès », « leucémie myéloïde aiguë », « augmentation de la bilirubine » et « détérioration de l’état général ».

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 303 cas de pharmacovigilance (tous des initiaux) a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 555 Els. Parmi ces 303 cas, 143 cas étaient graves dont 36 étaient d'évolution fatale (correspondant à 37 Els) et 1 d'évolution mettant en jeu le pronostic vital (correspondant à 3 Els).

Parmi les 555 Els 65 étaient attendus (42 graves et 23 non graves), et 490 Els étaient inattendus (205 graves et 285 non graves).

Deux-cent-quinze (215) Els ont conduit à une modification du traitement, 147 Els sont conduit à un arrêt de traitement, 61 Els ont conduit à une réduction de dose et 7 Els 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” (88 effets indésirables), “Affections hématologiques et du système lymphatique” (83 effets indésirables) et “Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)” (55 effets indésirables).

Soixante-treize (73) situations particulières ont été rapportées, correspondant à 37 cas : 12 utilisations non conforme au document de référence (correspondant à 6 cas), 7 progressions

de la maladie (correspondant à 6 cas), 5 inefficacités thérapeutiques (correspondant à 4 cas) et 49 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.