

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°6 de l'AAC

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

Version V2.0 –17/04/2026

Etablissement pharmaceutique distribuant le produit sous AAC



Période concernée : 9 décembre 2024 au 8 décembre 2025

Période cumulée depuis le début de l'AAC : 9 décembre 2019 au 8 décembre 2025

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 6^{ème} rapport sur la période protocolisée, il couvre la période du 9 décembre 2024 au 8 décembre 2025. 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'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France.

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

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 toutes les fiches de suivi des centres, certaines 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, 96 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 96 patients inclus dans l'AAC protocolisée, 28 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'avait été reçue pour 68 patients au moment de la clôture de la base de données pour cette période. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 1,4 (0,5 ; 2,4) mois. Parmi les patients exposés, 12 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) : décès de 6 patients (50,0%), progression de la maladie chez 5 patients (41,7%), survenue d'événement(s) indésirable(s) chez 5 patients (41,7%) et autre raison chez 1 patient (8,3%). L'autre raison déclarée chez un patient était l'altération de l'état général, non liée au traitement.

II.2. Sur la période cumulée (9 décembre 2019 – 8 décembre 2025)

a- Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Depuis le début de l'AAC protocolisée, 518 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 518 patients inclus, 284 ont été exposés à ISTODAX®. Aucune preuve de l'administration d'ISTODAX® (aucun formulaire de suivi) n'a été reçue pour 234 patients. La durée médiane de traitement des patients exposés était de 2,8 (1,4 ; 7,6) mois. Le nombre médian de cycles administrés était collecté chez 204 patients exposés (donnée était manquante chez 80 patients exposés) et était de 5,0 (2,0 ; 10,0).

Parmi les patients exposés, 174 avaient interrompu définitivement le traitement par ISTODAX® après une durée médiane de traitement de 2,7 (1,2 ; 6,0) mois. La plupart des arrêts définitifs de traitement (84,5%) ont eu lieu alors que la dose administrée était de 14 mg/m² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours. Les principales raisons de l'arrêt (plusieurs réponses pour le même patient sont possibles) étaient la progression de la maladie pour 86 patients (49,4%), le décès de 36 patients (20,7%), une autre raison pour 33 patients (19,0%), la survenue d'événements indésirables pour 28 patients (16,1%) et la décision du patient/de la famille pour 16 patients (9,2%).

Les autres raisons d'arrêt du traitement sont les suivantes (n=33) : l'allogreffe (n=7), la réponse ou la rémission complète (n=5), l'absence d'efficacité (n=4), la stabilité de maladie (n=2), la rémission partielle ou la bonne rémission (n=2), l'aggravation du syndrome cérébelleux et des mouvements choréiformes (n=1), le lymphome de Hodgkin (n=1), l'absence d'amélioration clinique (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), la progression tumorale (n=1), la prise en charge d'une autre hémopathie (n=1), l'administration d'ISTODAX® non faite (n=1), la neutropénie sévère/ thrombopénie (n=1), perdu de vue (n=1), la dénutrition (n=1), l'altération de l'état général non liée au traitement (n=1).

Au cours de l'AAC protocolisée, le traitement par ISTODAX® a été réintroduit pour 14 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 comptés deux fois dans les analyses.

Caractéristiques générales des patients

À l'initiation, sur les 518 patients inclus, le sexe a été renseigné pour 502 patients (donnée manquante chez 16 patients), 48,0% étaient des femmes (n=241) et 52,0% des hommes (n=261). L'âge a été renseigné pour 503 patients (donnée manquante pour 15 patients), l'âge moyen était de 64,9 ans. Le poids a été renseigné pour 498 patients (donnée manquante pour 20 patients) et le poids moyen était de 70,6 kg.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 518 patients inclus, 313 (60,4%) patients présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire, 196 (37,8%) patients présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire et 10 (1,9%) patients présentaient une pathologie autre qu'un LTP ou qu'un LTC. 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.

Parmi les 313 patients qui présentaient un LTP en rechute et/ou réfractaire (donnée manquante chez 2 patients), 172 (55,3%) patients présentaient un lymphome angio-immunoblastique à cellules T, 85 (27,3%) patients présentaient un lymphome à cellules T non spécifié (NOS) et 55 (17,7%) patient présentaient un autre type de LTP. Un patient présentait deux sous types de LTP, NOS et Autre (Lymphome TFH), les indications ont été confirmées par le clinicien, ce patient a été compté une seule fois dans les analyses statistiques.

Parmi les 196 (37,8%) patients qui présentaient un LTC en rechute et/ou réfractaire, 110 (56,1%) patients présentaient un mycosis fongoïde, 78 (39,8%) patients présentaient un syndrome de Sezary et 8 (4,1%) patients avaient un autre type de LTC.

Parmi les 10 patients présentant une pathologie autre qu'un LTP ou qu'un LTC, 9 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).

Caractéristiques des Prescripteurs

Au total, 289 prescripteurs répartis dans 97 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 284 patients exposés au médicament.

Posologie / Durée moyenne de suivi sous traitement :

Parmi les 284 patients exposés au cours de la période cumulée, la dose initiale d'ISTODAX® était manquante pour 17 patients. Parmi les 267 patients pour lesquels la dose initiale d'ISTODAX® a été renseignée, 260 patients (97,4%) 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 5 patients la dose initiale a été indiquée

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

comme « Autre ». La durée du traitement était collectée pour 274 patients exposés (10 données manquantes). La durée médiane du traitement pour les 274 patients exposés était de 2,8 mois (1.4 ;7.6).

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 51 (24,2%) patients exposés (donnée manquante chez 73 sur 284 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 124 (58.8%) patients exposés.

Traitements antérieurs

Parmi les 518 patients inclus au cours de la période cumulée, les informations sur le traitement par anthracyclines avant le début d'ISTODAX® étaient manquantes pour 12 patients. Parmi les 506 patients pour lesquels l'information était disponible, 409 (80,8%) ont été traités par anthracyclines. Parmi ces 409 patients, l'information sur la continuité du traitement par anthracyclines manquait pour 71 patients et était disponible pour 338 patients. Les anthracyclines étaient en cours au début d'ISTODAX® pour 18 (5,3%) patients, précédemment arrêtées pour 320 (94,7%) patients.

a- Données d'Efficacité

Bénéfice Clinique

Compte tenu de l'hétérogénéité des différentes maladies (LTP et LTC) 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 LTP 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 LTC, 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 168 des 205 patients exposés (82,0%) ayant une information disponible (la donnée était manquante chez 79 patients sur 284

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

patients exposés). En médiane, le premier bénéfice a été rapporté chez ces 168 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 284 patients exposés pendant la période cumulée, l'efficacité a été calculée chez 275 patients avec les informations disponibles. Le taux de survie globale était de 77% (67,8 ; 86,2), la survie globale médiane était Non Atteinte (Non Atteinte ; Non Atteinte) après une durée médiane de suivi de 3,9 mois. Le taux de survie sans progression était de 23,6% (7,9 ; 39,2), la médiane de survie sans progression était de 11,6 (6,604 ; 17,938) mois.

a- Données nationales de pharmacovigilance

- **Sur la période considérée**

Au cours de la période couverte par ce rapport (09 décembre 2024 – 08 décembre 2025), un total de 97 cas (*81 initiaux, 16 follow-ups*) reliés a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 146 effets indésirables.

Parmi ces 97 cas, 62 étaient graves, dont 14 d'évolution fatale (correspondant à 19 effets indésirables (EI)). Aucun cas menaçant le pronostic vital n'a été rapporté.

Parmi les 146 effets indésirables, 92 EI étaient inattendus (*53 EI graves, 39 EI non graves*) et 54 EI étaient attendus (*26 EI graves, 28 EI non graves*).

3 cas supplémentaires ont été reçus par l'ANSM au cours de la période dont voici le descriptif :

- 1 cas grave de thrombocytopénie et éruption cutanée conduisant à une hospitalisation (résolu avec une dose inchangée)
- 1 cas non grave d'aménorrhée secondaire (non résolu avec une dose inchangée)
- 1 cas grave de nausées, dysgueusie, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (non résolu) et thrombocytopénie (résolu). Ce cas est médicalement significatif et a conduit à un arrêt de traitement.

Les décès :

Les causes des décès étaient :

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

- 5 progressions de la maladie (*progression de néoplasme malin, lymphomes T*).
- 5 causes inconnues
- 2 complications infectieuses (*1 infection et 1 infection au COVID-19*)
- 1 décompensation cardiaque :
- 1 stéatose hépatique

Aucun décès n'a fait l'objet d'une évaluation de causalité par les notificateurs. Malgré des relances faites auprès des notificateurs concernant ces décès pour obtenir des informations complémentaires, celles-ci sont restées sans réponse. Ainsi, nous n'avons pu établir de lien de causalité avec la romidepsine

Les Preferred Term (PT) graves inattendus les plus représentés reçus par BMS étaient :

- Progression de néoplasme malin (22)
- Décès (5)
- Arythmie (2)
- Cytopénie (2)
- Tachycardie ventriculaire (1)
- Insuffisance cardiaque (1)

Les PT inattendus non graves les plus représentés reçus par BMS étaient :

- Hémoglobine anormale (9)
- Numération des neutrophiles anormale (3)
- Électrocardiogramme anormal (2)

Au total, 102 effets indésirables ont conduit à une modification de traitement :

- 50 EIs ont conduit à un arrêt de traitement.
- 40 EIs ont conduit à une interruption temporaire de traitement.
- 12 EIs ont conduit à une réduction de dose.

Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement comprenaient : progression de la maladie, asthénie, nausées/vomissements, thrombocytopénie, neutropénie, dégradation de l'état général, infections, troubles digestifs et trois effets cardiaques

Focus sur les effets cardiaques :

Ce sont 4 cas graves inattendus dont

- 2 cas d'arythmie cardiaque :
 - o Un cas médicalement significatif d'arythmie d'évolution inconnue, après trois mois de traitement par romidepsine, chez une patiente de 64 ans sans antécédents spécifiques. Romidepsine a été arrêtée définitivement.
 - o Un cas médicalement significatif d'évolution inconnue de trouble du rythme cardiaque avec épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue après trois mois de traitement par romidepsine, chez une patiente de 63 ans ayant un antécédent d'hépatite B. Romidepsine a été interrompue et l'effet traité par bisoprolol/perindopril.
- Un cas d'insuffisance cardiaque : cas de progression de la maladie avec décompensation cardiaque ayant entraîné le décès 3 mois après une seule administration de romidepsine. Il concerne une patiente de 72 ans avec un antécédent de syndrome de lyse tumorale.
- Un cas de FEVG diminuée sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque dans un contexte de nausées, dysgueusie et thrombocytopénie (résolue), concernant un patient de 53 ans aux antécédents de tachycardie jonctionnelle et d'embolie pulmonaire pré romidepsine . Romidepsine a été arrêté définitivement en raison de cette mauvaise tolérance digestive, et le patient est non rétabli.

Sur la période couverte par le rapport, 4 cas graves inattendus correspondant à 4 effets indésirables de toxicité cardiaque.

Parmi ces 4 cas graves rapportés, 3 cas sont médicalement significatifs et 1 cas est d'évolution fatale.

Parmi les 4 cas d'effets cardiaques observés pendant la période, un cas d'arythmie cardiaque et de tachycardie ventriculaire peuvent être considérés comme possiblement liés à la prise de romidepsine.

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

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

Douze (12) situations particulières ont été rapportées avec ou sans effet indésirable, comprenant :

- Médicament inefficace (3)
- Non-réponse au traitement (2)
- Administration du médicament interrompue (3)
- Problème d'omission de dose du médicament (1)

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

- Problème de préparation du médicament (1)
- Utilisation hors AMM concernant une indication dans la leucémie polylmphocytaire T(1)
- Erreur de stockage du médicament (1)

- **Sur la période cumulée**

Depuis le début de l'accès (à partir du 09-déc-2019), un total de 427 cas reliés a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 735 effets indésirables. Parmi ces 427 cas, 208 étaient graves, dont 45 d'évolution fatale (correspondant à 69 effets indésirables), et 219 non graves. 4 cas « menaçant le pronostic vital » ont été rapportés.

Les principales causes des décès cumulés étaient :

- Progression de la maladie / progression de néoplasme malin
- Complications infectieuses (sepsis, COVID-19)
- Événements cardiovasculaires graves (insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque)
- Dégradation majeure de l'état général

Parmi les 735 effets indésirables, 279 étaient attendus (102 EI graves et 177 EI non graves) et 456 inattendus (194 EI graves et 262 EI non graves).

En plus de ce total, 3 cas ont été reçus par l'ANSM au cours de la période considérée.

PT graves inattendus les plus représentés :

- Progression de néoplasme malin (54)
- Décès (15).
- Insuffisance cardiaque (6), arythmie (2), tachycardie ventriculaire (1).
- Insuffisance hépatique (4), cytolysse hépatique (2).
- Septicémie staphylococcique (2), discite intervertébrale (2).
- Encéphalite auto-immune (1), syndrome cérébelleux (1), hémorragie cérébrale (1).

PT inattendus non graves les plus représentés :

- Hémoglobine anormale (31), ECG anormal (9), numération plaquettaire anormale (10), numération des neutrophiles anormale (9).

- Malaise (2), non-observance du traitement (2), événement non évaluable (2).

Au total, 420 effets indésirables ont conduit à une modification de traitement : 280 arrêts, 84 réductions de dose et 56 interruptions de traitement.

Au cours du suivi cumulatif, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

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

Soixante-six (66) cas de situations spéciales ont été rapportées avec ou sans effet indésirable, comprenant : erreurs de stockage (17), usage hors AMM (16), inefficacité de traitement (11) et autres (interruptions d'administration, problèmes de préparation...).

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 six ans, encadrée par le PUT-SP (du 9 décembre 2019 au 8 décembre 2025), 97 sites en France ont fait des demandes de traitement par ISTODAX®.

Sur cette période cumulée, 518 patients ont été inclus dans l'AAC, dont 17 patients qui avaient été inclus avant la mise en place du protocole (PUT-SP) et 501 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 2024 et le 8 décembre 2025 (période concernée), 96 patients ont été inclus dont 28 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®.

Résumé du rapport de synthèse n°6 du 04/02/2026

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