
Résumé de rapport de synthèse n°1

Accès précoce [KIMOZO - témozolomide]

Rapport n°1 - Période du 01 juin 2022 au 01 février 2023

1- Introduction

Le 31/03/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce, après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament KIMOZO (témozolomide) dans l'indication : « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ».

L'AP a débuté le 01/06/2022 avec la mise à disposition du médicament et le 1^{er} patient a été inclus le 14/06/2022.

Ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Ce rapport de synthèse périodique n°1 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) chez les patients inclus dans l'AP sur la période du 01/06/2022 au 01/02/2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 25 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 15 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Parmi les 15 patients inclus, 2 sont considérées comme exposés au traitement (administration du traitement confirmée).

La durée de suivi dans l'AP au cours de la période était de 0,1 mois et 2,5 mois pour les 2 patients exposés au traitement.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Age (ans)	N	15
	Moyenne $\pm$ ET	4.2 $\pm$ 2.5
	Médiane	4.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 6.0
	Min. ; Max.	1 ; 9
	Manquant	0
Sexe	Féminin	4 (26.7%)
	Masculin	11 (73.3%)
Poids (kg)	N	15
	Moyenne $\pm$ ET	15.590 $\pm$ 4.575
	Médiane	14.450
	Q1 ; Q3	11.600 ; 20.800
	Min. ; Max.	10.5 ; 23.1
	Manquant	0
Taille (cm)	N	15
	Moyenne $\pm$ ET	98.7 $\pm$ 19.9
	Médiane	99.0
	Q1 ; Q3	84.0 ; 118.0
	Min. ; Max.	61* ; 130
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	N	15
	Moyenne $\pm$ ET	16.65 $\pm$ 6.15
	Médiane	15.20
	Q1 ; Q3	14.20 ; 16.10
	Min. ; Max.	12.9 ; 38.4*
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (classes)	Maigre	14 (93.3%)
	Obèse	1* (6.7%)

**Il est indiqué qu'un patient de 4 ans mesure 61 cm. Cette donnée aberrante est en attente de modification de la part du centre.*

Caractéristiques de la maladie

L'ancienneté médiane du diagnostic initial du neuroblastome était de 5,7 mois (min : 3 – max : 36,2).

Tableau 2 : Données du diagnostic initial du neuroblastome chez les patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Stratification du risque au diagnostic initial	Très faible/faible	1 (6.7%)
	Intermédiaire	1 (6.7%)
	Haut risque	13 (86.7%)
Amplification MYCN	Non	8 (53.3%)
	Oui	7 (46.7%)
Mutations ou amplification ALK	Non	11 (73.3%)
	Non disponible	4 (26.7%)

Tableau 3 : Statut actuel de la maladie chez les patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Maladie métastatique	Non	1 (6.7%)
	Oui	14 (93.3%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Os	10 (71.4%)
	Moelle osseuse	9 (64.3%)
	Adénopathie à distance	4 (28.6%)
	Poumon	3 (21.4%)
	Autre	2 (14.3%)
	Foie	1 (7.1%)
	SNC	1 (7.1%)
NBL réfractaire	Non	4 (26.7%)
	Oui	11 (73.3%)
NBL récidivant	Non	11 (73.3%)
	Oui	4 (26.7%)

Variable(s)		Total (N=15)
Critères	Scanner + Scintigraphie MIBG	6 (40%)
	Scintigraphie MIBG	4 (26.7%)
	Scanner	2 (13.3%)
	IRM + Cytologie/histologie	1 (6.7%)
	Scanner + FDG-PET	1 (6.7%)
	Scanner + IRM + Scintigraphie MIBG	1 (6.7%)
Statut de performance - Score de Lansky	60%	1 (6.7%)
	80%	1 (6.7%)
	90%	5 (33.3%)
	100%	8 (53.3%)
Statut de performance - Score de Lansky (en classes)	60-70%	1 (6.7%)
	80-100%	14 (93.3%)
Grossesse	NA	13 (86.7%)
	Patiente non pubère	2 (13.3%)

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Traitement d'induction	Induction COJEC	10 (66.7%)
	Induction GPOH	2 (13.3%)
	Induction autre	3 (20%)
Chirurgie	Non	9 (60%)
	Résection totale	4 (26.7%)
	Résection partielle	2 (13.3%)
Chimiothérapie à hautes doses (CHD) chez les patients non réfractaires	CHD Busulfan + Melphalan	3 (75%)
	CHD autre	1 (25%)
Greffe de cellules souches	Manquant	2
	Non	8 (61.5%)
	Oui	5 (38.5%)

Variable(s)		Total (N=15)
Radiothérapie	Manquant	1
	Non	9 (64.3%)
	Oui	5 (35.7%)
Si oui	Tumeur primitive	5 (100%)
Traitement d'entretien chez les patients non réfractaires	Manquant	2
	Autre	2 (100%)
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide	Non	11 (73.3%)
	Oui	4 (26.7%)
Chimiothérapie en cours	Manquant	1
	Non	3 (100%)
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide : détail	TMZ + topotécan	3 (75%)
	TMZ + irinotécan	1 (25%)

Tableau 5 : NFS et taux de plaquettes à baseline chez les patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Hémoglobine	Normal	8 (53.3%)
	Anormal	7 (46.7%)
Leucocytes	Normal	11 (73.3%)
	Anormal	4 (26.7%)
Neutrophiles	Normal	13 (86.7%)
	Anormal	2 (13.3%)
Plaquettes	Normal	8 (53.3%)
	Anormal	7 (46.7%)

Les valeurs des neutrophiles étaient basses mais dans les critères d'éligibilité pour 2 patients pour lesquels la moelle osseuse était atteinte ($\geq 0,50$ G/L).

Les valeurs de plaquettes étaient anormales chez 7 patients mais dans les critères d'éligibilité pour 3 patients (≥ 50 G/L $\geq$ ou 75 G/L selon que la moelle osseuse était atteinte ou pas). 4 autres patients, tous atteints de neuroblastome réfractaire, récemment traités par la

chimiothérapie d'induction, présentaient des valeurs de plaquettes inférieures au critère d'éligibilité au moment de la demande d'accès au traitement. Cette toxicité transitoire de la chimiothérapie d'induction est attendue ; une nouvelle NFS était nécessaire dans les 3 jours précédant l'initiation du traitement par Kimoza pour confirmer la remontée des plaquettes et la possibilité d'administrer le médicament.

Tableau 6 : Fonction hépatique à baseline chez les patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
ASAT	Normal	11 (73.3%)
	Anormal	4 (26.7%)
ALAT	Normal	12 (80%)
	Anormal	3 (20%)
Bilirubine totale sérique	Normal	13 (86.7%)
	Anormal	2 (13.3%)

La recherche d'Ag HBS était négative chez 15 patients.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur cette période, 8 centres ont participé à l'AP dont 11 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AP.

La région la plus représentée en termes de médecins participants (4 médecins ; 36%) et de patients inclus (8 patients ; 53%) est l'Ile-de-France.

Tableau 7 : Répartition géographique des prescripteurs et des patients inclus

Région	Nombre de prescripteurs actifs (N=11)	Nombre de patients inclus (N=15)
Île-de-France	4	8
Grand-Est	2	2
Pays de la Loire	2	2
Bourgogne-Franche-Comté	1	1
Hauts-de-France	1	1
Nouvelle-Aquitaine	1	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

Il est à noter que tous les prescripteurs ont prévu d'administrer Kimoza en association avec un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotécan) comme le permet le PUT-RD. Dans 60% des cas, le topotécan était prévu en association.

La posologie prévue de Kimoza était globalement conforme à celle prévue dans le RCP du produit et telle que décrite dans le PUT-RD ; c'est ainsi que les 6 patients (40% de la cohorte) devant être traités par l'association témozolomide et irinotécan devaient prendre une dose journalière de Kimoza de 100 mg/m², alors que les patients traités par l'association témozolomide et topotécan devaient tous prendre une dose journalière supérieure, conforme au RCP à 150 mg/m², sauf un patient devant prendre une dose plus faible (110 mg/m²), justifiée par son jeune âge (nourrisson de 16 mois pesant 11 kg).

Les doses envisagées d'irinotécan et de topotécan étaient également globalement conformes à celles prévues dans le RCP et le PUT-RD, à 50 mg/m²/jour et à 0,75 mg/m²/jour, respectivement.

Tableau 8 : Traitements prévus par Kimoza pour les 15 patients inclus

Variable(s)		Total (N=15)
Modalité d'administration de KIMOZO	Association	15 (100%)
Dose envisagée de Kimoza (mg/m ²)	100	6 (40%)
	110	1 (6.7%)
	150	8 (53.3%)
Traitement en association	Topotécan	9 (60%)
	Irinotécan	6 (40%)
Dose envisagée de topotécan (mg/m ²)	Manquant	1
	0.75	7 (87.5%)
	0.94	1 (12.5%)
Dose envisagée d'irinotécan (mg/m ²)	50	6 (100%)
Durée de cycle envisagée (jours)	Manquant	2
	21	6 (46.2%)
	28	7 (53.8%)

Sur la période, selon les données collectées, 2 patients ont été confirmés exposés au médicament Kimoza.

Un patient a initié le traitement par Kimoza à la dose journalière de 120 mg/m² (pas de justification concernant la posologie réduite par rapport à celle prévue de 150 mg/m² dans sa fiche d'accès au traitement), en association au topotécan (0,94 mg/m² qui est une dose plus forte que celle préconisée dans le RCP). Aucune autre information concernant la suite du traitement n'a été collectée sur la période.

Le second patient a reçu 2 cycles de traitement par Kimoza à la dose de 150 mg/m² en association au topotécan. Le traitement par Kimoza a été arrêté sans raison précisée. Le médecin a indiqué la poursuite d'un traitement par l'association topotécan / cyclophosphamide. Aucune interruption / arrêt temporaire ou modification de posologie n'a été rapporté chez ces patients.

c. Données d'efficacité

Temps jusqu'à arrêt de traitement ou décès

Un arrêt de traitement a été rapporté au cours de la période chez un patient ayant reçu 2 cycles.

Survie globale

Non applicable car aucun arrêt de traitement en raison d'un décès n'a été rapporté au cours de la période.

d. Données de qualité de vie

Non applicable

e. Données nationales de pharmacovigilance

Aucun cas de pharmacovigilance ni de situation particulière n'a été rapporté au cours de la période.

3- Conclusion

Ce premier rapport de l'AP Kimoza couvre la période du 01/06/2022 (mise à disposition du médicament) au 01/02/2023.

Au cours de la période, 25 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 15 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 2 d'entre eux.

Parmi les 15 patients inclus, il y avait 11 garçons et 4 filles. L'âge médian était de 4 ans [min : 1 – max : 9]. Le délai médian depuis le diagnostic initial de neuroblastome était de 5,7 mois [min : 3 – max : 36,2]. Au moment de la demande d'accès au traitement, la maladie était métastatique chez 14 patients (93,3%) avec des localisations principalement aux niveaux des os (71,4%) et de la moelle osseuse (64,3%), et majoritairement réfractaire (73,3%). Le score

de Lansky était bon, de 80-100% pour 14 patients (93,3%). Concernant le traitement d'induction, 10 patients (66,7%) ont reçu une induction COJEC constitué de cisplatine, vincristine, carboplatine, étoposide, et cyclophosphamide. 6 patients (40%) ont subi une chirurgie (avec résection totale pour 4 d'entre eux). 4 patients ont préalablement reçu une chimiothérapie à base de témozolomide (3 en association au topotécan et 1 en association à l'ironotécan), avant que Kimozo ne leur soit prescrit. Chez les 15 patients, les prescripteurs prévoyaient d'administrer Kimozo en association avec un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) comme le permet le PUT-RD. Dans 60% des cas, le topotécan était prévu en association. La posologie prévue de Kimozo était globalement conforme à celle prévue dans le RCP du produit et telle que décrite dans le PUT-RD.

Chez les 2 patients confirmés exposés au médicament Kimozo, aucune interruption / arrêt temporaire ou modification de posologie n'a été rapporté. Le traitement a été arrêté après 2 cycles chez un patient sans raison précisée.

Le nombre de patients pour lesquels des fiches de suivi de traitement ont été collectés est faible sur la période (13%). Néanmoins, le laboratoire estime que la plupart des patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été accepté, ont été effectivement exposés au traitement, compte tenu du nombre de flacons de Kimozo distribués sur la période (35 flacons, 1 flacon permettant généralement d'effectuer une cure de traitement – 5 jours de traitement sur un cycle de 21 ou 28 jours). Le laboratoire s'engage à activement contacter chaque centre pour confirmer le traitement effectif des 15 patients inclus et tenter de collecter les données correspondantes.

Aucun cas de pharmacovigilance ni de situation particulière n'a été rapporté au cours de la période.

A date, il n'a été collecté aucune information de pharmacovigilance pouvant impacter négativement le profil de sécurité du produit.

Aussi, le laboratoire n'estime pas nécessaire de modifier le PUT-RD de Kimozo.