
Résumé de rapport de synthèse n°2

Accès précoce [KIMOZO - témozolomide]

Rapport n°1 - Période du 02 février 2023 au 15 février 2024

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°2 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 02/02/2023 au 15/02/2024.

L'autorisation d'accès précoce pour KIMOZO a été renouvelé par la HAS le 15 juin 2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 40 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 27 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 27 patients inclus, 16 sont considérés comme exposés au traitement (administration du traitement confirmée).

Depuis le début de l'AP, 63 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 42 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 42 patients inclus, 24 sont considérés comme exposés au traitement (administration du traitement confirmée).

La durée médiane de suivi était de 2,1 mois [0,2 – 9,4] pour les 24 patients exposés au traitement.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Age (ans)	Moyenne $\pm$ ET	4.4 $\pm$ 2.8	4.3 $\pm$ 2.7
	Médiane	4.0	4.0
	Min. ; Max.	1 ; 15	1 ; 15
	Manquant	0	0
Sexe	Féminin	14 (51.9%)	18 (42.9%)
	Masculin	13 (48.1%)	24 (57.1%)
Poids (kg)	Moyenne $\pm$ ET	16.2 $\pm$ 5.4	16.0 $\pm$ 5.1
	Médiane	15.5	15.1
	Min. ; Max.	9.1 ; 35	9.1 ; 35
	Manquant	0	0
Taille (cm)	Moyenne $\pm$ ET	103.8 $\pm$ 16.5	102.9 $\pm$ 16.5
	Médiane	104.0	103.5
	Min. ; Max.	73 ; 150	73 ; 150
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	Moyenne $\pm$ ET	14.8 $\pm$ 1.5	14.9 $\pm$ 1.4
	Médiane	15.0	15.0
	Min. ; Max.	11.8 ; 17.9	11.8 ; 17.9
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (classes)	Maigre	27 (100%)	42 (100%)

Caractéristiques de la maladie

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

Variable(s)		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Stratification du risque au diagnostic initial	Haut risque	26 (100%)	41 (100%)
	Manquant	1	1
Amplification MYCN	Non	15 (55.6%)	23 (54.8%)
	Oui	12 (44.4%)	19 (45.2%)
Mutations ou amplification ALK	Non	22 (81.5%)	33 (78.6%)
	Non disponible	5 (18.5%)	9 (21.4%)

La plupart des patients inclus ont une maladie métastatique (90,5 %). Vingt et un patients (50 %) présentaient un neuroblastome récidivant et 19 patients (45,2 %) un neuroblastome réfractaire. Deux patients n'étaient ni réfractaires ni en rechute (4,8 %) : l'un a dû interrompre définitivement son traitement d'induction par suite d'un effet indésirable attribué au carboplatine, et un bras d'induction Kimozo + irinotecan a été décidé en RCP ; pour l'autre, une seconde ligne d'induction a été discutée et validée en RCP de la SFCE.

La très grande majorité des patients (95,2 %) avait un score de performance Lansky entre 80 et 100 %, traduisant un état de performance fonctionnelle normal ou quasi-normal.

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

Variables		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Maladie métastatique	Non	3 (11.1%)	4 (9.5%)
	Oui	24 (88.9%)	38 (90.5%)
Localisation(s) actuelle(s) des métastases	Os	18 (75.0%)	28 (73.7%)
	Moelle osseuse	17 (70.8%)	26 (68.4%)
	Adénopathie à distance	10 (41.7%)	14 (36.8%)
	Poumon	4 (16.7%)	7 (18.4%)
	Foie	3 (12.5%)	4 (10.5%)
	Autre	1 (4.2%)	3 (7.9%)
	SNC	1 (4.2%)	2 (5.3%)
NBL réfractaire	Non	17 (63%)	21 (50%)
	Oui	10 (37%)	21 (50%)
NBL récidivant	Non	12 (44.4%)	23 (54.8%)
	Oui	15 (55.6%)	19 (45.2%)

Variables		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Critères	Scanner + Scintigraphie MIBG	9 (33.3%)	15 (35.7%)
	Scintigraphie MIBG	4 (14.8%)	8 (19%)
	Scanner + Scintigraphie MIBG + Cytologie/histologie	5 (18.5%)	5 (11.9%)
	Scanner	1 (3.7%)	3 (7.1%)
	Scanner + FDG-PET	1 (3.7%)	2 (4.8%)
	Scanner + IRM + Scintigraphie MIBG	1 (3.7%)	2 (4.8%)
	Cytologie/histologie	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	IRM + Cytologie/histologie	0 (0%)	1 (2.4%)
	Scanner + Cytologie/histologie	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	Scanner + IRM	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	Scanner + IRM + Scintigraphie MIBG + FDG-PET	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	Scanner + IRM + Scintigraphie MIBG + FDG-PET + Cytologie/histologie	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	Scintigraphie MIBG + Cytologie/histologie	1 (3.7%)	1 (2.4%)
Statut de performance - Score de Lansky	40%	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	60%	0 (0%)	1 (2.4%)
	80%	4 (14.8%)	5 (11.9%)
	90%	6 (22.2%)	11 (26.2%)
	100%	16 (59.3%)	24 (57.1%)
Statut de performance - Score de Lansky (en classes)	30-50%	1 (3.7%)	1 (2.4%)
	60-70%	0 (0%)	1 (2.4%)
	80-100%	26 (96.3%)	40 (95.2%)
Grossesse	NA	13 (48.1%)	24 (57.1%)
	Patiente non pubère	13 (48.1%)	17 (40.5%)
	Patiente pubère et abstinente	1 (3.7%)	1 (2.4%)

L'ancienneté du diagnostic en fonction du caractère réfractaire, récidivant ou ni l'un ni l'autre du neuroblastome est présenté dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Ancienneté du diagnostic initial en fonction du caractère réfractaire, récidivant ou ni réfractaire ni récidivant du neuroblastome (cumul)

Variables		Réfractaire (N=19)	En rechute (N=21)	Ni réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=42)
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	Moyenne ± ET	6.60 ± 8.09	25.54 ± 28.56	4.15 ± 1.63	15.95 ± 22.83
	Médiane	4.10	14.20	4.15	8.35
	Min. ; Max.	2.9 ; 36.2	8 ; 133.8	3 ; 5.3	2.9 ; 133.8

Variables		Réfractaire (N=19)	En rechute (N=21)	Ni réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=42)
Manquant		0	0	0	0
Ancienneté du diagnostic initial (années)	Moyenne ± ET	0.55 ± 0.67	2.12 ± 2.38	0.30 ± 0.14	1.32 ± 1.90
	Médiane	0.30	1.20	0.30	0.70
	Min. ; Max.	0.2 ; 3	0.7 ; 11.1	0.2 ; 0.4	0.2 ; 11.1
	Manquant	0	0	0	0

Tableau 5 : Traitements antérieurs des patients inclus (période)

Variables		Réfractaire (N=8)	En rechute (N=17)	Ni Réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=27)
Traitement d'induction	Induction COJEC	7 (87.5%)	14 (82.4%)	2 (100%)	23 (85.2%)
	Induction GPOH	1 (12.5%)	3 (17.6%)	0 (0%)	4 (14.8%)
Chirurgie	Non	8 (100%)	1 (5.9%)	2 (100%)	11 (40.7%)
	Résection totale	0 (0%)	12 (70.6%)	0 (0%)	12 (44.4%)
	Résection partielle	0 (0%)	4 (23.5%)	0 (0%)	4 (14.8%)
Chimiothérapie à hautes doses (CHD)	Non	8 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	9 (33.3%)
	Oui	0 (0%)	17 (100%)	1 (50%)	18 (66.7%)
Si oui, laquelle	CHD Busulfan + Melphalan		16 (94.1%)	0 (0%)	16 (88.9%)
	CHD autre		1 (5.9%)	1 (100%)	2 (11.1%)
Greffe de cellules souches	Non	8 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	10 (37%)
	Oui	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	17 (63%)
Radiothérapie	Non	8 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	10 (37%)
	Oui	0 (0%)	17 (100%)	0 (0%)	17 (63%)
Si oui, localisation	Tumeur primitive		14 (100%)		14 (100%)
	Manquant		3		3
Traitement d'entretien	Non	8 (100%)	2 (12.5%)	2 (100%)	12 (46.2%)
	Oui	0 (0%)	14 (87.5%)	0 (0%)	14 (53.8%)
	Manquant	0	1	0	1
Si oui, lequel	Isotrétinoïne		3 (21.4%)		3 (21.4%)
	Dinutuximab bêta		8 (57.1%)		8 (57.1%)
	Dinutuximab bêta + Isotrétinoïne		3 (21.4%)		3 (21.4%)

Variables		Réfractaire (N=8)	En rechute (N=17)	Ni Réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=27)
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide	Non	8 (100%)	12 (70.6%)	2 (100%)	22 (81.5%)
	Oui	0 (0%)	5 (29.4%)	0 (0%)	5 (18.5%)
Chimiothérapie en cours	Non		3 (60%)		3 (60%)
	Oui		2 (40%)		2 (40%)
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide : détail	TMZ + topotécan		3 (60%)		3 (60%)
	TMZ + irinotécan		1 (20%)		1 (20%)
	TMZ + autre		1 (20%)		1 (20%)
Durée de traitement à base témozolomide N			2		2
si le traitement est toujours en cours au moment de la DAT (mois)	Moyenne ± ET		18.60 ± 7.64		18.60 ± 7.64
	Médiane		18.60		18.60
	Min. ; Max.		13.2 ; 24		13.2 ; 24
	Manquant		0		0

Tableau 6 : Traitements antérieurs des patients inclus (cumul)

Variables		Réfractaire (N=19)	En rechute (N=21)	Ni Réfractair e ni en rechute (N=2)	Total (N=42)
Traitement d'induction	Induction COJEC	13 (68.4%)	18 (85.7%)	2 (100%)	33 (78.6%)
	Induction GPOH	3 (15.8%)	3 (14.3%)	0 (0%)	6 (14.3%)
	Induction autre	3 (15.8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7.1%)
Chirurgie	Non	17 (89.5%)	1 (4.8%)	2 (100%)	20 (47.6%)
	Résection totale	0 (0%)	16 (76.2%)	0 (0%)	16 (38.1%)
	Résection partielle	2 (10.5%)	4 (19%)	0 (0%)	6 (14.3%)
Chimiothérapie à hautes doses (CHD)	Non	18 (94.7%)	0 (0%)	1 (50%)	19 (45.2%)
	Oui	1 (5.3%)	21 (100%)	1 (50%)	23 (54.8%)
Si oui, laquelle	CHD Busulfan + Melphalan	1 (100%)	19 (90.5%)	0 (0%)	20 (87%)
	CHD autre	0 (0%)	2 (9.5%)	1 (100%)	3 (13%)
Greffe de cellules souches	Non	17 (94.4%)	0 (0%)	2 (100%)	19 (46.3%)
	Oui	1 (5.6%)	21 (100%)	0 (0%)	22 (53.7%)
	Manquant	1	0	0	1
Radiothérapie	Non	17 (94.4%)	0 (0%)	2 (100%)	19 (46.3%)

Variables		Réfractaire (N=19)	En rechute (N=21)	Ni Réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=42)
	Oui	1 (5.6%)	21 (100%)	0 (0%)	22 (53.7%)
	Manquant	1	0	0	1
Si oui, localisation	Tumeur primitive	1 (100%)	18 (100%)		19 (100%)
	Manquant	0	3		3
Traitement d'entretien	Non	18 (94.7%)	2 (11.1%)	2 (100%)	22 (56.4%)
	Oui	1 (5.3%)	16 (88.9%)	0 (0%)	17 (43.6%)
	Manquant	0	3	0	3
Si oui, lequel	Isotrétinoïne	0 (0%)	3 (18.8%)		3 (17.6%)
	Dinutuximab bêta	1 (100%)	8 (50%)		9 (52.9%)
	Dinutuximab bêta + Isotrétinoïne	0 (0%)	5 (31.3%)		5 (29.4%)
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide	Non	16 (84.2%)	15 (71.4%)	2 (100%)	33 (78.6%)
	Oui	3 (15.8%)	6 (28.6%)	0 (0%)	9 (21.4%)
Chimiothérapie en cours	Non	3 (100%)	3 (60%)		6 (75%)
	Oui	0 (0%)	2 (40%)		2 (25%)
	Manquant	0	1		1
Chimiothérapie préalable à base de témozolomide : détail	TMZ + topotécan	2 (66.7%)	4 (66.7%)		6 (66.7%)
	TMZ + irinotécan	1 (33.3%)	1 (16.7%)		2 (22.2%)
	TMZ + autre	0 (0%)	1 (16.7%)		1 (11.1%)
Durée de traitement à base témozolomide si le traitement est toujours en cours au moment de la DAT (mois)	N		2		2
	Moyenne ± ET		18.60 ± 7.64		18.60 ± 7.64
	Médiane		18.60		18.60
	Min. ; Max.		13.2 ; 24		13.2 ; 24
	Manquant		0		0

Tableau 7 : NFS et taux de plaquettes à baseline chez les patients inclus

Variable(s)		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Hémoglobine	Normal	12 (44.4%)	20 (47.6%)
	Anormal	15 (55.6%)	22 (52.4%)
Leucocytes	Normal	19 (70.4%)	30 (71.4%)
	Anormal	8 (29.6%)	12 (28.6%)

Variable(s)		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
Neutrophiles	Normal	22 (81.5%)	35 (83.3%)
	Anormal	5 (18.5%)	7 (16.7%)
Plaquettes	Normal	17 (63%)	25 (59.5%)
	Anormal	10 (37%)	17 (40.5%)

Au total, les valeurs des neutrophiles étaient anormales mais dans les critères d'éligibilité pour les 7 patients ($\geq 0,75$ G/L ou $0,50$ G/L selon que la moelle osseuse était atteinte ou pas).

Les valeurs de plaquettes étaient anormales chez 17 patients mais dans les critères d'éligibilité pour 11 patients (≥ 50 G/L ou 75 G/L selon que la moelle osseuse était atteinte ou pas). Pour 2 autres patients, les valeurs, très proches des critères d'éligibilité, ont été jugées acceptables. Les 4 patients restants, atteints de neuroblastome réfractaire pour 3 d'entre eux et donc récemment traités par la chimiothérapie d'induction, et en rechute pour le dernier, 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 avant l'initiation du traitement par Kimoza pour confirmer la remontée des plaquettes et la possibilité d'administrer le médicament. Celle-ci a été reçue pour 2 des 4 patients.

Tableau 8 : Fonction hépatique à baseline chez les patients inclus

Variable(s)		Période 2 (N=27)	Total (N=42)
ASAT	Normal	22 (81.5%)	33 (78.6%)
	Anormal	5 (18.5%)	9 (21.4%)
ALAT	Normal	24 (88.9%)	36 (85.7%)
	Anormal	3 (11.1%)	6 (14.3%)
Bilirubine totale sérique	Normal	26 (96.3%)	39 (92.9%)
	Anormal	1 (3.7%)	3 (7.1%)

La recherche d'Ag HBS était négative chez les 42 patients inclus (1 DM).

Caractéristiques des prescripteurs

Depuis le début de l'AP, 12 centres ont participé à l'AP avec 21 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AP.

La région la plus représentée en termes de médecins participants (9 médecins ; 42,9 %) et de patients inclus (25 patients ; 59,5 %) est l'Ile-de-France.

Tableau 9 : Répartition géographique des prescripteurs et des patients inclus

Région	Période 2		Total	
	Nombre de prescripteurs actifs (N=14)	Nombre de patients inclus (N=27)	Nombre de prescripteurs actifs (N=21)	Nombre de patients inclus (N=42)
Île-de-France	7 (50%)	17 (63.0%)	9 (42.9%)	25 (59.5%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (7.1%)	1 (3.7%)	2 (9.5%)	2 (4.8%)
Grand-Est	1 (7.1%)	1 (3.7%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
Hauts-de-France	1 (7.1%)	2 (7.4%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
Pays de la Loire	1 (7.1%)	1 (3.7%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (7.1%)	2 (7.4%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
Martinique	1 (7.1%)	1 (3.7%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)
Nouvelle-Aquitaine	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (2.4%)
Occitanie	1 (7.1%)	2 (7.4%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Il est à noter que l'ensemble des 24 patients confirmés comme exposés étaient traités par Kimozo en association avec un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotécan) comme le permettait le PUT-RD.

La posologie de Kimozo au Cycle 1 (C1) était globalement conforme à celle prévue dans le RCP du produit et telle que décrite dans le PUT-RD ; c'est ainsi que les 10 patients (41,7 %) traités par l'association témozolomide et irinotécan ont pris une dose de Kimozo de 100 mg/m²/jour sur 5 jours au C1, alors que les 14 patients (58,3 %) traités par l'association témozolomide et topotécan ont pris une dose supérieure, conforme au RCP, à 150 mg/m²/jour sur 5 jours au C1, sauf un patient ayant pris une dose au C1 plus faible (150 mg/m²/jour pendant 4 jours au lieu de 5) en raison d'une toxicité hématologique lors des cycles antérieurs. Concernant les doses de Kimozo aux cycles suivants (post C1), on observe peu de modifications. Un patient a reçu au C2 Kimozo à 107 mg/m² (150 mg/m² au C1) et topotécan à 0,50 mg/m² (0,75 mg/m² au C1) en raison d'une toxicité hématologique. Un autre a reçu de l'irinotécan à 50 mg/m² au C2 (40 mg/m² au C1) en raison d'une bonne tolérance. Les 11 patients qui ont eu au moins 3 cycles de traitement, ont tous reçus des doses de Kimozo selon les posologies du RCP.

Les doses d'irinotécan et de topotécan prévues dans le RCP et le PUT-RD sont respectivement de 50 mg/m²/jour et de 0,75 mg/m²/jour et ont été respectés pour les 2 premiers cycles (sauf les 2 cas précédemment décrits), et sur les cycles suivants.

Tableau 10 : Traitements par Kimozo au cours du suivi pour les patients exposés

Variables		Période 2 (N=16)	Total (N=24)
Nombre de cycles reçus	1	4 (25.0%)	7 (29.2%)
	2	5 (31.3%)	6 (25.0%)
	3	2 (12.5%)	5 (20.8%)
	4	3 (18.8%)	3 (12.5%)

Variables		Période 2 (N=16)	Total (N=24)
	5	1 (6.3%)	1 (4.2%)
	7	1 (6.3%)	1 (4.2%)
	9	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Nombre de cycles reçus	N	16	24
	Moyenne ± ET	2.8 ± 1.7	2.8 ± 2.0
	Médiane	2.0	2.0
	Q1 ; Q3	1.5 ; 4.0	1.0 ; 3.5
	Min. ; Max.	1 ; 7	1 ; 9
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C1	100	7 (43.8%)	10 (41.7%)
	120*	0 (0.0%)	1 (4.2%)
	150	9 (56.3%)	13 (54.2%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C2	100	4 (33.3%)	5 (29.4%)
	107	1 (8.3%)	1 (5.9%)
	150	7 (58.3%)	9 (52.9%)
	Manquant	0 (0.0%)	2 (11.8%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C3	100	3 (42.9%)	4 (36.4%)
	150	4 (57.1%)	5 (45.5%)
	Manquant	0 (0.0%)	2 (18.2%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C4	100	2 (40.0%)	2 (33.3%)
	150	3 (60.0%)	4 (66.7%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C5	150	2 (100.0%)	3 (100.0%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C6	150	1 (100.0%)	2 (100.0%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C7	150	1 (100.0%)	2 (100.0%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C8	150		1 (100.0%)
Dose de Kimoza (mg/m ²) au C9	150		1 (100.0%)

la dose journalière est bien de 150 mg/m² sur 4 jours / 5 donc 150 $\frac{4}{5}$ équivalent à 120 mg/m² sur 5 jours.

Au total, une interruption temporaire de traitement et/ou arrêt de traitement et/ou modification de posologie et/ou de durée du cycle a été rapportée chez 12 patients (50 %) au cours du suivi.

Il apparaît que ce sont des interruptions temporaires de traitement, avec allongement de la durée entre 2 cycles, qui est rapporté le plus fréquemment, chez 10 patients (41,7 %). Les causes en sont notamment de la toxicité hématologique ou des infections intercurrentes qui nécessitent de retarder le cycle suivant. Des modifications de dose sont également rapportées,

mais moins fréquemment, chez 2 patients (8,3 %) uniquement (une augmentation pour bonne tolérance et une diminution de dose pour toxicité hématologique).

Tableau 11 : Interruption temporaire, arrêt de traitement ou modification de posologie ou de durée de cycle au cours du suivi

Variables		Période (N=16)	Total (N=24)
Interruption/arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie / de durée du cycle au cours du suivi	Non	3 (18.8%)	5 (20.8%)
	Oui	9 (56.3%)	12 (50.0%)
	Manquant	4 (25.0%)	7 (29.2%)
Interruption temporaire de Kimozo pendant ou en cours d'un cycle au cours du suivi	Non	1 (6.3%)	2 (8.3%)
	Oui	8 (50.0%)	10 (41.7%)
	Manquant	7 (43.8%)	12 (50.0%)
Arrêt définitif de Kimozo pendant ou à la fin d'un cycle au cours du suivi	Non	8 (50.0%)	10 (41.7%)
	Oui	1 (6.3%)	2 (8.3%)
	Manquant	7 (43.8%)	12 (50.0%)
Modification de la dose de Kimozo au cours du suivi	Non	8 (50.0%)	10 (41.7%)
	Oui	1 (6.3%)	2 (8.3%)
	Manquant	7 (43.8%)	12 (50.0%)
Modification de la dose du traitement en association au cours du suivi	Non	8 (50.0%)	10 (41.7%)
	Oui	1 (6.3%)	2 (8.3%)
	Manquant	7 (43.8%)	12 (50.0%)
Modification de la durée du cycle au cours du suivi	Non	8 (50.0%)	10 (41.7%)
	Oui	1 (6.3%)	2 (8.3%)
	Manquant	7 (43.8%)	12 (50.0%)

Au total, 14 arrêts définitifs de traitement par Kimozo ont été rapportés au cours de l'AP, via des fiches d'arrêts de traitement, dont 6 progressions de la maladie et 2 décès liés à la progression de la maladie.

Il est à noter que 4 arrêts définitifs sur 14 sont déclarés liés à une fin de traitement planifiée. Ces 4 arrêts surviennent chez 4 patients souffrant de neuroblastome réfractaire. Dans 2 cas sur 4 pour lesquels l'information était disponible, il a été confirmé que grâce à la chimiothérapie complémentaire avec Kimozo, ces 2 patients ont progressé vers un traitement de consolidation avec Busulfan/Melphalan ou de double consolidation avec Thiotepa, Busulfan, Melphalan, comme les patients qui répondent initialement de façon satisfaisante à la chimiothérapie d'induction de 1^{ère} ligne.

Tableau 12 : Arrêts définitifs de traitement par Kimoza (cumul)

Variables		Réfractaire (N=10)	En rechute (N=12)	Ni Réfractaire ni en rechute (N=2)	Total (N=24)
Arrêt définitif du traitement par Kimoza	Non	2 (20.0%)	7 (58.3%)	1 (50%)	10 (41.7%)
	Oui	8 (80.0%)	5 (41.7%)	1 (50%)	14 (58.3%)
Raison de l'arrêt du traitement	Autre	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14.3%)
	Décès	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (14.3%)
	Fin de traitement planifiée	4 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (28.6%)
	Progression de la maladie	2 (25%)	3 (60%)	1 (100%)	6 (42.9%)
Raison du décès	Décès lié à la progression de la maladie		2 (100%)		2 (100%)
Posologie au moment de l'arrêt (mg/m ²)	70	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)
	100	5 (62.5%)	0 (0%)	1 (100%)	6 (42.9%)
	150	2 (25%)	5 (100%)	0 (0%)	7 (50%)
Durée de traitement par Kimoza 40 mg/mL seul (mois)	N	8	5	1	14
	Moyenne ± ET	1.56 ± 0.99	2.78 ± 3.58	1.50 ± .	1.99 ± 2.20
	Médiane	1.50	1.80	1.50	1.50
	Min. ; Max.	0.2 ; 3.4	0.2 ; 9	1.5 ; 1.5	0.2 ; 9
	Manquant	0	0	0	0
Durée de traitement par TMZ toutes formes confondues (mois)*	N	8	5	1	14
	Moyenne ± ET	1.56 ± 0.99	2.78 ± 3.58	1.50 ± .	1.99 ± 2.20
	Médiane	1.50	1.80	1.50	1.50
	Min. ; Max.	0.2 ; 3.4	0.2 ; 9	1.5 ; 1.5	0.2 ; 9
	Manquant	0	0	0	0

c. Données d'efficacité

Temps jusqu'à arrêt de traitement ou décès

Le temps médian jusqu'à l'arrêt de traitement était de 2,3 mois (IC95% 1,5 – 9,0).

Survie globale

Dans un contexte de données censurées, la médiane de la survie globale n'a pas été atteinte.

d. Données de qualité de vie

Aucun questionnaire de qualité de vie n'a été collecté au cours de l'AP.

e. Données nationales de pharmacovigilance

e.1. Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Au cours de la période allant du 02/02/2023 au 15/02/2024, 17 cas initiaux de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi eux, 14 cas étaient graves dont 2 d'évolution fatale. Ces 17 cas rapportaient 46 effets indésirables (EI).

Parmi les 46 EI, 32 étaient attendus (11 graves et 21 non graves) et 14 étaient inattendus (12 **graves** - tous relatifs à l'aggravation de la maladie / neuroblastome- et 2 non graves).

Neuf cas rapportaient les 14 EI inattendus (PT en italique ci-dessous) :

- Cas 202300121 : Un patient de 5 ans traité par KIMOZO à 40 mg/m2 en association avec du topotécan suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os a présenté une progression de la maladie (**disease progression**), 56 jours après l'initiation du traitement.
- Cas 202300123 : Un patient de 5 ans traité par KIMOZO à 150 mg/m2 en association avec du topotécan à 0,75 mg/m2 suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os a présenté une progression de la maladie (**disease progression**) 69 jours après l'initiation du traitement.
- Cas 202300124 (cf ci-dessous)
- Cas 202300125 (cf ci-dessous)
- Cas 202300131 : une patiente de 2 ans traitée par KIMOZO en association avec irinotécan suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os, a présenté une progression de la maladie (**disease progression**) 25 jours après l'initiation du traitement.
- Cas 202300154 : une patiente de 7 ans, traitée pendant 4 mois par Kimozo à 150 mg/m2 suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os, a présenté une progression de la maladie (**disease progression**).
- Cas 202300143 : un patient de 2 ans, traité pendant 9 mois par Kimozo à 150 mg/m2 en association au topotécan à 0,75 mg/m2 suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os, a présenté une progression de la maladie (**disease progression**).
- Cas 202400172 : un patient de 6 ans, traité pendant 1 mois et 2 semaines par Kimozo en association à l'irinotécan, a présenté des vomissements (vomiting), des diarrhées (diarrhea), nausées (nausea), une paresthésie de la plante du pied droit (paraesthesia) et la progression du neuroblastome (**disease progression - neuroblastoma**).
- Cas 202400177 : une patiente de 1 an, traitée pendant 1 mois et 2 semaines par Kimozo en association à l'irinotécan, a présenté des nausées (nausea) et vomissements (vomiting), des diarrhées (diarrhea), une mycose au niveau des plis inguinaux (skin candida), une mycose génitale (genital candida), mycose buccale (oral candida), une infection du KTC à Staphylocoque (Chemoport site infection - Staphylococcus epidermidis infection), une infection à virus positif compliquée d'une pneumopathie à mycoplasma pneumoniae, détresse respiratoire avec oxygénodépendance (Respiratory syncytial virus infection - Mycoplasma pneumoniae

pneumonia - Respiratory distress). L'évolution de ces événements était favorable. Le traitement a été arrêté en raison de la progression du neuroblastome (**disease progression – neuroblastoma**).

Effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement

Au cours de la période, 10 EI ont conduit à une interruption du traitement/ arrêt définitif de traitement, dont 7 arrêts définitifs pour progression de la maladie (disease progression).

Cas avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital

Deux cas d'évolution fatale ont été rapportés au cours de la période :

- Cas 202300124 : un patient de 2 ans, traité pendant 19 jours par Kimoza à 150 mg/m² en association au topotécan à 0,75 mg/m² suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse et des os, a présenté une progression de la maladie (**disease progression**) conduisant au décès 19 jours après l'initiation du traitement. Aucune causalité n'a été rapportée par le notificateur.
- Cas 202300125 : un patient de 3 ans, traité pendant 8 jours par Kimoza à 150 mg/m² en association au topotécan à 0,75 mg/m² suite à un neuroblastome avec des métastases au niveau de la moelle osseuse, des os, du foie, des poumons et des ganglions lymphatiques, a présenté une progression du neuroblastome (**disease progression - neuroblastoma**) conduisant au décès. Selon le notificateur, l'évènement n'est pas relié au traitement.

Situations particulières avec ou sans EI

Au cours de la période, 8 cas de pharmacovigilance ont rapporté des situations particulières :

- Non-respect de la durée du cycle (6 cas)
- Non-respect de la posologie recommandée sans raison précise (2 cas)

e.2. Données cumulées

Aucun cas n'ayant été rapporté au cours de la 1^{ère} période de l'AP, les données cumulées sont identiques à celles de la 2^{ème} période.

3- Conclusion

Au cours de la période, 40 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 27 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 16 d'entre eux.

Depuis le début de l'AP, 63 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 42 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 24 d'entre eux.

Au total, parmi les 42 patients inclus, il y avait 24 garçons et 18 filles. L'âge médian était de 4 ans [min : 1 – max : 15]. Le délai médian depuis le diagnostic initial de neuroblastome était de 4,1 mois [min : 2,9 – max : 36,2] chez les 19 patients réfractaires, de 14,2 mois [min : 8,0 – max : 133,8] chez les 21 patients en rechute, et de 4,2 mois [min : 3 – max : 5,3] chez les 2 patients ni réfractaire ni en rechute. Au moment de la demande d'accès au traitement, la maladie était métastatique chez 38 patients (90,5 %) avec des localisations principalement aux niveaux des os (73,7 %) et de la moelle osseuse (68,4 %). Le score de Lansky était bon, de 80-100% pour 40 patients (95,2 %). Concernant le traitement d'induction, 33 patients (78,6 %) ont reçu une induction COJEC constitué de cisplatine, vincristine, carboplatine, étoposide, et cyclophosphamide. 22 patients (52,4%) dont 20/21 patients en rechute ont subi une chirurgie (avec résection totale pour 16 d'entre eux). 9 patients ont préalablement reçu une chimiothérapie à base de témozolomide (6 en association au topotécan et 2 en association à l'irénotécan), avant que Kimozo ne leur soit prescrit.

Selon les données collectées, 16 patients ont été confirmés exposés au médicament Kimozo au cours de la période et 24 depuis le début de l'AP. Les 24 patients ont reçu un nombre médian de 2 cycles de traitement [min : 1 – max : 9]. L'ensemble des patients ont reçu Kimozo en association avec un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irénotécan ou topotécan).

Au total, une interruption temporaire de traitement, et/ou arrêt de traitement et/ou modification de posologie et/ou de durée de cycle a été rapportée chez 12 patients (50 %) au cours du suivi. Parmi ceux-ci, ce sont des interruptions temporaires de traitement, avec allongement de la durée entre 2 cycles, qui est rapporté le plus fréquemment, chez 10 patients (41,7 %). Quatorze arrêts définitifs de traitement par Kimozo ont été rapportés au cours de l'AP (dont 6 progressions de la maladie, 4 fin de traitement programmé chez 4 patients souffrant de neuroblastome réfractaire et 2 décès liés à la progression de la maladie).

Concernant la sécurité, un total de 17 cas de pharmacovigilance a été rapporté. Parmi eux, 14 cas étaient graves dont 2 d'évolution fatale (progression de la maladie). Ces 17 cas rapportaient 46 effets indésirables dont 14 inattendus (9 progressions de la maladie avec double codage de 3 neuroblastomes pour 3 progressions, 1 mycose génitale et 1 mycose cutanée).

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.