Istodax[MC]

Lymphome T périphérique

Avis transmis au ministre | Octobre 2024

Marque de commerce :
Istodax

Dénomination commune :
Romidepsine

Fabricant :
Celgene

Forme :

- Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur :

- 10 mg

Recommandation	Retrait de l'inscription

Retrait de l'inscription d'Istodax[MC] de la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome T périphérique (LTP), en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi.

ÉVALUATION

Description du médicament

Istodax[MC] est un inhibiteur des histones désacétylases qui s'administre par voie intraveineuse (I.V.). Les mécanismes par lesquels cette molécule exerce ses effets anticancéreux ne sont pas encore complètement élucidés, mais elle entraînerait l'accumulation des histones acétylées et induirait notamment l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse. Elle est indiquée pour « le traitement de patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une autre forme de traitement systémique », et a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada en 2013, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique, notamment les résultats de l'essai de phase III visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la romidepsine en association avec la chimiothérapie à celles de la chimiothérapie seule, chez les sujets atteints d'un LTP non traité (NCT01796002). La romidepsine est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments – Établissements* en monothérapie pour le traitement d'un LTP récidivant ou réfractaire.

Contexte de l'évaluation

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réaction à la communication émise par le fabricant des résultats de l'étude de phase III Ro-CHOP et à l'annonce du retrait progressif de la romidepsine du marché canadien (Bristol-Myers Squibb 2023, Santé Canada).

Bref historique

Juillet 2015	Istodax[MC] (LTP récidivant ou réfractaire chez les patients qui ne sont pas candidats à une greffe) Pd. Perf. I.V. Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées Décision du ministre : Inscrire sur la *Liste des médicaments – Établissements* – Médicament d'exception – Mars 2016
Mai 2019	Istodax[MC] (LTP récidivant ou réfractaire chez les patients qui ne sont pas candidats à une greffe) Pd. Perf. I.V. Modification d'une indication reconnue Décision du ministre : Modifier une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* – Médicament d'exception – Juillet 2019
Juillet 2020	Istodax[MC] (LTP récidivant ou réfractaire chez les patients qui ne sont pas candidats à une greffe) Pd. Perf. I.V. Modification d'une indication reconnue (incluse dans la recommandation de Folotyn[MC] à des fins de concordance) Décision du ministre : Modifier une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* – Médicament d'exception – Août 2020

En 2015, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de la romidepsine administrée en monothérapie sur la base des résultats de l'étude de phase II à devis ouvert, multicentrique et non comparative (Coiffier 2012), des données à plus long terme de cette étude (Coiffier 2014) ainsi que d'une étude rétrospective; cette dernière avait pour but de quantifier et d'apprécier l'ampleur des bénéfices observés avec la romidepsine par rapport aux thérapies offertes (Mak 2013). Malgré l'incertitude entourant les données alors évaluées, tant sur le taux de réponse que sur la survie sans progression ainsi que la survie globale, il avait été jugé que la romidepsine pourrait contribuer à combler le grand besoin de santé des patients atteints d'un LTP récidivant ou réfractaire et qui ont reçu au moins 1 traitement systémique antérieur, mais qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Par ailleurs, l'obtention d'une réponse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnel (RLRQ, chapitre A-2.1).

objective étant rapide, il a été jugé que les patients non répondants seraient rapidement identifiés et n'auraient pas à être exposés très longtemps.

Données cliniques additionnelles
Comme mentionné précédemment, l'étude qui a mené au retrait du marché de la romidepsine est l'essai Ro-CHOP. Ce dernier est une étude de phase III multicentrique et à devis ouvert, réalisée sur 421 patients adultes (Bachy 2022). Pour être inclus, les patients devaient être atteints d'un LTP jamais traité, peu importe le stade de la maladie. De plus, les sujets devaient être âgés de 18 à 80 ans et présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients atteints de certains sous-types de LTP, dont le LAGC ALK+, étaient exclus. La stratégie de consolidation avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques n'était pas permise durant l'étude.

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la présentation histopathologique (histologie ganglionnaire ou extranodale), l'âge (≤ 60 ou > 60 ans) et l'*International Prognostic Index* (IPI) (≤ 1 ou > 1). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir 1 des traitements suivants durant 6 cycles de 3 semaines chacun :

- Groupe Ro-CHOP
  - Romidepsine 12 mg/m^2 par voie I.V. aux jours 1 et 8;
  - CHOP (par voie I.V. au jour 1 : cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicine 50 mg/m^2 et vincristine 1,4 mg/m^2; par voie orale des jours 1 à 5 : prednisone 40 mg/m^2).
- Groupe CHOP
  - CHOP seulement.

Après une durée médiane de 27,5 mois, les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (rapport des risques instantanés : 0,81; p = 0,0962) quant à la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Il en va de même pour la survie globale, le taux de réponse objective et le taux de réponse complète (y compris le taux de réponse complète non confirmée). En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus ont plus souvent été rapportés chez les patients du groupe Ro-CHOP comparativement à ceux du groupe CHOP (93,8 % contre 69,7 %), dont la thrombocytopénie (50 % contre 10,1 %), la neutropénie (49 % contre 32,7 %), l'anémie (46,7 % contre 17,3 %) ainsi que la leucopénie (31,9 % contre 19,7 %).

Puisque le bénéfice clinique de l'association Ro-CHOP n'a pas été confirmé par rapport au protocole CHOP seul dans l'essai Ro-CHOP, le fabricant a annoncé le retrait prochain du produit du marché canadien. Bien qu'un traitement par la romidepsine ne soit plus accessible aux nouveaux patients, un programme d'accès restreint a été mis en place le 20 mars 2023 par le fabricant afin qu'elle demeure offerte au Canada jusqu'à ce que le dernier patient qui l'utilise actuellement ait terminé son traitement, après quoi il sera retiré (Bristol-Myers Squibb 2023, Santé Canada). Bien que l'étude de confirmation rapporte un profil d'innocuité défavorable de la romidepsine en ajout à l'association CHOP comparativement à l'association CHOP seule, rien n'indique que la monothérapie avec la romidepsine (telle qu'actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*) pose de nouveaux problèmes sur le plan de l'innocuité, selon le fabricant.

Autres aspects

Sur le plan organisationnel, il n'y a pas d'enjeu particulier à signaler. Pour les [redacted] patients qui reçoivent actuellement la romidepsine au Québec, ce médicament est exclusivement offert gratuitement dans le cadre du programme d'accès restreint du fabricant.

En conclusion, l'INESSS est conscient de l'importance d'avoir accès à des traitements pouvant retarder la progression de la maladie chez les patients atteints d'un LTP récidivant ou réfractaire. Cependant, puisque les résultats de l'étude Ro-CHOP n'ont pas confirmé de bénéfice clinique avec l'ajout de la romidepsine au protocole CHOP, et dans le souci de ne pas exposer les patients à des traitements inefficaces, l'Institut recommande au ministre de retirer la romidepsine de la *Liste des médicaments – Établissements*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnel (RLRQ, chapitre A-2.1).

Retour à la recommandation

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et coll. Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: Results of the Ro-CHOP phase III study (conducted by LYSA). J Clin Oncol 2022;40(3):242-51.

Bristol-Myers Squibb. 20 mars 2023. Renseignements importants sur l'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX® (romidepsine) - Programme d'accès restreint Disponible au : https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productinformation_fr/ISTODAX_HPRC_FR.pdf

Coiffier B, Pro B, Prince HM, et coll. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. J Clin Oncol 2012;30(6):631-6.

Coiffier B, Pro B, Prince HM, et coll. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. J Hematol Oncol 2014;7(1):11-X.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Folotyn[MC] – Lymphome T périphérique. Québec. Qc : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2020/Folotyn_2020_07.pdf

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Istodax[MC] – Lymphome T périphérique. Québec. Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2016/Istodax_2015_07_cav.pdf

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Médicaments d'exception - Oncologie. Québec. Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Medicaments_exception_oncologie_2019_05.pdf

Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et coll. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol 2013;31(16):1970-6.

Santé Canada. 20 mars 2023. Rappel et avis de sécurité. Communication des risques pour les professionnels de la santé. ISTODAX (romidepsine) – Programme d'accès restreint. [En ligne. Page consultée le 23 juillet 2024]. Disponible à : https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/istodax-romidepsine-programme-acces-restreint

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnel (RLRQ, chapitre A-2.1).