
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [MINJUVI- tafasitamab]

Rapport n° 1 Période du 10 février 2022 au 26 septembre 2022

1- Introduction

Le 27 janvier 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament **MINJUVI 200 mg, tafasitamab, poudre pour solution à diluer pour perfusion** dans l'indication : **en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB):**

- **en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH),**
- **en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.**

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 10 février 2022 (date du 1^{er} patient inclus dans l'Accès Précoce (AP)).

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 26 août 2021 (AMM européenne).

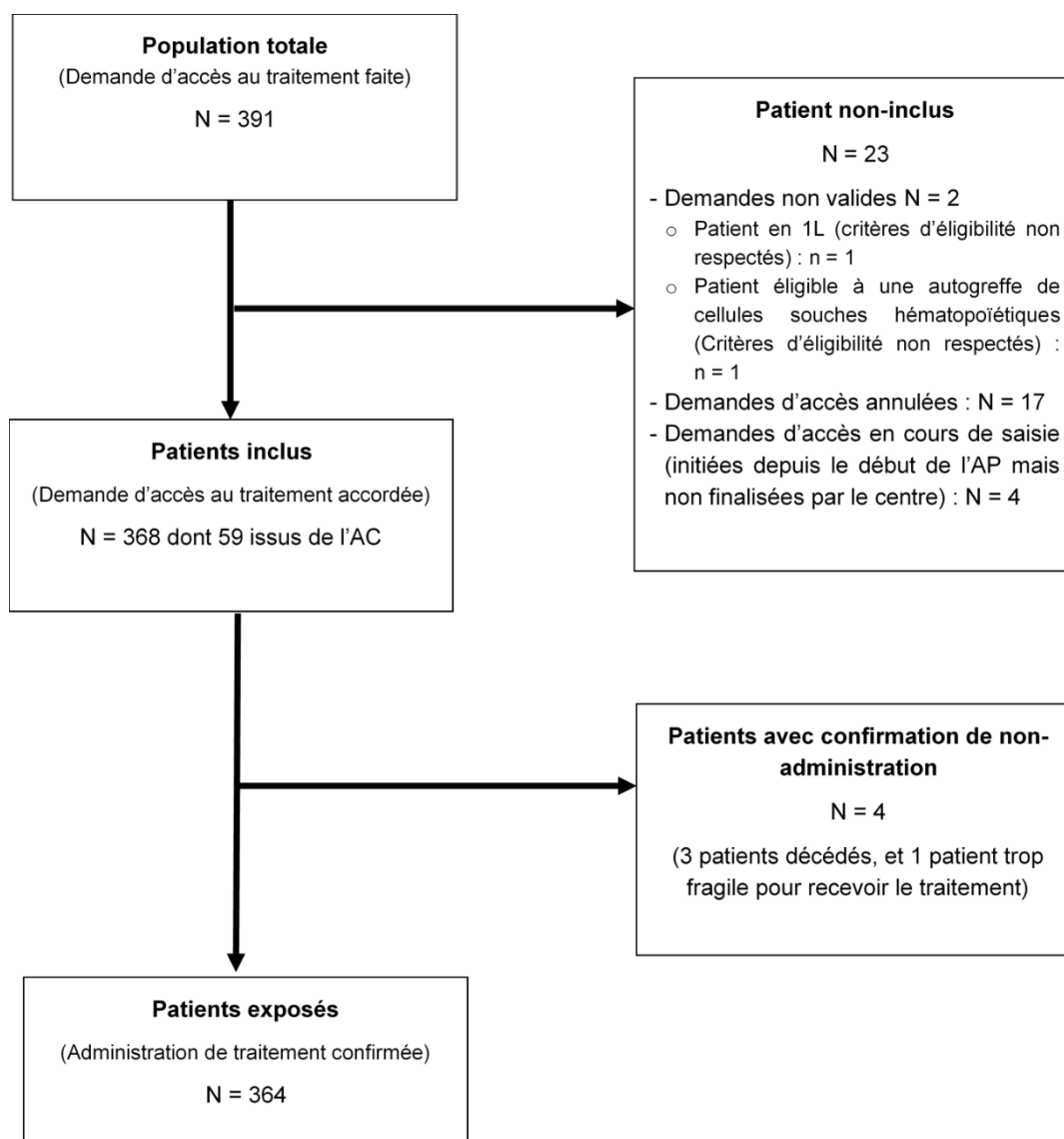
2- Données recueillies

Le présent rapport est le premier de l'Accès Précoce (AP). La période couverte par le rapport (période du 10 février 2022 au 26 septembre 2022) équivaut donc à la période cumulée.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

▪ Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients



AC : Accès Compassionnel, AP : Accès Précoce, N, n : nombre, 1L : 1^{ère} ligne,

La durée de suivi médiane sous traitement des patients exposés (compris ceux qui ont switché de l'ATUn/AC en AP) était de 4,3 mois (min : 0,3 – max : 21,2). Les motifs d'arrêts sont présentés dans le paragraphe sur les données d'efficacité.

▪ **Caractéristiques générales des patients**

Tous les patients inclus dans l'AP respectaient les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

Les patients inclus dans l'AP ont un âge médian de 77 ans. Ils ont reçu MINJUVI en 2^{ème} ligne et au-delà pour le traitement d'un LDGCB. Ces patients n'étaient pas éligibles à l'intensification par chimiothérapie de haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques très majoritairement du fait de leur âge avancé et/ou de la présence de comorbidités (84 % des patients).

En cohérence avec l'âge médian de la population, les comorbidités les plus fréquemment rapportées sont les affections vasculaires (39,9 %) et cardiaques (31,8 %), ainsi que les troubles métaboliques (25,1 %) tels que le diabète (14,8 %) et la dyslipidémie (5,3 %).

Les patients dans l'AP présentent des caractéristiques de risque élevé de leur LDGCB, avec un délai entre le diagnostic et la première rechute ou progression de 10 mois en médiane ; 56 % de patients étaient primo-réfractaires et 68% étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement ; un score IPI (International Prognostic Index) intermédiaire-élevé ou élevé (IPI 3-5) était rapporté chez 57 % d'entre eux. En termes d'ECOG (Indice de performance - *Eastern Cooperative Oncology Group*), cette population de « vraie vie » présente 34 % des patients avec un score ECOG ≥ 2 .

▪ **Caractéristiques des prescripteurs**

Le nombre de médecins prescripteurs ayant au moins un patient exposé est de 217. Parmi les spécialités des médecins prescripteurs, on observe une grande majorité d'hématologues et, de façon minoritaire, des oncologues et des médecins internistes, en conformité avec les conditions de prescriptions de MINJUVI.

La distribution des prescripteurs et de patients est globalement homogène sur le territoire national, et est celle attendue au regard de la démographie des régions. A noter que la proportion de patients traités dans des centres hospitaliers généraux (CHG) ou cliniques privées est équivalente à celle des patients traités dans des centres hospitaliers et universitaires (CHU) ou centres de lutte contre le cancer (CLCC), point de différence avec les alternatives de traitement par cellules CAR-T qui ne peuvent être administrées que dans les centres agréés, nécessairement CHU ou CLCC. Ainsi, l'inclusion des patients traités dans plus de 20 centres agréés pouvant administrer des cellules CAR-T témoigne du besoin d'alternative de traitement pour les patients âgés et avec comorbidités pour lesquels les cellules CAR-T ne sont pas adaptées. La prescription de MINJUVI dans des centres proches de leur domicile, en hôpital de jour (HDJ), pour une population âgée est également un élément favorable.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Dans le cadre de l'AP, on observe une majorité de patients (75 %) qui reçoivent au moins un médicament concomitant à MINJUVI et au lénalidomide.

En termes de posologie utilisée, elle était de 12 mg/kg selon la fiche d'arrêt de traitement pour la quasi-totalité des patients (11,3 %) ayant arrêté définitivement leur traitement. En effet, selon le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données (PUT-RD), la dose recommandée de MINJUVI (tafasitamab) est de 12 mg/kg de masse corporelle et aucune

adaptation posologique n'est autorisée selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). La dose de 12 mg/kg était aussi celle évaluée dans l'essai clinique pivotale L-MIND.

c. Données d'efficacité

Le PUT-RD ne contenant pas de fiches de suivi, aucune donnée d'efficacité n'est recueillie pendant le traitement. Seule la fiche d'arrêt de traitement apporte des informations quant à la durée du traitement.

Pour estimer la durée de suivi, tous les patients pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement n'a pas été reçue ont été considérés comme étant toujours sous traitement à la date du cut-off (26 septembre 2022). Pour réduire les possibles biais, des relances aux centres ont été effectuées en flux tendu lors de la réception des bons de commandes. Par ailleurs, des vagues de relances sont également effectuées en ciblant les patients inclus sans bon de commande depuis 90 jours ou pour lesquels le dernier bon de commande date de 90 jours afin de recueillir le plus grand nombre de fiches d'arrêt définitif de traitement.

Etant donné que les inclusions de nouveaux patients dans l'AP sont toujours en cours, l'analyse de durée de traitement est préliminaire.

A la date du gel de base pour ce rapport, la médiane de durée de suivi dans la population totale de l'AP était de 4,3 mois (3,4 mois pour les nouveaux patients de l'AP et 8,7 mois pour les patients venant de l'AAC).

La médiane de durée de traitement est de 2,1 mois pour les patients ayant arrêté le traitement, et non-atteinte pour la population totale de patients exposés (estimation par la méthode de Kaplan Meier).

Parmi les 364 patients exposés, des fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues pour 41 (11,3 %) patients:

- 13 (22,0 %) des 59 patients ayant initié le traitement dans l'AAC ;
- 28 (9,2%) des 305 patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'AP.

La majorité des patients qui ont arrêté le traitement l'ont fait pour progression de la maladie (n = 18 ; 4,9 % de la population totale) et décès (n = 16 ; 4,4 %). Seulement deux patients (0,5 %) ont arrêté le traitement pour cause d'effet indésirable.

Tableau 1 : Description des décès chez les patients exposés

N° Patient	Statut*	Age	Sexe**	Cause décès	Délai initiation - décès***	Délai Arrêt définitif - décès
007-001	AP	67 ans	H	Progression de la maladie	92 jours	32 jours
008-001	AC	79 ans	F	Infection à SARS-CoV-2	100 jours	27 jours
009-001	AP	86 ans	F	Progression de la maladie	103 jours	44 jours
012-001	AC	78 ans	H	Progression de la maladie	89 jours	25 jours
022-002	AP	65 ans	F	Progression de la maladie	119 jours	94 jours
024-001	AC	78 ans	H	Progression de la maladie	296 jours	10 jours
026-002	AC	49 ans	H	Progression de la maladie	33 jours	non connue
054-001	AC	77 ans	H	Progression de la maladie et complication infectieuse liée à la chimiothérapie de rattrapage	205 jours	19 jours
058-001	AP	91 ans	F	Progression de la maladie	171 jours	161 jours
060-002	AP	74 ans	F	Progression de la maladie	40 jours	6 jours
060-004	AP	85 ans	H	Progression de la maladie	52 jours	17 jours
062-003	AP	91 ans	F	Progression de la maladie	22 jours	9 jours
073-001	AP	80	H	Défaillance multiviscérale sur sepsis	69 jours	0 jours

N° Patient	Statut*	Age	Sexe**	Cause décès	Délai initiation - décès***	Délai Arrêt définitif - décès
081-002	AP	82	F	Progression de la maladie	89 jours	7 jours
100-001	AP	77 ans	H	Progression de la maladie	9 jours	0 jours
101-001	AP	76	F	Progression de la maladie	90 jours	41 jours

* Statut : AP : patient ayant initié le traitement dans l'AP – AC : patient ayant initié le traitement dans l'AC

**F : Femme – H : Homme

*** la date de début de traitement n'est pas recueillie pour les nouveaux patients de l'AP (leur date de validation est utilisée comme date de début du traitement)

μ : conformément aux GVP, la causalité est implicite (reliée au produit) pour les cas spontanés.

Pour les patients ayant initié le traitement dans l'AP, la date d'initiation du traitement a été estimée par la date de validation car celle-ci n'est pas recueillie dans les fiches du PUT-RD.

Le tableau liste tous les décès signalés dans les fiches d'arrêt de traitement recueillies sur la période du rapport. Cette liste n'est pas exhaustive. Du fait du caractère spontané des événements indésirables signalés durant la période, ces derniers sont considérés comme reliés au traitement, conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance en vigueur. Les cas de décès listés ci-dessus, étant spontanés, sont eux aussi considérés comme reliés au traitement.

d. Données de qualité de vie

Cette section est non applicable dans la mesure où aucun questionnaire de qualité de vie n'est demandé dans le PUT-RD.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Tous les cas de pharmacovigilance reçus dans le cadre de l'AAP sont considérés comme spontanés. Les informations recueillies ne sont pas exhaustives et ce malgré les demandes de compléments et les relances envoyées aux professionnels de santé.

L'analyse a été réalisée en fonction des données collectées. Les données issues d'Eudravigilance (cas déclarés directement sur le site de l'ANSM) ont été également incluses dans cette analyse.

Au cours de la période de ce rapport, 69 cas de pharmacovigilance correspondant à 69 patients, avec 162 événements indésirables (y compris les cas initiaux et les follow-up) ont été reçus dans le cadre de l'AP en France.

Nombre de cas (nombre d'effets indésirables)	Nombre d'effets indésirables graves (attendus/inattendus)	Nombre d'effets indésirables non-graves (attendus/inattendus)	Nombre de cas d'évolution fatale
69 (162)	107 (25/82)	55 (32/23)	33

Sur les 162 événements indésirables reçus, 107 étaient « graves » (25 attendus / 82 inattendus) et 55 « non graves » (32 attendus / 23 inattendus).

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'AAP étaient : la progression de la maladie (39 événements) et le décès (7 événements).

Les événements graves inattendus les plus fréquemment signalés étaient : progression de la maladie (18), décès (7), COVID-19 (2), troubles pulmonaires (2), syndrome de défaillance multi-viscérale (2).

Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapporté en fin de la période parmi plus de 3000 patients exposés au tafasitamab dans le monde en post-commercialisation; ce cas est en cours d'évaluation.

Soixante patients ont présenté au moins un (1) événement indésirable grave au cours de la période. Une évolution fatale est connue chez 33 patients : progression de la maladie (18), décès (7), septicémie et défaillance multi-viscérale (1), choc septique et défaillance multi-viscérale et érysipèle (1), Covid-19 (1), infection liée à la voie veineuse centrale (1), pneumonie (1), thrombocytopénie (1), infection (1) et altération de l'état général (1).

Les événements non graves inattendus les plus fréquemment signalés étaient : altération de l'état général (4).

Il n'y a eu aucun rapport d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement au cours de la période de ce rapport.

Aucune erreur médicamenteuse entraînant un problème de sécurité ne s'est produite au cours de la période de ce rapport.

Aucun cas d'utilisation hors AMM/hors protocole PUT-RD de l'AP n'a été signalé au cours de la période de ce rapport.

3- Conclusion

Ce premier rapport préliminaire de l'AP couvre la période allant du 10 février 2022 au 26 septembre 2022.

Sur la période, 391 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 368 patients ont été inclus et 364 patients ont été exposés.

Les critères d'éligibilité ont été respectés pour tous les patients inclus et les caractéristiques des patients exposés correspondent à celles de la population cible proposée dans le dossier de demande d'AP : patients âgés et avec comorbidités, qui ne peuvent pas recevoir des alternatives thérapeutiques telles que l'autogreffe ou les médicaments à base de CAR-T.

La durée médiane de suivi pour cette période était de 4,3 mois (min : 0,3 – max : 21,2).

La majorité des patients qui ont arrêté le traitement l'ont fait pour progression de la maladie.

La fréquence et la nature des rapports de sécurité reçus dans le cadre de l'AP de MINJUVI au cours de la période de ce rapport sont conformes au profil de sécurité cumulatif et global du tafasitamab.

MINJUVI (tafasitamab) continue d'avoir un profil bénéfice/risque favorable pour le traitement des patients dans l'indication autorisée. MINJUVI représente une alternative nécessaire face aux besoins d'hospitalisations et à la disponibilité des lits de réanimation pour les médicaments à base de CAR-T cells.