

Décision n°2023.0206/DC/SEM du 1^{er} juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EBVALLO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 1^{er} juin 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité EBVALLO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PIERRE FABRE SA pour la spécialité EBVALLO, reçue le 24 février 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 mars 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EBVALLO, dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr (EBV) récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PIERRE FABRE SA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le pronostic vital des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative associée à EBV est sombre, d'autant plus après échec au rituximab (+/- chimiothérapie). Les LPT surviennent avec une incidence d'environ 3,2% (1,2% à 11,2%) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) cependant l'incidence est très variable (1% à 32%) après une transplantation d'organe solide (TOS) selon l'organe transplanté, du statut sérologique EBV prégreffe et l'âge du receveur. Le tableau clinique des LPT est hétérogène. Un tableau clinique peu spécifique peut être retrouvé avec de la fièvre, des sueurs nocturnes, une pharyngite, et quelque fois des adénopathies, ou par des signes de défaillance de l'organe transplanté.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où au-delà de l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie, il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge médicamenteuse à instaurer. Les chimiothérapies qui pourraient ensuite être utilisées sont à visée palliative, et induisent une toxicité importante.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.
- Ce médicament est présumé innovant car :
 - il constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité ;
 - il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient;
 - il comble un besoin médical non couvert dans cette situation où l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie a déjà été utilisée.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

EBVALLO
2,8 × 10⁷ – 7,3 × 10⁷ cellules/mL, dispersion injectable

du laboratoire PIERRE FABRE SA

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr (EBV) récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 1^{er} juin 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tabelecleucel

EBVALLO $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellules/ml,

Dispersion injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Hémopathie maligne
- Adulte / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le pronostic vital des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative associée à EBV est sombre, d'autant plus après échec au rituximab (+/- chimiothérapie). Les LPT surviennent avec une incidence d'environ 3,2% (1,2% à 11,2%) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) cependant l'incidence est très variable (1% à 32%) après une transplantation d'organe solide (TOS) selon l'organe transplanté, du statut sérologique EBV prégreffe et l'âge du receveur.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où au-delà de l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie, il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge médicamenteuse à instaurer. Les chimiothérapies qui pourraient ensuite être utilisées sont à visée palliative, et comportent une toxicité importante.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.

EBVALLO (tabelecleucel) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité ;

- il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient;
- il comble un besoin médical non couvert dans cette situation où l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie a déjà été utilisée.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude ALLELE (ATA129-EBV-302)	9
3.2.2	Données de comparaisons indirectes	15
3.3	Profil de tolérance	16
3.3.1	Données issues de l'étude ALLELE	16
3.3.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	16
3.3.3	Données issues du RCP	17
3.4	Données d'utilisation	18
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	18
4.	Discussion	19
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2	Absence de traitement approprié	20
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5	Recommandations	21

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription / demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	tabelecleucel (code ATC : L01XL09)
Présentations concernées*	EBVALLO 2,8 × 10 ⁷ - 7,3 × 10 ⁷ cellules/mL, dispersion injectable – Boîte de 1 à 6 flacons de 1 ml (CIP : 34009 550 946 5 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pierre Fabre Médicament Par décision de la Commission Européenne du 06/02/2023, l'AMM octroyée le 16/12/2022 à EBVALLO a été transférée de ATARA Biotherapeutics à Pierre Fabre Médicament en date du 07/02/2023.
Indication concernée par l'évaluation	« EBVALLO est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée ».
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2022 Spécificités : - AMM sous circonstances exceptionnelles : le titulaire de l'AMM doit fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant l'efficacité et la tolérance du tabelecleucel - Étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation (PASS) : étude de tolérance observationnelle post-autorisation afin de décrire la tolérance et l'efficacité du tabelecleucel chez des patients atteints d'une LPT-EBV+ en conditions réelles d'utilisation en Europe. - Le titulaire de l'AMM fournira les résultats finaux de l'étude en cours ATA129-EBV-302 (étude ALLELE) : étude de phase III multicentrique en ouvert sur l'utilisation du tabelecleucel chez des patients atteints d'une LPT-EBV+ après une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et après échec d'un traitement par rituximab ou par le rituximab et une chimiothérapie (rapport final de l'étude attendu en décembre 2027). – PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers Médicament orphelin (21/03/2016) Médicament de thérapie innovante (MTI), (18/10/2018)

	Médicament disponible en accès compassionnel depuis septembre 2020. A la date du 02/05/2023, 25 patients ont été traités par EBVALLO dans la même indication que l'accès précoce post-AMM et l'AMM. Parmi ces patients, 4 patients pédiatriques ont bénéficié du produit (2 patients entre 2 et 12 ans et 2 patients entre 12 et 18 ans).
Posologie dans l'indication évaluée	EBVALLO doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux, dans un environnement disposant des moyens adaptés pour la prise en charge des effets indésirables, y compris ceux nécessitant des mesures d'urgence. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV. EBVALLO est produit à partir des lymphocytes T du patient stimulés par l'antigène de l'EBV. Il s'agit du 1 ^{er} de la CPT dans l'indication.
Mécanisme d'action	Le récepteur des lymphocytes T de chaque population clonale d'EBVALLO (tabelecleucel) reconnaît le complexe formé par un peptide EBV présenté par une molécule HLA spécifique située à la surface des cellules cibles (l'allèle HLA restrictif) et permet au médicament d'exercer son activité cytotoxique contre les cellules infectées par l'EBV.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Les dossiers HTA sont en cours de soumission dans les différents pays Européens Pour les Etats-Unis : en cours
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 24 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les maladies lymphoprolifératives post-transplantation (LPT ou PTLD : *Post-transplant lymphoproliferative disorders*) liées au virus d'Epstein-Barr (EBV+) [LPT-EBV+] apparaissent après une transplantation d'organe solide (TOS) ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Elles sont secondaires à l'immunosuppression mise en place en post-greffe pour prévenir le rejet de greffe¹.

L'infection à EBV est le plus souvent asymptomatique, sauf chez les patients immunodéprimés, dont les patients greffés, chez qui l'EBV infectent les lymphocytes B, et entraîne une prolifération incontrôlée de ces derniers, qui ne seront pas éliminés correctement du fait d'une immunodépression thérapeutique¹². Cette lymphoprolifération peut être particulièrement importante lorsque le patient greffé est EBV- et est infecté lorsqu'il est immunodéprimé. Il est à noter que l'EBV est ubiquitaire chez les adultes avec une prévalence de l'ordre de 90%².

Selon les sources bibliographiques, EBV est associé aux LPT dans environ 60-80% des cas^{1,3} ; pour les GCSH, EBV est retrouvé dans la quasi-totalité des cas.

L'organisation mondiale de la santé a proposé une nouvelle classification des syndromes lymphoprolifératifs associés à une immunodéficience en 2022 (OMS-HAEM5)⁴, avec l'intégration de 3 éléments dans la caractérisation des syndromes lymphoprolifératifs : le diagnostic histologique (hyperplasie, trouble lymphoprolifératif polymorphe, ulcère cutanéomuqueux, lymphome), le virus associé (EBV ou virus de Kaposi/herpes virus 8) et le déficit immunitaire (inné, infection par le VIH, post-greffe, maladie auto-immune, iatrogène, sénescence immunitaire).

Les facteurs suivants augmenteraient le risque de développer une LPT^{1,5,6,12 7} : la nature, l'intensité et la durée de l'immunosuppression, l'âge du patient, le type d'allogreffe (les LPT seraient plus fréquentes après une TOS ; pour les GCSH, les transplantations issues de cellules provenant de sang de cordon seraient plus à risque,...), la nature de l'organe transplanté, le degré d'appariement HLA (pour les GCSH), le statut EBV du donneur et du receveur, des facteurs génétiques, ...

Le risque de développer une LPT est plus élevé en cas de première infection à EBV en post-greffe que chez les patients EBV+ au moment de la greffe. L'incidence des LPT est donc en général plus importante dans la population pédiatrique que dans la population adulte³. L'étiologie de la maladie diffère selon le type de transplantation : dans les TOS, la LPT est due à l'hôte dans 90% des cas, alors que dans les GCSH, la LPT est habituellement due au donneur^{6,8}.

¹ EMA. Assessment report – EBVALLO – 13 octobre 2022.

² Brissot E. et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour)

³ Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, et al. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease after solid organ transplantation: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant Direct*. 2016;2(1):e48

⁴ Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720–1748

⁵ Dierckx D et al. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018; 378:549-562

⁶ Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-11

⁷ Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches, *World J Transplant* 2020; 10(2): 29-46

⁸ Al Hamed R., Bazarbachi AH., Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant* . 2020 Jan;55(1):25-39.

La majorité des cas de LPT-EBV+ surviennent dans la première année après la transplantation, plus précisément dans les 2 à 4 mois en post-HCT. Pour les TOS, un deuxième pic d'incidence apparaîtrait dans les 7-10 ans après la greffe⁹.

Le diagnostic se fait par histologie (recherche d'une lymphoprolifération entre autres) et mise en évidence du virus oncogène EBV¹⁰.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le tableau clinique des LPT est hétérogène. Un tableau clinique peu spécifique peut être retrouvé avec de la fièvre, des sueurs nocturnes, une pharyngite, et quelque fois des adénopathies, ou par des signes de défaillance de l'organe transplanté. Les LPT se caractérisent par ailleurs par une incidence élevée d'atteintes extra-ganglionnaires³.

Les LPT peuvent être de pronostic sombre pour les patients, notamment après une rechute ou un échec à une première ligne de traitement. Le laboratoire a fourni les données de l'étude RS002, étude rétrospective observationnelle réalisée dans 29 centres en Europe et en Amérique du Nord, entre 2000 et 2018. En post-GCSH, la survie globale médiane des 81 patients de l'étude était de 0,7 mois à partir de l'échec de la première ligne de rituximab, et de 4,1 mois chez les 37 patients en post-TOS ayant reçu une chimiothérapie associée au rituximab.

Epidémiologie

Les maladies lymphoprolifératives post-transplantation (LPT) correspondent à une pathologie grave engageant le pronostic vital et sont associés à une mortalité élevée (61 % à cinq ans)¹¹.

Les LPT sont une complication rare et potentiellement mortelle de la transplantation d'organes, qui surviennent avec une incidence d'environ 3,2% (1,2% à 11,2%) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) cependant l'incidence est très variable (1% à 32%) après une transplantation d'organe solide (TOS) selon l'organe transplanté, du statut sérologique EBV prégreffe et l'âge du receveur. L'incidence de la LPT augmentera proportionnellement au nombre de transplantations réalisées¹².

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge des LPT-EBV+ est double : améliorer l'immunité du patient receveur afin de contrôler l'infection à EBV (tout en évitant le risque de rejet de greffe), et éliminer les lymphocytes B infectés et transformés par EBV.

La prise en charge des LPT-EBV+ fait l'objet de plusieurs recommandations :

- Les recommandations américaines du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023¹³ pour les LPT quelle que soit la nature de la greffe ;

⁹ Allen UD, Preiksaitis JK, Practice ASTIDCo. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4:107-20

¹⁰ Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches, World J Transplant 2020; 10(2): 29-46

¹¹ Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD working group. Post-transplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French registry. Am J Transplant 2006;11:2735-42.

¹² Lupo, Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, 2019

¹³ NCCN. B cells lymphomas. Version 2.2023 du 08/02/2023.

- En post-GCSH : les recommandations françaises de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), mises à jour en 2017¹⁴ et les recommandations européennes de l'*European Conference on Infections in Leukaemia group* (ECIL) datant de 2019⁶ ;
- En post-TOS : les recommandations américaines de l'*American Society of Transplantation - Infectious Diseases Community of Practice* (AST-IDCOP), de 2019⁹.

La première étape de la prise en charge de ce type de LPT est la réduction de l'immunosuppression lorsque cela est possible pour permettre le contrôle de la maladie par le système immunitaire du patient greffé, tout en ne compromettant pas la fonction de l'organe transplanté.

➔ Traitements médicamenteux

Le rituximab, anticorps anti-CD20 tient une place importante dans la prise en charge des LPT, malgré son usage qui est hors-AMM. Il peut être associé d'emblée lors de la diminution de l'immunosuppression, ou à la suite de cette dernière.

En cas d'échec de la réduction de l'immunosuppression et en absence de rémission après l'administration répétée de rituximab, une chimiothérapie peut être proposée en cas de TOS. Il s'agit généralement du protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), associé ou non au rituximab. Ce type de protocole est peu utilisé en cas de GCSH.

Au-delà de cette option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie, il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge médicamenteuse à instaurer. Les chimiothérapies qui pourraient ensuite être utilisées sont à visée palliative, et comportent une toxicité importante.

Il est à noter que d'autres traitements sont en cours d'essai comme d'autres immunothérapies anti-CD20, anti-PD1, anti-CD30, des inhibiteurs de tyrosine kinase.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients atteints d'une LPT EBV+ récidivante ou réfractaire à au moins un traitement antérieur, dont une chimiothérapie si cela est appropriée en cas de TOS, le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la spécialité EBVALLO (tabelecleucel) dans les LPT-EBV+ récidivantes ou réfractaires qui ont reçu au moins un traitement antérieur repose sur :

- **Une étude de phase III (ATA129-EBV-302 ou ALLELE) non comparative**, multicentrique, réalisée chez 38 patients ayant une LPT-EBV+ en post-TOS ou post-GCSH récidive ou

¹⁴ Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lym-phoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour), Bulletin du cancer, 2017;104(12S):S181-S187

réfractaire sans restriction d'âge (médiane de 50,6 ans (3,2 - 81,5)) (en cours d'inclusion – analyse finale attendue en 2027) dont l'objectif principal était le taux de réponse objective (ORR) ;

- **Une comparaison indirecte** entre les données de l'étude ALLELE et celles de l'étude observationnelle RS002.

Le laboratoire a également fourni en annexe de leur dossier 3 études non comparatives de phase I/II ou II :

- L'étude 95-024 de phase I/II, monocentrique, qui peut être qualifiée d'étude de faisabilité ;
- L'étude 11-130 de phase II, monocentrique étudiant l'activité thérapeutique du tabelecleucel chez des patients atteints de lymphome EBV, ou de LPT-EBV+ ou de toute autre maladie associée à l'EBV ;
- L'étude EBV-CTL-201 de phase II, multicentrique, dans le traitement de la virémie à EBV ou d'autres maladies à EBV pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est appropriée.

Du fait de leur caractère monocentrique et/ou du fait qu'elles ne s'intéressent pas spécifiquement aux LPT-EBV+, les résultats de ces études ne seront pas décrits dans le présent avis.

Il est à noter également que 66 patients ont pu bénéficier du traitement par tabelecleucel dans le cadre d'un accès compassionnel européen.

Dans son rapport¹, le CHMP a décrit succinctement les données issues de ces études non comparatives de phase I/II.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ALLELE (ATA129-EBV-302)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, mono-bras, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse objective (ORR, *overall response rate*) chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative EBV+ (LPT-EBV+) et traités par tabelecleucel. Cette étude comporte les deux cohortes suivantes¹⁵ :

- Cohorte « GCSH » composée des patients ayant développé une LPT-EBV+ après une GCSH, et après échec du rituximab ;
- Cohorte « TOS » composée des patients ayant développé une LPT-EBV+ après une TOS, et après échec du rituximab ou du rituximab associé à une chimiothérapie.

Le premier patient a été inclus le 26 juin 2018, et l'étude est toujours en cours de recrutement. Plusieurs analyses intermédiaires ont été réalisées (le 10/08/2020, le 05/01/2021, le 07/05/2021, le 05/11/2021 [ces deux dernières analyses ayant été prises en compte pour l'octroi de l'AMM] et le 29/07/2022). L'analyse finale est prévue en décembre 2027.

¹⁵ Initialement, les deux cohortes étaient en réalité 2 études distinctes : ATA129-EBV-301 pour les patients atteints d'une LPT-EBV+ post GCSH, et ATA129-EBV-302 pour les patients atteints d'une LPT-EBV+ post-TOS. Suite à l'amendement 3 au protocole en date du 31/05/2019, les deux études ont été réunies pour devenir l'étude ALLELE (ATA129-EBV-302) composée de deux cohortes.

Tous les patients inclus avaient eu un diagnostic de LPT-EBV+ confirmé par biopsie, et une maladie systémique mesurable par imagerie TEP avec un score de Deauville ≥ 3 selon les critères de réponse de la classification de Lugano¹⁶.

Au total, 4 amendements au protocole ont été réalisés dont celui du 31/03/2019 ayant réuni les deux études initiales s'intéressant aux patients post-TOS et post-GCSH¹⁵, et ayant ajouté une analyse intermédiaire à la cohorte TOS.

Traitements reçus

Les patients recevaient le tabelecleucel en perfusion intraveineuse (I.V.) de 5 à 10 minutes à la dose de 2×10^6 cellules/kg de poids corporel du receveur à l'inclusion, à J1, J8 et J15 (cycle de 35 jours). Le traitement pouvait être poursuivi ainsi après évaluation à J35 jusqu'à obtention d'une réponse maximale, ou apparition d'une toxicité inacceptable, ou instauration d'un autre traitement hors protocole, ou échec du tabelecleucel avec jusqu'à 2 restrictions HLA différentes (post-TOS) ou 4 (post-GCSH). L'évaluation de la réponse était réalisée tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans de suivi au maximum (cf. figure ci-dessous).

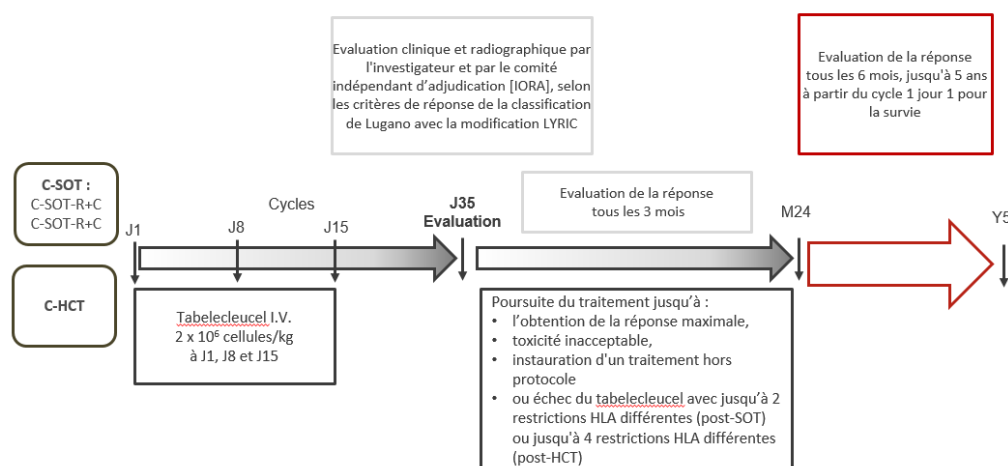


Figure 1 - Schéma de l'étude ALLELE

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR, *overall response rate*), évalué par un comité de relecture indépendant (CRI), et définie comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle obtenue après l'administration du tabetelecleucel selon la classification de Lugano avec la modification LYRIC (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria*)¹⁷.

Les autres critères de jugement secondaires exploratoires étaient la durée de réponse, le taux d'ORR et sa durée dans les cohortes SOT et GCSH combinées, le délai de réponse et la survie globale.

¹⁶ Le score de Deauville et la classification de Lugano sont utilisés dans l'évaluation des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens ainsi que leur réponse au traitement. Le score de Deauville est un score à 5 points basé sur l'évaluation visuelle de l'imagerie par TEP/FDG (un score à 3 correspond à une TEP négative et à une fixation au niveau du médiastin inférieur ou égale à celle du foie ; un score > 3 correspond à une TEP positive et une fixation plus importante que celle du foie). La classification de Lugano prend en compte la sévérité et l'étendue des atteintes ganglionnaires et extraganglionnaires pour une gradation de la maladie en 4 stades.

¹⁷ Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood v128 ;21. 24 novembre 2016. Disponible sur https://imaging.cancer.gov/clinical_trials/docs/LYRIC-2016.pdf

La population d'analyse était la **population FAS** (*Full Analysis Set*), composée des patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement par tabecléucel, et la **population EAS** (*Evaluable Analysis Set*), composée de patients ayant reçu au moins une dose de traitement par tabecléucel et ayant au moins une évaluation de la maladie par le CRI après l'inclusion, ou ayant interrompu l'étude ou reçu un traitement hors protocole.

Dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative, les résultats de qualité de vie ne seront pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

A la date du 05/11/2021 (dernier cut-off pris en compte pour l'analyse de l'EMA), 43 patients avaient été inclus dans l'étude :

- 29 patients dans la cohorte TOS (dont 13 ayant reçu rituximab seul, et 16 rituximab + chimiothérapie) ;
- 14 patients dans la cohorte GCSH.

Le tableau ci-dessous présente la disposition des patients à cette même date.

	C-TOS			C-GCSH	Total
	C-TOS-R	C-TOS-R+C	Total		
Population d'efficacité (FAS)	13	16	29	14	43
Population évaluable (EAS)	12	15	27	14	41
Disposition des patients à l'étude :					
Complété	0	0	0	0	0
En cours	4 (30,8)	7 (43,8)	11 (37,9)	8 (57,1)	19 (44,2)
Arrêt	9 (69,2)	9 (56,3)	18 (62,1)	6 (42,9)	24 (55,8)
Décès	4 (30,8)	5 (31,3)	9 (31,0)	3 (21,4)	12 (27,9)
Perdus de vue	0	2 (12,5)	2 (6,9)	0	2 (4,7)
Autre	2 (15,4)	0	2 (6,9)	2 (14,3)	4 (9,3)
Retrait du consentement	3 (23,1)	2 (12,5)	5 (17,2)	1 (7,1)	6 (14,0)
Disposition des traitements :					
En cours	1 (7,7)	0	1 (3,4)	0	1 (2,3)
Arrêt	12 (92,3)	16 (100)	28 (96,6)	14 (100)	42 (97,7)
Schéma de traitement complété	4 (30,8)	7 (43,8)	11 (37,9)	6 (42,9)	17 (39,5)
Progression de la maladie	4 (30,8)	3 (18,8)	7 (24,1)	5 (35,7)	12 (27,9)
Décès	1 (7,7)	2 (12,5)	3 (10,3)	0	3 (7,0)
Produit compatible non disponible	1 (7,7)	1 (6,3)	2 (6,9)	0	2 (4,7)
Instauration d'un traitement hors protocole	0	1 (6,3)	1 (3,4)	1 (7,1)	2 (4,7)
Retrait du consentement	1 (7,7)	0	1 (3,4)	1 (7,1)	2 (4,7)
Événement indésirable	1 (7,7)	0	1 (3,4)	1 (7,1)	2 (4,7)
Autre	0	2 (12,5)	2 (6,9)	0	2 (4,7)

En date du 05/11/2021, 19 patients (44,2%) étaient toujours en cours d'étude, et 24 (55,8%) avaient arrêté (dont 12 patients qui sont décédés en cours d'étude et 6 qui ont retiré leur consentement).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous ; ces données correspondent à la population incluse en date du 05/11/2021.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALLELE

	Cohorte TOS (N=29)			Cohorte GCSH (N=14)	Population totale (N=43)
	Cohorte TOS-R (N=13)	Cohorte TOS-R+C (N=16)	Total (N=29)		
Age, années					
Médiane	55,2	39,2	50,6	51,9	48,5
(min, max)	(6,1-75,7)	(16,7-81,5)	(6,1-81,5)	(3,2-73,2)	(3,2-81,5)
< 18 ans, n(%)	3 (23,1)	2 (12,5)	5 (17,2)	1 (7,1)	6 (14,0)
≥ 18 ans, n(%)	10 (76,9)	14 (87,5)	24 (82,8)	13 (92,9)	37 (86,0)
Sexe, n(%)					
Masculin	8 (66,7)	6 (46,2)	14 (56,0)	8 (57,1)	22 (56,4)
Délai entre la transplantation et le diagnostic de LPT-EBV+					
Médiane	0,9 année	3,3 années	1,1 année	4,3 mois	/
(Min-Max)	(0,4-26,2)	(0,3-23,2)	(0,3-26,2)	(0,6-66,0)	
≤ 2 ans, n (%)	10 (76,9)	8 (50,0)	18 (62,1)	NA	
Type d'organe transplanté, n (%)					
Rein	4 (30,8)	6 (37,5)	10 (34,5)	sans objet	/
Cœur	1 (7,7)	5 (31,3)	6 (20,7)		
Poumon	4 (30,8)	1 (6,3)	5 (17,2)		
Transplantations multiviscérales	3 (23,1)	4 (25)	7 (24,1)		
Foie	1 (7,7)	0	1 (3,4)		
Diagnostic/motif de greffe allogénique, n (%)					
Hémopathie non maligne	sans objet	sans objet	sans objet	6 (42,9)	/
Leucémie aigüe				5 (35,7)	
Syndrome myéloprolifératif				2 (14,3)	
Syndrome myélodysplasique				1 (7,1)	
Morphologie/histologie de la LPT-EBV+, n (%)					
Lymphome diffus à grandes cellules B	9 (69,2)	10 (62,5)	19 (65,5)	10 (71,4)	29 (67,4)
Autre*	4 (30,8)	4 (25,0)	8 (27,6)	3 (21,4)	11 (25,6)
Lymphome plasmablastique	0	2 (12,5)	2 (6,9)	1 (7,1)	3 (7,0)
Atteinte extra-ganglionnaire, n (%)					
Oui	11 (84,6)	13 (81,3)	24(82,8)	9 (64,3)	33 (76,7)
Non	2 (15,4)	3 (18,8)	5 (17,2)	5 (35,7)	10 (23,3)
Traitements antérieurs					
Nombre de lignes : médiane (min-max)	1,0 (1-1)	2,0 (1-5)	1,0 (1-5)	1,0 (1-4)	1,0 (1-5)
Rituximab en monothérapie	13 (100)	10 (62,5)	23 (79,3)	14 (100)	37 (86,0)
Chimiothérapies	0	16 (100)	16 (55,2)	3 (21,4)	19 (41,2)
Rituximab en combinaison avec la chimiothérapie	0	13 (81,3)	13 (44,8)	1 (7,1)	14 (32,6)

* Les morphologies ne correspondant pas clairement à un LDGCB (lymphome diffus à grandes cellules B) ou à un lymphome plasmablastique ont été classées dans la catégorie Autres et étaient compatibles avec une LPT.

L'AMM d'EBVALLO (tabelecleucel) intègre également la population pédiatrique à partir de l'âge de 2 ans. Dans l'étude ALLELE, le plus jeune patient avait 3,2 ans, et 6 patients (14,0%) étaient mineurs (< 18 ans).

L'âge médian des patients était d'environ 48 ans et 56,4% des patients étaient des hommes. Le score ECOG médian était de 1. Au sein de la population ≥ 18 ans à risque élevé de développer la maladie, environ un tiers des patients avait un score ECOG ≥ 2 (n=11/37).

Le délai médian entre la transplantation et le diagnostic de LPT-EBV+ était de 1,1 ans dans la cohorte TOS, et de 4,3 mois dans la cohorte GCSH. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur (critère d'inclusion), la quasi-totalité avaient été traités préalablement par rituximab en monothérapie, et environ un tiers en association avec la chimiothérapie.

Concernant la catégorie histologique des PTLD, 67,4% des patients avaient une PTLD de type lymphome diffus à grandes cellules B. La majorité des patients (76,4%) présentaient une maladie extra nodale lors du diagnostic.

Résultats sur le critère de jugement principal

La durée médiane de traitement diffère d'une cohorte à l'autre, et est de 2,1 mois au total (min-max : 0,03-6,5) avec un temps d'exposition un peu plus important dans la cohorte GCSH (2,8 mois en médiane) que dans la cohorte TOS (1,9 mois en médiane). Le nombre médian de doses est de 6 dans la cohorte TOS, et 9 dans la cohorte GCSH, et 60% des patients n'ont pas eu de switch de restriction HLA lorsque les autres patients ont eu un switch (seuls 2 patients de la cohorte GCSH ont eu 2 switches).

A la date du 07/05/2021, au sein de la population FAS (n=39), l'ORR obtenu a été de 48% [n=12] ($IC_{95\%} = [27,8 ; 68,7]$) dans la cohorte TOS (dont 5 RC et 7 RP) et de 50% [n=7] ($IC_{95\%} = [23 ; 77]$) dans la cohorte GCSH (dont 5 RC et 2 RP). Des résultats similaires ont été retrouvés dans la population EAS (n=38).

Les détails de l'ORR sont présentés à titre informatif dans le tableau ci-dessous, à 3 dates d'analyses : le 07/05/2021, le 05/11/2021 et le 29/07/2022, dans la population FAS.

A la date du 29/07/2022, 53 patients étaient inclus dans l'étude (soit 14 de plus qu'à la date du 07/05/2021) dont 6 de plus dans la cohorte GCSH et 8 dans la cohorte TOS.

Tableau 2 - Détails des réponses au traitement par tabelecleucel dans l'étude ALLELE - Population FAS - 3 analyses

	C-TOS			C-GCSH	Total
	C-TOS-R	C-TOS-R+C	Total		
Analyse en date du 07/05/2021					
	N=12	N=13	N=25	N=14	N=39
Meilleure réponse, n (%)					
Réponse complète	1 (8,3)	4 (30,8)	5 (20,0)	5 (35,7)	10 (25,6)
Réponse partielle	4 (33,3)	3 (23,1)	7 (28,0)	2 (14,3)	9 (23,1)
Stabilisation	2 (16,7)	0	2 (8,0)	3 (21,4)	5 (12,8)
Progression	3 (25,0)	4 (30,8)	7 (28,0)	2 (14,3)	9 (23,1)
Non disponible	2 (16,7)	2 (15,4)	4 (16,0)	2 (14,3)	6 (15,4)
Répondeurs, n (%)	5 (41,7)	7 (53,8)	12 (48,0)	7 (50,0)	19 (48,7)

IC _{95%}	[15,2 ; 72,3]	[25,1 ; 80,8]	[27,8 ; 68,7]	[23,0 ; 77,0]	[32,4 ; 65,2]
Analyse en date du 05/11/2021					
	N=13	N=16	N=29	N=14	N=43
Meilleure réponse, n (%)					
Réponse complète	1 (7,7)	5 (31,3)	6 (20,7)	6 (42,9)	12 (27,9)
Réponse partielle	5 (38,5)	4 (25,0)	9 (31,0)	1 (7,1)	10 (23,3)
Stabilisation	2 (15,4)	0	2 (6,9)	3 (21,4)	5 (11,6)
Progression	3 (23,1)	4 (25,0)	7 (24,1)	2 (14,3)	9 (20,9)
Non disponible	2 (15,4)	3 (18,8)	5 (17,2)	2 (14,3)	7 (16,3)
Répondeurs, n (%)	6 (46,2)	9 (56,3)	15 (51,7)	7 (50,0)	22 (51,2)
IC _{95%}	[19,2 ; 74,9]	[29,9 ; 80,2]	[32,5 ; 70,6]	[23,0 ; 77,0]	[35,5 ; 66,7]
Analyse en date du 29/07/2022					
	N=14	N=19	N=33	N=20	N=53
Meilleure réponse, n (%)					
Réponse complète	2 (14,3)	5 (26,3)	7 (21,2)	8 (40,0)	15 (28,3)
Réponse partielle	5 (35,7)	4 (21,1)	9 (27,3)	3 (15,0)	12 (22,6)
Stabilisation	2 (14,3)	0	2 (6,1)	3 (15,0)	5 (9,4)
Progression	3 (21,4)	8 (42,1)	11 (33,3)	4 (20,0)	15 (28,3)
Non disponible	2 (14,3)	2 (10,5)	4 (12,1)	2 (10,0)	6 (11,3)
Répondeurs, n (%)	7 (50,0)	9 (47,4)	16 (48,5)	11 (55,0)	27 (50,9)
IC _{95%}	[23,0 ; 77,0]	[24,4 ; 71,1]	[30,8 ; 66,5]	[31,5 ; 76,9]	[36,8 ; 64,9]

Résultats sur les critères de jugement secondaires

A titre informatif, le tableau ci-dessous présente les résultats des critères de jugement secondaires à la date de l'analyse de suivi du 29/07/2022, dans la population FAS.

Tableau 3 : Résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dans l'étude ALLELE (cut-off du 29/07/2022)

	C-TOS			C-GCSH	Total
	C-TOS-R	C-TOS-R+C	Total		
	N=7	N=9	N=16	N=11	N=27
Durée médiane de suivi après l'obtention de la première réponse, mois	5,2	6,7	5,3	8,0	5,4
Durée médiane de réponse, mois IC _{95%}	NE [2,5 ; NE]	NE [0,8 ; NE]	NE [2,5 ; NE]	23,0 [1,7 ; NE]	23,0 [3,8 ; NE]
Délai médian d'obtention de la meilleure réponse, mois	2,4	1,1	1,6	1,0	1,1
Durée médiane de survie globale, mois	18,4	16,4	16,4	NE	18,6
Taux de survie globale, %					
À 6 mois	69,2	62,7	65,4	73,3	68,1
À 12 mois	52,7	62,7	57,9	66,0	60,6
À 24 mois	39,6	43,0	41,6	57,8	47,6

NE : non estimable

Population pédiatrique

Dans l'étude ALLELE, 6 patients avaient moins de 18 ans, dont 4 au moins 12 ans, 1 au moins 6 ans et 1 entre 2 et 6 ans.

A titre informatif, à la date du 05/11/2021, dans cette sous-population spécifique, 3 patients sur les 5 de la cohorte TOS ont été considérés comme répondeurs (60,0%), ainsi que le patient de la cohorte GCSH.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALLELE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire non spécifique EQ-5D et l'échelle visuelle analogique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Données de comparaisons indirectes

Afin d'estimer l'effet relatif de EBVALLO (tabelecleucel) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques utilisées, le laboratoire a fourni des données de comparaisons indirectes.

Une comparaison indirecte aux données de l'étude ALLELE (n=43 malades, dont 29 TOS et 14 GCSH) devait être réalisée, utilisant une méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement (*matched adjusted indirect comparison*, MAIC). Elle était non ancrée et finalement 2 études sans accès aux données individuelles ont été sélectionnées. Cette MAIC n'a finalement pas été réalisée.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte comparant les données de l'étude ALLELE (en date du 05/11/2021 et du 29/07/2022) aux données de l'étude observationnelle rétrospective RS002, utilisant une méthode de pondération inverse sur score de propension estimé sur les données individuelles.

L'étude RS002 est une étude rétrospective observationnelle, réalisée pour évaluer le devenir « en vie réelle » des malades avec une LPT-EBV+ survenue après TOS ou GCSH, en échec de rituximab ou rituximab + chimiothérapie. La durée de recrutement était sur 20 ans (de janvier 2000 à décembre 2018, dont environ 1/3 entre 2000 et 2009) sur 29 centres en Europe (dont 6 en France), aux Etats-Unis et au Canada.

Au total, 84 patients de l'étude RS002 ont été retenus pour la comparaison indirecte (48 « TOS » et 36 « GCSH »), et seulement 30 patients de l'étude ALLELE (16 « TOS » et 14 « GCSH ») à la date du 05/11/2021 ; une deuxième analyse a été réalisée avec 165 patients issus de l'étude RS002 et 39 patients issus d'ALLELE (19 « TOS » et 20 « GCSH »). Le score de propension a inclus les variables pronostiques suivantes : âge, sexe, LDH, date de début de la LPT, type de greffe, envahissement extra ganglionnaire, nombre de lignes antérieures et délai entre le diagnostic et la rechute.

Sur le critère de jugement qu'était la survie globale, la comparaison suggère une amélioration dans le groupe traité (étude ALLELE) avec un HR=0,37 et un IC_{95%} : [0,20 ; 0,71] pour l'analyse du 05/11/2021 et un HR=0,30 IC_{95%} [0,18 ; 0,50] pour l'analyse du 29/07/2022.

Cependant les limites suivantes sont à prendre en compte :

- un possible biais de sélection en défaveur du groupe contrôle (RS002) du fait d'une date index choisi pour ce groupe à la rechute ou état réfractaire, avec inclusion de malades possiblement non traités comparés à des malades inclus dans l'étude ALLELE ;
- d'une violation de l'hypothèse de positivité (avec 1/4 des malades du groupe contrôle ayant une probabilité d'avoir été traités dans l'étude ALLELE inférieure à la valeur minimale de celle des malades de l'étude), assurant une interrogation sur la validité de la méthode.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude ALLELE

A la date du 29/07/2022, la durée médiane de traitement était de 2 mois (extrêmes, 0,2 ; 6,5 mois) chez les 53 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Les résultats sont présentés pour la cohorte TOS [n=25], subdivisée en TOS-R (traitement antérieur par rituximab en monothérapie) et TOS-R+C (traitement antérieur par rituximab+chimiothérapie), et la cohorte GCSH [n=14].

La quasi-totalité des patients ont rapporté un événement indésirable (EI) (TOS-R+C : 94,7% ; GCSH : 95%). Un **EI de grades ≥ 3** a été rapporté par plus des deux tiers des patients (TOS-R+C : 78,9% et GCSH : 70%) les plus fréquents ayant été la progression de la maladie et la neutropénie.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont été la fièvre, les diarrhées, les nausées, la neutropénie et la fatigue.

Au total, **18 patients (34,0%) ont arrêté le traitement à la suite d'un EI**. Ces arrêts de traitement ont été attribués à la progression de la maladie chez 15 patients [TOS-R+C : n=11 (57,9%), GCSH : n=6 (30,0%)], à une insuffisance respiratoire chez 1 patient dans la cohorte TOS et à une ostéomyélite chez 1 patient de la cohorte GCSH.

Les **EI ayant conduit au décès** ont concerné 4 patients parmi les 19 (21,1%) de la cohorte TOS-R+C, et 3 des 20 patients (15,0%) de la cohorte C-GCSH. Il s'agissait de la progression de la maladie (TOS-R+C : 10,5% ; GCSH : 10,0%), du COVID-19 (GCSH : 5,0%), d'un arrêt respiratoire (TOS-R+C : 5,3%), d'un syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (TOS 3,0%) et d'un choc (TOS-R+C : 5,3%).

Parmi les EI d'intérêt particulier :

- ➔ **Rejets de greffe** : 1 patient a eu un rejet de TOS (transplantation cardiaque) et 1 patient a eu une maladie du greffon contre l'hôte dans la cohorte GCSH. Il s'agissait d'EI de grade 1.
- ➔ Les **risques identifiés** des réactions de poussée tumorale ou des risques potentiels de réactions liées à la perfusion, de syndrome de libération de cytokines, de rejet de la moelle et transmission de maladies infectieuses, y compris le cytomégalovirus, n'ont pas été rapportés dans l'étude.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de EBVALLO (tabelecleucel) (version 1 du 4 octobre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réaction à une poussée tumorale – Maladie du greffon contre l'hôte
Risques importants potentiels	– Rejet de greffe d'organe solide – Rejet d'une greffe de moelle osseuse – Syndrome de libération de cytokines – Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires – Réaction liée à la perfusion – Immunogénicité – Transmission d'agents infectieux (y compris le cytomégalovirus) – Diminution de la viabilité cellulaire due à une manipulation inappropriée du produit
Informations manquantes	– Utilisation dans la population pédiatrique – Utilisation dans la population âgée – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Tolérance à long terme

Activités de Pharmacovigilance

Une **étude de sécurité post-autorisation de mise sur le marché (PASS)** sera conduite. Il s'agit d'une étude de tolérance observationnelle post-autorisation évaluant la tolérance et l'efficacité du ta-belecleucel chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positifs au virus d'Epstein-Barr en conditions réelles d'utilisation en Europe. Le protocole sera soumis aux autorités dans un délai de trois mois suivant l'autorisation de mise sur le marché.

Une **étude d'efficacité post-autorisation de mise sur le marché (PAES)** est en cours. Il s'agit de l'étude pivot **ALLELE**.

Un rapport d'évaluation des données de sécurité et d'efficacité sera soumis **annuellement** aux autorités européennes d'enregistrement (EMA).

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (31,1 %), la diarrhée (26,2 %), la fatigue (23,3 %), les nausées (18,4 %), l'anémie (16,5 %), la diminution de l'appétit (15,5 %), l'hyponatrémie (15,5 %), les douleurs abdominales (14,6 %), la diminution des neutrophiles (14,6 %), la diminution des globules blancs (14,6 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (13,6 %), la constipation (12,6 %), une élévation de l'alanine aminotransférase (11,7 %), une élévation de la phosphatase alcaline sanguine (11,7 %), l'hypoxie (11,7 %), la déshydratation (10,7 %), l'hypotension (10,7 %), la congestion nasale (10,7 %) et le rash (10,7 %). Les effets indésirables les plus graves ont été la RPT (1 %) et la maladie du greffon contre l'hôte (4,9 %).

Résumé tabulé des effets indésirables

La base de données de sécurité comprend les données de 340 patients (LPT EBV+ et autres maladies associées à l'EBV) ayant participé à des études cliniques, à des programmes d'accès précoces et à des demandes d'accès compassionnel. Les fréquences des effets indésirables ont été calculées chez 103 patients de l'étude ALLELE et de l'étude EBV-CTL-201, pour lesquels tous les événements (graves et non graves) ont été recueillis.

[...]

Description d'effets indésirables spécifiques

Réaction de poussée tumorale (RPT)

Une RPT est survenue chez 1 patient (1 %). L'événement était de grade 3 et s'est résolu. La RPT est apparue le jour de l'administration et a duré 60 jours.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Des cas de GvHD ont été rapportés chez 5 patients traités (4,9 %). La GvHD était de grade 1 chez 2 patients (40 %), de grade 2 chez 1 patient (20 %), de grade 3 chez 1 patient (20 %) et de grade 4 chez 1 patient (20 %). Aucun cas de décès n'a été rapporté. La GvHD s'est résolue chez 4 patients (80 %). Le délai d'apparition médian de la GvHD a été de 42 jours (intervalle de 8 à 44 jours). La durée médiane a été de 35 jours (intervalle de 7 à 133 jours).

Immunogénicité

Il existe un risque d'immunogénicité avec Ebvallo. Il n'existe à l'heure actuelle aucune information concernant une potentielle immunogénicité d'Ebvallo ayant un impact sur la sécurité ou l'efficacité.

Population pédiatrique

Les données concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Elles concernent 8 patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 16 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 17 patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant étaient similaires à ceux de l'adulte. Les effets indésirables comme l'élévation de l'alanine aminotransférase, l'élévation de l'aspartate aminotransférase et l'ostéomyélite ont été rapportés comme graves seulement chez les patients pédiatriques. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

EBVALLO (tabelecleucel) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
	Le titulaire de l'AMM doit fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la tolérance et l'efficacité du tabelecleucel.	Annuellement (avec réévaluation)
Étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation (PASS)	Étude de tolérance observationnelle post-autorisation évaluant la tolérance et l'efficacité du tabelecleucel chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positifs au virus d'Epstein-Barr en conditions réelles d'utilisation en Europe.	Soumission du protocole : dans un délai de trois mois suivant la date de l'AMM Rapports sur l'avancée de l'étude : annuellement (avec réévaluation)
ATA129-EBV-302 (ALLELE)	Afin de mieux caractériser l'efficacité et la tolérance à long terme du tabelecleucel chez les patients atteints de LPT-EBV+, le titulaire de l'AMM fournira les résultats finaux de l'étude en cours ATA129-EBV-302 : étude de phase III multicentrique en ouvert sur l'utilisation du tabelecleucel chez des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation associée au virus d'Epstein-Barr après une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et après échec d'un traitement par rituximab ou par le rituximab et une chimiothérapie.	Rapports intermédiaires : avec réévaluation annuelle du fait de l'AMM sous circonstances exceptionnelles Rapport d'étude clinique final : décembre 2027

- Etudes en vie réelle

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04554914 (Etude 205)	Etude de phase II, multicentrique, multicohorte, mono-bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du tabelecleucel pour le traitement des maladies associées à l'EBV chez les patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute/réfractaires à un traitement antérieur.	Date estimée de fin d'étude : mai 2029

Pour information :

Le réseau K-UIROGREF est un réseau médical qui regroupe un centre expert national (CHU Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Louis) et des centres experts régionaux répartis dans toute la France.

Son objectif est de structurer formellement la prise en charge des patients ayant développé un cancer viro-induit (dont le lymphome EBV) en post-transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques.

4. Discussion

La demande d'inscription de la spécialité EBVALLO (tabelecleucel) dans l'indication du traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur (pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée), repose principalement sur les résultats de l'étude de phase III non comparative ALLELE (ATA129-EBV-302).

A la date du 05/11/2021 (dernier cut-off pris en compte pour l'analyse de l'EMA), 43 patients avaient été inclus dans l'étude, 29 patients dans la cohorte TOS (dont 13 ayant reçu rituximab seul, et 16 rituximab+chimiothérapie) et 14 patients dans la cohorte GCSH. L'AMM d'EBVALLO (tabelecleucel) intègre également la population pédiatrique à partir de l'âge de 2 ans. Dans l'étude ALLELE, le plus jeune patient avait 3,2 ans, et 6 patients (14,0%) étaient mineurs (< 18 ans). Tous les patients recevaient tabelecleucel à la posologie préconisée par l'AMM.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR) évaluée par un CRI :

- A la date du 07/05/2021, au sein de la population FAS (n=39), l'ORR obtenu a été de 48% [n=12] (IC95% = [27,8 ; 68,7]) dans la cohorte TOS (dont 5 RC et 7 RP) et de 50% [n=7] (IC95% = [23 ; 77]) dans la population GCSH (dont 5 RC et 2 RP) ;
- A la date du 05/11/2021, 15 patients de la cohorte TOS (51,7%) étaient considérés comme répondeurs, et 7 (50,0%) dans la cohorte GCSH ;
- Avec un recul plus important, en date du 29/07/2022, 16 patients de la cohorte TOS (48,5%) et 11 patients (50,0%) de la cohorte GCSH étaient considérés comme répondeurs.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte comparant les données de l'étude ALLELE (en date du 05/11/2021) aux données de l'étude observationnelle rétrospective RS002, utilisant une méthode de pondération inverse sur score de propension estimé sur les données individuelles. Sur le critère de jugement, la survie globale, la comparaison suggère une amélioration dans le groupe traité (étude ALLELE) avec un HR=0,37 et un IC_{95%} : [0,20 ; 0,71].

Cependant les limites suivantes sont à prendre en compte :

- un possible biais de sélection en défaveur du groupe contrôle (RS002) du fait d'une date index choisi pour ce groupe à la rechute ou état réfractaire, avec inclusion de malades possiblement non traités comparés à des malades inclus dans l'étude ALLELE ;
- d'une violation de l'hypothèse de positivité (avec 1/4 des malades du groupe contrôle ayant une probabilité d'avoir été traités dans l'étude ALLELE inférieure à la valeur minimale des malades de l'étude), assurant une interrogation sur la validité de la méthode.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire, s'agissant d'une étude non comparative

La portée des résultats est limitée par :

- l'inclusion d'une population très hétérogène de patients, tant en termes d'âge que de type de greffe reçu,

- une comparaison indirecte suggérant un gain en survie globale (HR=0,37 et un IC95% : [0,20 ; 0,71]) dans le groupe de patients traités (étude ALLELE), avec des limites méthodologiques à prendre en compte ;
- un manque de recul sur l'efficacité et la tolérance de cette thérapie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de EBVALLO (tabelecleucel) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le pronostic vital des patients atteints d'une maladie lymphoproliférative associée à EBV est sombre, d'autant plus après échec au rituximab (+/- chimiothérapie). Les LPT surviennent avec une incidence d'environ 3,2% (1,2% à 11,2%) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) cependant l'incidence est très variable (1% à 32%) après une transplantation d'organe solide (TOS) selon l'organe transplanté, du statut sérologique EBV prégreffe et l'âge du receveur.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où au-delà de l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie, il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge médicamenteuse à instaurer. Les chimiothérapies qui pourraient ensuite être utilisées sont à visée palliative, et comportent une toxicité importante.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité ;
- il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présumption d'un bénéfice pour le patient;
- il comble un besoin médical non couvert dans cette situation où l'option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie a déjà été utilisée.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de EBVALLO (ta-belecleucel) dans l'indication «en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.