

ACCES PRECOCE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE n°2
ABECMA® 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion (idecabtagene vicleucel)

Période du 3- Août-2022 AU 8-Octobre-2023

I. Introduction

Le 02 décembre 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) à ABECMA® 260-500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion (idecabtagene vicleucel, abréviation ide-cel) exploitée par Bristol-Myers Squibb SAS dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ». Cette autorisation d'accès précoce a été renouvelée le 9 février 2023.

La commercialisation d'ABECMA dans le cadre de cette AAP a démarré le 04 janvier 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché Européenne (AMM) conditionnelle le 18 août 2021.

Trois rapports périodiques relatifs à l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc), couvrant la période du 29 avril 2021 au 3 janvier 2022 ont été soumis à l'ANSM et à la HAS, et transmis au CRPV de Montpellier.

Le premier rapport de synthèse de l'AAP a couvert la période du **04 janvier 2022 au 02 août 2022**.

II. Données recueillies

Le présent rapport de synthèse de l'AAP (N°2) présente les données sur la période concernée et sur la période cumulée de l'accès précoce d'ABECMA® :

- Période concernée du 3 août 2022 au 8 octobre 2023 (soit 8 mois post renouvellement de l'AAP) ;
- Période cumulée du 29 avril 2021 au 8 octobre 2023 (soit dès début de l'ATUc jusqu'à fin de période concernée).

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Sur la période concernée par ce rapport, 234 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues, 236 patients inclus, 228 patients ont été aphérésés, 157 patients ont été exposés au traitement et 22 patients n'ont pas reçu le traitement. L'écart entre le nombre de DAT reçues (n=234) et le nombre des patients inclus (n=236) s'explique par le fait que deux DAT ont été reçues sur la précédente période (du 4 janvier 2022 au 2 août 2022) mais ont été validées sur la période concernée (du 3 août 2022 au 8 octobre 2023).

Sur la période cumulée, 398 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement (DAT), dont une n'a pas été validée au 8 octobre 2023. Parmi ces 397 patients inclus, 362 patients ont été aphérésés et 251 patients ont été exposés au traitement, 54 patients n'ont pas reçu le traitement.

Caractéristiques générales des patients

Deux cent trente-six (236) patients ont été inclus sur la période concernée par ce rapport, parmi lesquels 54,7% (129/236) étaient des hommes et 45,3% (107/236) des femmes. Parmi les 107 femmes, 98 (91,6%) étaient ménopausées. Les patients étaient âgés de 34 à 81 ans avec un âge médian de 64 ans (âge moyen 63,0 ans). Le poids des patients était de 41 à 140 kg avec un poids médian de 72 kg (poids moyen 73,3 kg).

Caractéristiques de la maladie

Sur la période concernée, le délai médian entre la date de diagnostic du myélome multiple et la demande de DAT était de 6,6 années (délai moyen 7,4 années).

Les patients inclus ont reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs (moyenne= 3,9 ; écart-type= 1,7), incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38. La majorité des patients ont été précédemment traités par lénalidomide (97,5%), dexaméthasone (96,6%), bortézomib (97,0%), daratumumab (82,6%), pomalidomide (81,8%), carfilzomib (83,1%) ou autogreffe (82,6%).

La majorité des patients (67,8 %) ne présentait pas de comorbidités cliniquement significatives. Parmi les 32,2 % de patients qui présentaient une comorbidité cliniquement significative sur la période concernée par ce rapport, la plus fréquente était l'hypertension artérielle (42,1%).

Les données biologiques des patients inclus sur la période concernée sont les suivantes : une clairance de la créatinine normale (86,4%) ou anormale mais non cliniquement significative (13,1%), un taux de polynucléaires neutrophiles dans les normes (87,3%) ou anormal mais non cliniquement significatif (12,3%) et un taux de plaquettes normal (74,2%) ou anormal mais non cliniquement significatif (25,8%). L'ECG était normal pour 96,2% des patients, et anormal mais non cliniquement significatif pour 0,4% des patients. La Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) était dans les normes (valeur médiane 64,0%).

Caractéristiques des prescripteurs

En date du 8 octobre 2023, les DAT émanaient de 13 centres prescripteurs. La majorité des prescripteurs exerçaient dans des services d'Hématologie clinique et dans des CHU. Ces prescripteurs étaient répartis sur 9 régions françaises.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation dans le cadre de l'AAP d'ABECMA® étaient conformes au PUT-RD (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données). Les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a

progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) étaient éligibles pour recevoir ABECMA®.

Sur la période concernée par ce rapport une chimiothérapie lymphodéplétive, consistant en 300 mg/m² de cyclophosphamide par voie intraveineuse (IV) et 30 mg/m² de fludarabine IV, a été administrée chez 97,4% (37/38) patients; 1 patient a reçu des chimiothérapies adaptées à sa fonction rénale (cyclophosphamide 300 mg/m², fludarabine 15 mg/m²).

Une majorité des patients (97,5%) a reçu idem après une seule leucaphérèse au 8 octobre 2023. Depuis le début de l'AAP d'ABECMA®, huit patients (3,2%) ont eu une seconde leucaphérèse, dont quatre patients (2,5%) durant la période concernée par ce rapport.

Le délai moyen entre la date de l'aphérèse et la libération du produit par Bristol Myers Squibb était de 41 jours (min 34, max 153) sur la période concernée et de 43 jours (min 34, max 153) sur la période cumulée (Données internes de Bristol-Myers Squibb).

Sur la période concernée, une fiche de non-administration du traitement a été reçue pour 7 patients sur 22 patients non exposés. Les principales raisons connues de non-administration d'ABECMA® étaient une progression de la maladie ou le décès.

II.3. Données d'efficacité

Sur la période concernée par ce rapport, parmi les 157 patients qui ont été traités par ABECMA®, 19 (12,1%) patients avaient au moins une fiche de suivi (en incluant le formulaire d'hospitalisation post-administration d'ABECMA®) et 12 patients ont été évalués lors de leur dernière visite de suivi. Parmi ces 12 patients, 9 patients ont présenté une réponse complète (75%) et 3 patients une très bonne réponse partielle (25,0%).

Sur la période cumulée, 251 patients ont été traités par ABECMA® dans le cadre d'accès précoce. Au moins une fiche de suivi a été reçue pour 79 (31,5%) patients et parmi eux, 57 patients ont été évalués lors de leur dernière visite de suivi : 27 (47,4%) ont présenté une réponse complète, 11 patients (19,3%) une très bonne réponse partielle, 9 patients (15,8%) une réponse partielle, 2 patients (3,5%) une maladie stable et 8 patients (14,0%) une progression de maladie.

Sur la période concernée, la meilleure réponse durant le suivi a été évaluée et renseignée pour 17 patients: 11 patients (64,7%) avaient une réponse complète, 5 patients (29,4%) une très bonne réponse partielle et 1 patient (5,9%) une réponse partielle.

Sur la période cumulée, la meilleure réponse durant le suivi a été évaluée et renseignée pour 69 patients: 35 patients (50,7%) avaient une réponse complète, 17 patients (24,6%) une très bonne réponse partielle, 12 patients (17,4%) une réponse partielle, 3 patients (4,3%) une maladie stable et 2 patients (2,9%) une progression de la maladie.

La durée médiane d'hospitalisation après l'administration d'ABECMA® était de 13 jours (min 9 ; max 16) sur la période concernée.

II.4. Données de qualité de vie

Aucune variable de qualité de vie n'était recueillie dans le PUT-RD (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données).

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 3 août 2022 au 8 octobre 2023), un total de 50 cas a été reçu par Bristol Myers Squibb (30 rapports initiaux et 20 rapports de suivi) correspondant à 89 effets indésirables rapportés chez 157 patients ayant été exposés au traitement. Trente-six (36) cas étaient graves dont 6 d'évolution fatale (correspondant à 7 effets indésirables fatals).

Parmi ces 89 effets indésirables, 45 étaient attendus (déjà décrits dans les mentions légales d'ABECMA®, dont 40 évalués graves et 5 non graves) et 44 étaient inattendus (non décrits dans les mentions légales d'ABECMA®, dont 18 graves et 26 non graves).

Quatre (4) cas de situations particulières ont été rapportés sur la période (3 cas de problème physique du produit et 1 cas d'inefficacité médicamenteuse), sans effets indésirables associés.

Les Systèmes de Classes d'Organes (SOC) les plus représentées sont les 'Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)', les 'Affections du système immunitaire', les 'Infections et infestations', les 'Troubles généraux et anomalies au site d'administration' et les 'Affections hématologiques et du système lymphatique'.

Les Termes Génériques (PT) les plus représentés sont le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le myélome à plasmocytes.

A noter qu'au cours de la période concernée par ce rapport, 4 patients ont reçu un produit en dehors des spécifications (OOS - *Out Of Specification*). Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ces patients.

Les données cumulées portent sur la période du 4 janvier 2022 (début de l'AAP) au 8 octobre 2023. Les observations de pharmacovigilance recueillies avant le 4 janvier 2022 peuvent être retrouvées dans les rapports de l'ATUc déjà soumis.

Depuis le 4 janvier 2022, 92 cas (87 rapports initiaux et 5 follow ups) ont été reçus par Bristol Myers Squibb, correspondant à 194 effets indésirables. Soixante-huit (68) cas étaient graves dont 11 d'évolution fatale (correspondant à 11 effets indésirables) et 4 avec mise en jeu du pronostic vital.

Les SOC les plus représentées sont les 'Affections du système immunitaire' et les 'Affections hématologiques et du système lymphatique'. Les PT les plus représentés sont le syndrome de relargage des cytokines, l'hypogammaglobulinémie, le myélome à plasmocytes, et la cytopénie.

Depuis le 4 janvier 2022, 4 cas de situations particulières ont été signalés.

Les données rapportées au laboratoire n'ont pas mis en évidence de modification du profil de tolérance connu d'ABECMA®.

III. Conclusion

La population de l'AAP d'ABECMA® était concordante avec les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD de l'AAP.

Globalement, la population incluse, aphérésée et exposée, ainsi que les conditions d'utilisation et la sécurité d'emploi observées lors de l'AAP sont similaires à celles observées dans l'essai clinique pivot KarMMa.

L'analyse des cas de pharmacovigilance signalés à Bristol Myers Squibb dans le cadre de ce rapport n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu d'ABECMA®. Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été signalé. Les données collectées dans le PUT-RD ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'ABECMA® et sont concordantes avec les connaissances cliniques actuelles.