

Accès Précoce
EBVALLO® (tabelecleucel) $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellules/mL
Résumé du rapport périodique de synthèse n°1
Période couverte : du 01/06/2023 au 15/01/2024
Date du rapport : 27/02/2024

1. Introduction

Le 01/06/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP) post AMM pour la spécialité pharmaceutique EBVALLO® (tabelecleucel) $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellules/mL, en dispersion injectable 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 ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'AP a démarré le 14/07/2023.

Ce médicament a obtenu de l'Agence européenne des médicaments (EMA) une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles le 16/12/2022. Par décision de la Commission Européenne du 06/02/2023, l'AMM a été transférée du Laboratoire ATARA Biotherapeutics au Laboratoire Pierre Fabre Médicament en date du 07/02/2023.

2. Données recueillies

Ce document est le résumé du premier rapport périodique de synthèse. Les données présentées concernent l'ensemble des patients inclus dans l'AP du 14/06/2023 (date du premier patient inclus) au 15/01/2024, date de fin de période analysée du rapport (*Data Lock Point*, DLP).

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- Suivi des patients

Un total de 9 demandes d'accès à EBVALLO® ont été reçues depuis l'octroi de l'autorisation d'AP. Après examen des critères d'éligibilité, 3 demandes n'ont pu être validées car la prescription ne correspondait pas à l'AMM d'EBVALLO® pour laquelle une autorisation d'AP post-AMM a été octroyée. Pour 3 des 6 patients inclus, un lot d'EBVALLO® n'a finalement pas été proposé car le patient a répondu au traitement précédent (N=1) ou a été proposé mais n'a pas été commandé (N=2).

Les 3 patients pour lesquels un lot a été commandé ont tous initié le traitement et ont fait l'objet d'un recueil de données. Le taux de complétude des données global est de 93,0%.

Parmi les 3 patients traités, 2 avaient définitivement arrêté le traitement à la DLP.

- **Caractéristiques générales des patients**

Deux patients étaient des adultes (une femme de 24 ans pesant 45 kilos ; un homme de 47 ans pesant 47 kilos) et une patiente était une enfant (11 ans pesant 28,5 kilos).

- **Caractéristiques générales de la maladie**

Les prescripteurs ont confirmé que tous les patients étaient éligibles au traitement conformément aux critères définis dans le PUT-RD.

Tous les patients traités avaient reçu une transplantation d'organe solide (TOS). Aucun patient n'a été traité suite à une LPT EBV+ survenue après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Le temps écoulé depuis la dernière transplantation est très variable selon les patients, de 1,4 à 9,4 ans. L'origine de la LPT EBV+ est inconnue pour tous les patients. Par ailleurs, la maladie n'est pas limitée à l'organe transplanté chez 2 des 3 patients, la situation n'étant pas connue dans le dernier cas. Pour les 2 patients dont la date de diagnostic de la LPT EBV+ est renseignée à la DLP, le temps écoulé entre le diagnostic et la demande d'accès au traitement est de 7 et 8 mois.

Concernant les traitements antérieurs, aucun patient n'a reçu tabecléucel ou des lymphocytes T anti-EBV spécifiques avant le traitement par EBVALLO®. Trois patients avaient déjà reçu un traitement antérieur par rituximab et 2 par chimiothérapie dans le cadre de la LPT EBV+. L'information était manquante à la DLP pour le troisième patient.

- **Caractéristiques des prescripteurs**

Trois centres hospitaliers ont inclus chacun 1 patient dans l'AP : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand, CHU de Rennes, et Hôpital des Enfants Malades Necker à Paris. Conformément au PUT-RD, les prescripteurs sont compétents en maladies du sang : hématologue (N=2), ou pédiatres exerçant en immuno-hématologie (N=1).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD et du RCP octroyé dans l'autorisation d'AP. Aucun mésusage n'a été observé.

Tous les patients pour lesquels un lot a été proposé et commandé ont commencé au moins 1 cycle d'EBVALLO®. Un patient a reçu un second cycle effectué avec le même lot que pour le cycle 1.

La première administration a été réalisée dans un délai de 18 à 27 jours après la demande d'accès au traitement.

À la DLP, 2 arrêts de traitement définitifs ont été enregistrés :

- Arrêt du traitement 33 jours après l'initiation et l'administration d'un cycle complet en raison d'une progression de la maladie, et après avoir reçu les 3 doses complètes du cycle 1. À noter que l'équipe médicale n'a pas renouvelé sa prescription avec un autre lot d'EBVALLO® avec une restriction différente, conformément au RCP d'EBVALLO®.
- Décès du patient 5 jours après l'administration de la 1^{ère} dose de traitement et avant l'administration de la 2^e dose du cycle 1. Le patient pédiatrique est décédé d'une infection pulmonaire réfractaire, évaluée sans relation causale à EBVALLO®.

c. Données d'efficacité

Compte tenu du faible effectif de patients traités à la DLP du présent rapport (N=3), les analyses de survie n'ont pas été effectuées.

Les données rapportées à la DLP ne sont pas de nature à modifier les précédentes évaluations (EMA et Commission de transparence) sur le plan de l'efficacité d'EBVALLO®.

d. Données de qualité de vie

Le PUT-RD prévoit qu'un questionnaire de qualité de vie (QDV) doit être complété par tous les patients adultes à la fin de chaque cycle.

À la DLP, 1 seul questionnaire sur les 3 attendus a été reçu. Le patient a évalué son état de santé global et QDV à 67 sur 100. Aucune des dimensions fonctionnelles ne semble peser lourdement sur l'état global du patient, tous les scores étant supérieurs à 67. Parmi les dimensions symptomatiques, la douleur et la diarrhée sont celles qui ont le plus d'impact avec un score de 50 et 67 respectivement.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Aucun cas d'effet indésirable (EI), grave (EIG) ou non grave, n'a été rapporté et enregistré dans la base globale de pharmacovigilance du Laboratoire Pierre Fabre en France sur la période d'analyse couverte par ce rapport. Aucun cas notifiant une situation particulière avec ou sans effet indésirable au médicament n'a été rapporté en France sur la période concernée du rapport.

Aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'autorisation d'AP durant la période considérée.

3. Conclusion

Ce résumé du 1^{er} rapport périodique de synthèse couvre la période du 01/06/2023, date d'octroi de l'autorisation d'AP au 15/01/2024 (DLP). Le premier patient a été inclus le 14/06/2023 et le premier lot d'EBVALLO® a été envoyé le 14/07/2023 (date de première commercialisation).

Au total, les demandes d'accès de 6 patients répondant aux critères d'éligibilité, tels que définis dans le PUT-RD et reflétant l'indication de l'AMM, ont été validées. Aucun lot n'a été commandé pour 3 de ces patients. Les 3 autres patients, pour lesquels un lot a été sélectionné dans l'inventaire du produit existant sur la base d'une restriction HLA appropriée, ont effectivement initié le traitement.

Le faible nombre de patients inclus et exposés ne permet pas de comparaison des caractéristiques des patients et de leur maladie avec les données de l'étude pivot ALLELE. Toutefois, aucune divergence n'a été relevée dans les données saisies dans le cadre de l'AP.

Compte tenu du faible effectif de patients traités à la DLP du présent rapport (N=3) du fait notamment du recul limité depuis la mise en place de l'accès précoce, les analyses de survie n'ont pas été effectuées. Les données rapportées ne sont pas de nature à modifier les précédentes évaluations (EMA et Commission de transparence) sur le plan de l'efficacité d'EBVALLO®.

Aucun cas d'EI, grave ou non grave, et aucun cas notifiant de situation particulière n'est survenu en France sur la période d'analyse couverte par ce rapport. Aucun signal de sécurité n'a été identifié durant la période considérée.

Le taux global de complétion des données est de 93% (hors questionnaire de QDV). Des actions ont été menées auprès des prescripteurs pour inciter à la complétion des données sur la plateforme.

Les données recueillies dans le cadre de l'AP confirment que le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD.

Les données recueillies dans le cadre du PUT RD ainsi que la mise à jour des données cliniques de l'étude de Phase III ALLELE (analyse en date du 09/10/2023), soumis en parallèle du rapport de synthèse dans le cadre de la demande de renouvellement de l'AP, confirme qu'elles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la HAS concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce post-AMM d'EBVALLO® à savoir :

- EBVALLO® est destiné 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).
- 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 non validées par une AMM EU 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® est présumé innovant.

En conclusion, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP et les données collectées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu d'EBVALLO®. Le profil bénéfice-risque précédemment démontré d'EBVALLO® reste inchangé et favorable pour le traitement des patients atteints de PTLD EBV+ en rechute et/ou réfractaires après transplantation d'organe solide ou de cellule souche hématopoïétique.