

Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce dans la Leucémie aiguë lymphoblastique B

TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel)

Rapport n°1 - Période du 03/03/2023 au 01/06/2023

1. Introduction

Le 02/09/2022, la Commission Européenne (CE) a octroyé une extension d'indication pour TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) 0,4 - 2×10^8 cellules, dispersion pour perfusion dans l'indication « *Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute* ».

Le 05/01/2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé une autorisation d'accès précoce (AP) post-autorisation de mise sur le marché (AMM), pour TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) 0,4 - 2×10^8 cellules, dispersion pour perfusion dans l'indication « *Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours :*

- *Phi + après au moins deux lignes de traitement*
- *Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab* ».

Ce résumé du rapport de synthèse couvre l'ensemble des patients inclus dans l'accès précoce de TECARTUS® depuis le 03 mars 2023 (date du démarrage de l'accès précoce) et jusqu'au 1er juin 2023 (date d'export des données du registre DESCAR-T du Lysarc).

2. Données recueillies

Les données recueillies et décrites ci-dessous sont extraites du registre DESCAR-T du LYSARC.

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Définition des populations

- Population accès précoce : tous les patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été validée et enregistrés dans DESCAR-T
- Population d'analyse : tous les patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été validée et enregistrés dans DESCAR-T excluant les patients pour lesquels aucune donnée n'a été reportée dans le registre DESCAR-T
- Population en cours : tous les patients inclus dans la population d'analyse pour lesquels le statut « produit administré / produit non administré » n'est pas encore renseigné dans le registre DESCAR-T
- Population traitée : tous les patients inclus dans la population d'analyse pour lesquels au moins une administration de TECARTUS® a été confirmée.
- Population non traitée : tous les patients inclus dans la population d'analyse pour lesquels la non-administration du produit CAR-T a été confirmée avec un motif de non-injection clairement mentionné
- En raison de la collecte de données en cours, deux autres ensembles ont été définis :
 - o Population évaluable pour l'efficacité : tous les patients de la population traitée avec au moins une visite de suivi de l'efficacité ou décédés avant la première évaluation
 - o Population évaluable pour la sécurité : tous les patients de la population traitée avec au moins une évaluation de sécurité (y compris les patients décédés avant tout suivi de sécurité prévu)

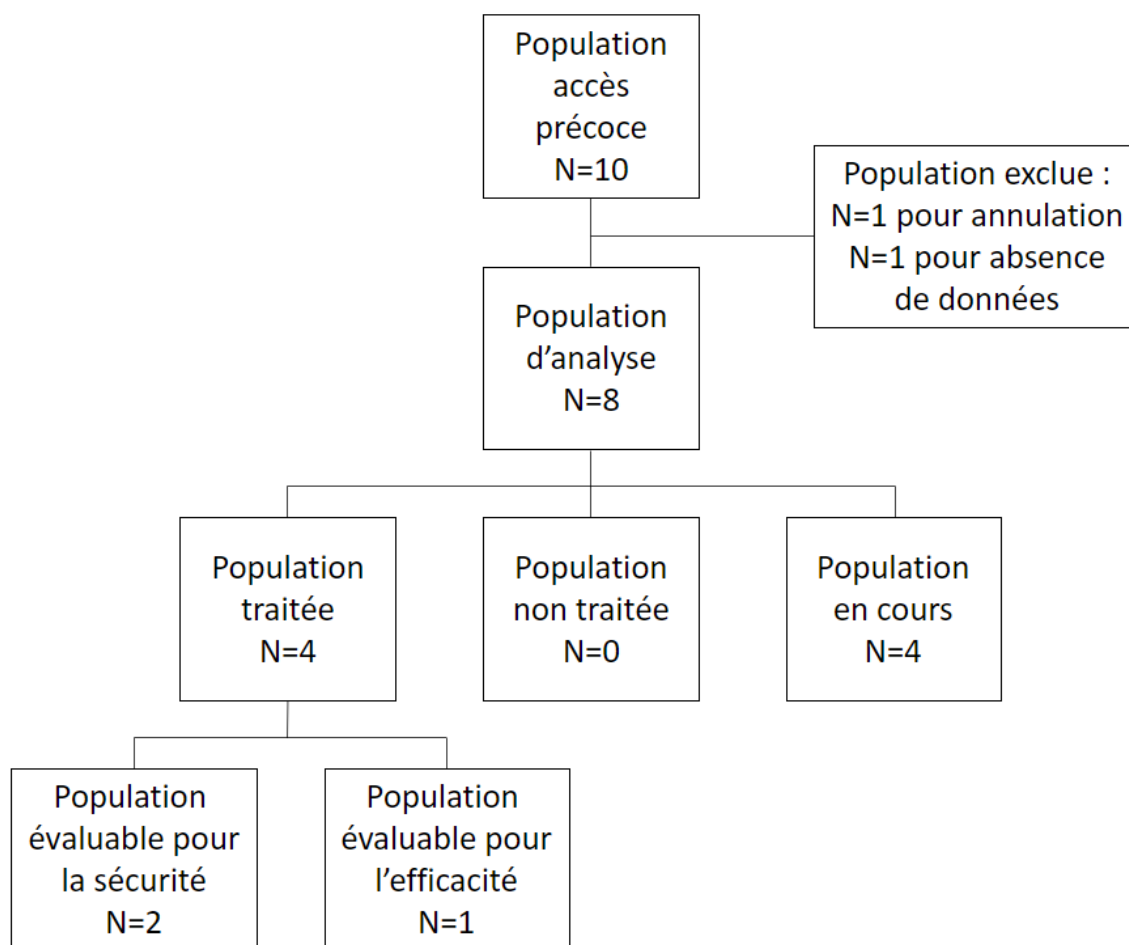
Disposition des patients

Au cours de la période du 03/03/2023 au 01/06/2023, 10 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et approuvées.

Parmi les 10 patients, 2 patients ont été exclus de l'analyse : 1 patient qui a finalement été inclus dans un essai clinique et 1 autre pour lequel aucune donnée n'avait été reportée dans le registre DESCAR-T dans le cadre de l'accès précoce.

Parmi les patients inclus dans la population d'analyse (N=8), 4 patients ont été traités et le statut traité/non traité n'était pas encore renseigné dans le registre DESCAR-T pour les 4 autres (=population en cours). Un patient était évaluable pour l'efficacité et 2 pour la sécurité.

Figure 1 Disposition des patients



Le suivi médian depuis la confirmation de l'éligibilité était de 1,9 mois (intervalle : 0 – 1.9) et le suivi médian depuis l'injection de TECARTUS® chez les patients traités était de 0,2 mois (intervalle : 0 – 0.3).

La population décrite dans ce rapport correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'analyse (N=8).

Caractéristiques générales des patients

Les principales caractéristiques des patients de la population d'analyse et de la population sont listées dans le tableau 1.

Dans la population d'analyse, l'âge médian était de 63,5 ans. Aucun patient n'était chromosome Philadelphie positif ou ne présentait d'atteinte du SNC. Tous les patients avaient un score ECOG 0-1 (une donnée manquante pour un des 8 patients inclus). Quatre patients avaient une LAL-B NOS, 2 souffraient d'une LAL-B avec hypodiploïdie et 1 patient d'une LAL-B avec fusion du gène IGH-IL3.

Ils avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement antérieurs. Six patients ont été préalablement traités par blinatumomab (75%), 3 par inotuzumab ozogamicine (37,5%) et 2

ont reçu une allogreffe (25%). À noter qu'un patient n'a reçu qu'un seul traitement et ne répond donc pas au critère du nombre de traitements antérieurs de l'accès précoce.

Tous les patients traités ont reçu un traitement d'attente, la plupart par chimiothérapie (75%), Inotuzumab Ozogamycin (25%) et corticoïdes (25%) sachant que ces traitements peuvent être utilisés en combinaison.

L'ensemble des patients traités ont reçu une lymphodéplétion par cyclophosphamide et fludarabine.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients et traitements antérieurs

	Population traitée N=4	Population d'analyse N=8
Sexe masculin	2 (50.0%)	4 (50.0%)
Age au moment de la RCP (années)		
Médiane (min ; max)	52.0 (38 ; 70)	63.5 (38 ; 70)
Age (RCP) >= 65 ans	2 (50.0%)	4 (50.0%)
Poids(kg)		
Médiane (min ; max)	70.0 (58 ; 110)	75.0 (58 ; 123)
Taille (cm)		
Médiane (min ; max)	171.0 (166 ; 180)	170.0 (155 ; 180)
ECOG au moment de la RCP		
0-1	4 (100.0%)	7 (87.5%)
>=2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Classification EGIL		
BI	0 (0.0%)	0 (0.0%)
BII	1 (25.0%)	2 (25.0%)
BIII	1 (25.0%)	2 (25.0%)
BIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non évaluée	2 (50.0%)	3 (37.5%)
Donnée manquante	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Atteinte du SNC à l'éligibilité au CART	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Si oui, classification		
CNS-2	0 -	0 -
CNS-3	0 -	0 -
Immunophénotypage des marqueurs de la lignée B à l'éligibilité au CAR T		
CD19+ (>20%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)
CD20+ (>20%)	2 (50.0%)	4 (50.0%)
CD22+ (>20%)	2 (50.0%)	3 (37.5%)
Nombre de lignes antérieures		
Médiane (min ; max)	2.5 (1 ; 4)	3.0 (1 ; 4)
Traitements antérieurs		
Blinatumomab	3 (75.0%)	6 (75.0%)
Inotuzumab	2 (50.0%)	3 (37.5%)
Greffe de cellules souches antérieure		
Allogénique	2 (50.0%)	2 (25.0%)
Autologue	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Traitement d'attente	4 (100.0%)	4 (50.0%)
Statut de la maladie avant l'injection du CAR T		
Réponse hématologique complète	1 (25.0%)	1 (25.0%)
Refractaire	3 (75.0%)	3 (75.0%)
Chromosome de Philadelphie	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	Population traitée		Population d'analyse	
	N=4		N=8	
Classification LAL-B				
NOS	3	(75%)	4	(50%)
Avec hypodiploïdie (<44 chromosomes)	2	(25%)	2	(25%)
Avec fusion IGH-IL3	1	(12.5%)	1	(12.5%)
Donnée manquante	0	(0.0%)	1	(12.5%)
Statut TP53				
Sauvage	0	(0.0%)	1	(12.5%)
Muté	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Délété	1	(25.0%)	1	(12.5%)
Non évalué	3	(75.0%)	5	(62.5%)
Donnée manquante	0	(0.0%)	1	(12.5%)
Statut IKAROS (IKZF1)				
Sauvage	0	(0.0%)	1	(12.5%)
Muté	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Délété	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Non évalué	4	(100.0%)	6	(75.0%)
Donnée manquante	0	(0.0%)	1	(12.5%)

Caractéristiques des prescripteurs

Au 1^{er} juin 2023, 31 centres étaient formés et qualifiés pour administrer TECARTUS® et activés pour la collecte de données dans le registre DESCAR-T. Au total, 9 centres ont reporté des informations dans le registre dans le cadre de l'accès précoce de TECARTUS® dans la LAL.

2.2. Conditions d'utilisation du médicament

A la date de l'export des données du registre DESCAR-T, 4 patients sur 8 avaient reçu une injection unique de TECARTUS®. Le statut traité/non traité n'était pas encore renseigné pour les 4 autres patients. Aucun échec de fabrication de TECARTUS® n'a été rapportée.

Le délai médian entre la RCP et la leucaphérèse était de 12.5 jours (Q1-Q3: 10-18).

Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de TECARTUS® était de 32.5 jours (Q1-Q3: 29-40) et entre la RCP et la perfusion de TECARTUS® 47.5 jours (Q1-Q3: 42-53).

Le délai médian entre la RCP et la commande de TECARTUS® était de 4.5 jours (Q1-Q3: 2-11), entre la commande et la réception de TECARTUS® était de 28.5 jours (Q1-Q3: 27-35), et entre la commande de TECARTUS® et la perfusion était de 39.5 jours (Q1-Q3: 33-49).

2.3. Données d'efficacité

Aucune donnée d'efficacité n'a été demandée dans le cadre de cet accès précoce, conformément au Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD).

2.4. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par ce rapport, aucun effet indésirable n'a été rapporté au laboratoire Gilead, et aucun cas de pharmacovigilance n'a été identifié dans Eudravigilance concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

Les données de tolérance enregistrées dans le registre DESCAR-T du LYSARC ont permis d'identifier un cas de CRS de grade 3 survenu chez un patient, un jour après l'administration de TECARTUS®. Ce patient a été admis en unité de soin intensive pendant 1 jour, et a reçu du Tocilizumab pendant 2 jours.

Ce patient est décédé rapidement après la survenue du CRS, alors que le CRS était toujours en cours. D'après le médecin, le décès n'était pas relié au CRS mais à une insuffisance rénale aigue. Les causes du décès rapportées sont la fièvre, accompagnée d'une défaillance rénale et hémodynamique. Une demande a été envoyée par le LYSARC au médecin afin de clarifier si le décès est relié à l'insuffisance rénale aigue ou au CRS concomitant rapporté.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié au moment de l'export des données du registre DESCAR-T du LYSARC.

3. Conclusion

Ce rapport contient les données de l'accès précoce (AP) recueillies sur la période allant du 03 mars 2023 au 1er juin 2023. Les données décrites sont extraites du registre DESCAR-T du LYSARC. Durant cette période, 10 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées par Gilead, et 10 patients ont été inclus dans cet AP conformément aux critères d'éligibilité décrits dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD). Parmi ces 10 patients, 2 n'ont pas été inclus dans l'analyse : 1 patient qui a finalement été inclus dans un essai clinique et 1 autre pour lequel aucune donnée n'avait été reportée dans le registre DESCAR-T du LYSARC.

Dans la population d'analyse, l'âge médian était de 63,5 ans. Aucun patient n'était chromosome Philadelphia positif ou ne présentait d'atteinte du système nerveux central. Tous les patients avaient un score ECOG 0-1 (une donnée manquante pour un des 8 patients inclus). Ils avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement antérieures. Six patients ont été préalablement traités par blinatumomab (75%), 3 par inotuzumab ozogamicine (37,5%) et 2 ont reçu une allogreffe (25%). À noter qu'un patient n'avait reçu qu'un seul traitement et ne répondait donc pas au critère d'éligibilité du nombre de traitements antérieurs, décrit dans le PUT-RD. Tous les patients traités ont reçu un traitement d'attente et une lymphodéplétion par cyclophosphamide et fludarabine.

Sur la période couverte par ce rapport, aucun effet indésirable n'a été rapporté au laboratoire Gilead, et aucun cas de pharmacovigilance n'a été identifié dans Eudravigilance concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

Les données de tolérance enregistrées dans le registre DESCAR-T du LYSARC ont permis d'identifier un cas de CRS de grade 3 survenu chez un patient, un jour après l'administration de TECARTUS®. Ce patient est décédé rapidement après la survenue du CRS, alors que le CRS était toujours en cours. D'après le médecin, le décès n'était pas relié au CRS mais à une insuffisance rénale aigue. Les causes du décès rapportées sont la fièvre accompagnée d'une défaillance rénale et hémodynamique. Une demande a été envoyée par le LYSARC au médecin afin de clarifier si le décès est relié à l'insuffisance rénale aigue ou au CRS concomitant rapporté.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié au moment de l'export des données du registre DESCAR-T du LYSARC.

Les résultats de ce premier rapport concernant l'accès précoce à TECARTUS® sont limités et préliminaires, en raison de la courte période de suivi. Des données supplémentaires seront fournies dans le prochain rapport.