
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce TEPKINLY® - epcoritamab

Rapport n° 1 Période du 10 mars 2023 au 12 février 2024

1. Introduction

TEPKINLY®, epcoritamab, a été mis à disposition dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) du 10 mars 2023 (premier patient inclus) au 2 novembre 2023 pour les indications suivantes : lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG), lymphome médiastinal primitif à cellules B (LBPM) et syndrome de Richter (SR).

Le 13/07/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour TEPKINLY®, epcoritamab, dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute (R/R), après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 04/09/2023.

Ce médicament a par ailleurs obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en France le 22/09/2023 dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

Ce premier rapport de synthèse couvrira donc la période allant du 10 mars 2023 au 12 février 2024.

2. Données recueillies

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

2.1.1. Suivi des patients

Au total, dans le cadre de l'accès précoce, à la date du 12 février 2024, 255 formulaires de demande d'accès au traitement ont été soumis via la plateforme numérique sécurisée, et l'accès au traitement a été accordé à 242 patients par AbbVie après étude de leurs critères d'éligibilité, dont 37 patients provenant de l'AAC. Pour les patients de l'AAC, les prescripteurs ont été invités à remplir rétrospectivement les formulaires du PUT-RD applicables.

2.1.2. Caractéristiques générales des patients

L'âge médian au moment de l'inclusion était de 75 ans [27 à 94]. Le sexe-ratio était en faveur des hommes (66,1 % d'hommes contre 33,9 % de femmes).

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Le délai médian écoulé depuis le diagnostic du LDGCB était de 1,2 ans [0,0 à 33,1]. Au moment de la demande d'inclusion, la maladie était réfractaire chez 67,8 % des patients et en rechute chez 32,2 % des patients. Le délai médian écoulé depuis la dernière rechute ou la progression de la maladie était de 0,7 mois [0,0 à 22,2]. Selon l'indice pronostique international (IPI), largement utilisé comme score pronostique pour le LDGCB, 59,2 % des patients ont obtenu 3 points ou plus, c'est-à-dire présentant un risque intermédiaire élevé (30 %) et un risque élevé (29,2 %). Une masse tumorale volumineuse (c'est-à-dire ≥ 5 cm) a été rapportée

chez 63,6 % des patients. L'indice de performance ECOG était de 2 ou plus chez 25,4 % des patients. Une comorbidité a été mentionnée chez 46,7 % des patients et 32,2 % des patients présentaient une comorbidité d'origine cardiovasculaire.

Tous les patients avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures : 52,5 % des patients avaient reçu deux lignes de traitement et 47,5 % trois lignes ou plus.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par CAR-T (22,3 %), la moitié d'entre eux étaient réfractaires à ce traitement (55,6 %).

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période considérée, 148 prescripteurs issus de 88 établissements de santé répartis dans toute la France ont inclus des patients dans l'AAP de TEPKINLY®. En ce qui concerne le nombre de patients par centre, 55,7 % des centres ont inclus jusqu'à 2 patients et 44,3 % trois ou plus. Les trois principales régions contributrices sont l'Ile-de-France (14,8 %), la Nouvelle-Aquitaine (13,6 %) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (12,5 %). La grande majorité des établissements ayant inclus des patients sont issus du secteur public, notamment des centres hospitaliers généraux (45,5 %) ou des hôpitaux universitaires (CHU ou CHRU, 31,8 %).

2.2. Conditions d'utilisation du médicament

La population exposée pour le présent rapport est composée des 73 patients pour lesquels les formulaires d'initiation et/ou de suivi de traitement ont été complétés.

Selon les formulaires d'initiation du traitement, aucun prescripteur n'a déclaré avoir administré une posologie différente de celle recommandée dans le Résumé des Caractéristiques de TEPKINLY®.

Le traitement a été interrompu chez 9 patients, dont 1 avec 2 interruptions. Dans la plupart des cas, la raison de l'interruption du traitement n'a pas été précisée (N = 5). Lorsque la raison de l'interruption du traitement a été renseignée, la raison signalée était un effet indésirable dans 3 cas et une progression de la maladie dans 1 cas. La durée d'interruption médiane était de 7 jours.

Sur la base des informations recueillies par le biais des formulaires d'initiation et de suivi du traitement, TEPKINLY® a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD.

2.3. Données d'efficacité

Conformément aux formulaires de suivi du PUT-RD, les variables d'efficacité mesurées étaient la survie globale et le délai jusqu'à l'arrêt définitif du traitement. Sur la base des données recueillies au cours des 23 semaines suivant l'inclusion, la durée du suivi des patients était trop courte pour évaluer les 2 critères mentionnés ci-dessus.

L'arrêt définitif du traitement a été signalé chez 25 patients. Les raisons étaient les suivantes :

- Progression de la maladie : 12 patients
- Décès : 11 patients
- Non renseignées : 2 patients.

Au total, 14 patients ayant arrêté le traitement sont décédés : les 11 décès mentionnés ci-dessus et ayant motivé l'arrêt, 2 décès chez les patients ayant eu une progression de la maladie et 1 décès chez un des deux patients ayant arrêté sans motif rapporté dans le PUT-

RD. La durée médiane d'exposition au traitement chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement était de 1 mois [0 à 3].

La cause du décès a été spécifiée dans 13 des 14 décès signalés : ils comprenaient la progression de la maladie chez 12 patients et une défaillance multiviscérale associée à une septicémie chez 1 patient. Trois des patients décédés étaient des patients autorisés dans l'AAC et ayant basculé dans l'AAP. Le nombre médian de jours entre l'administration du premier traitement et le décès du patient est de 26 jours [6 à 69,4].

2.4. Données de qualité de vie

A la date du gel de la base de données, un nombre limité de questionnaires EORTC - QLQ C30 ont été reçus après chaque visite : 19 lors de la visite d'initiation du traitement, 10 lors de la visite M1, 6 lors de la visite M2 et 4 lors de la visite M3. Par conséquent, les scores ne permettent pas d'effectuer l'évaluation de la qualité de vie entre les visites et ne sont pas repris dans ce résumé.

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

Une recherche dans la base de données mondiale de pharmacovigilance d'AbbVie a été effectuée pour rechercher les rapports de cas dans lesquels des patients ont reçu, en France, de l'epcoritamab dans le cadre des programmes d'accès compassionnel et précoce, entre le 10 mars 2023 et le 12 février 2024. Au total, 24 cas ont été identifiés, dont 15 cas graves. Parmi ces 15 cas graves, 1 a été d'issue fatale.

Le tableau suivant résume les effets indésirables (EI) graves et non graves observés pendant la période analysée par ce rapport. Un effet indésirable est un événement considéré comme lié au traitement par le rapporteur ou AbbVie ou dont le lien de causalité n'est pas rapporté.

Nombre d'effets indésirables (EI) présentés par SOC/PT pour la période analysée						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	0	0	1	0	1
Neutropénie	0	0	0	1	0	1
Affections oculaires	0	1	0	0	0	1
Trouble oculaire	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	0	0	1	1	1	1
Douleur abdominale	0	0	0	1	0	1
Vomissements	0	0	1	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	4	2	1	3	5
État aggravé	0	1	0	0	0	1
Inflammation	0	2	0	0	0	2
Nodule au site d'injection	0	0	1	0	1	0
Malaise	0	1	0	0	0	1
Pyrexie	1	0	1	1	2	1
Affections du système immunitaire	11	0	3	0	14	0
Syndrome de relargage de cytokines	11	0	3	0	14	0
Infections and infestations	0	5	2	2	2	7
COVID-19	0	0	2	0	2	0
Dermo-hypodermite	0	0	0	1	0	1
Bactériémie entéroccocque	0	1	0	0	0	1
Infection entéroccocque	0	1	0	0	0	1
Infection des voies urinaires par Escherichia	0	0	0	1	0	1
Méningite aseptique	0	1	0	0	0	1
Bactériémie streptococcique	0	1	0	0	0	1
Urosepsis	0	1	0	0	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	4	0	4
Problème de préparation du produit	0	0	0	4	0	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	0	0	0	1
Lymphome	0	1	0	0	0	1

Nombre d'effets indésirables (EI) présentés par SOC/PT pour la période analysée						
SOC PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections du système nerveux	4	2	1	0	5	2
Maux de tête	0	0	1	0	1	0
ICANS	4	0	0	0	4	0
Perte de conscience	0	1	0	0	0	1
Trouble du système nerveux	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques	0	1	0	0	0	1
État confusionnel	0	1	0	0	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	0	1	0	0	0	1
Néphrite	0	1	0	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1	0	0	0	1
Pneumonie	0	1	0	0	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	0	1	0	1	0
Éruption maculo-papuleuse	0	0	1	0	1	0
Affections vasculaires	0	1	0	0	0	1
Hypotension	0	1	0	0	0	1
TOTAL	16	17	10	9	26	26

SOC = classe de systèmes d'organes ; PT = terme préféré

Cinq cas décrivent 9 effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par l'epcoritamab. Les détails de ces effets indésirables sont dans le tableau suivant :

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement					
Effets indésirables (EI)	Occurrence(s)	Référence du cas	Grave (O/N)	Évolution	Mesures prises vis-à-vis de l'epcoritamab
Douleur abdominale	1	5386776	N	Inconnue	Arrêté
COVID-19	1	5578276	N	Inconnue	Arrêté
CRS	3	5340289	N	Inconnue	Arrêté
		5467838	O	Inconnue	Arrêté
		5588316	O	Résolution	Arrêté
Infection des voies urinaires par Escherichia	1	5578276	N	Inconnue	Arrêté
ICANS	1	5340289	O	Inconnue	Arrêté
Bactériémie streptococcique	1	5578276	O	Inconnue	Arrêté
Vomissements	1	5386776	N	Inconnue	Arrêté

EI = Effet Indésirable ; O = oui ; N = non

Analyse des cas ayant entraîné la mort

Au cours de cette période d'analyse, 1 seul cas d'effets indésirables d'issue fatale a été signalé.

Cas **5321342** : Un homme de 72 ans atteint de LDGCB recevant de l'epcoritamab a présenté les effets indésirables suivants : CRS de grade 3, ICANS (grade non rapporté), progression de la maladie, confusion fébrile, malaise, perte de conscience, bactériémie à *E. faecium*, hypotension, méningite lymphocytaire, prostatite à *E. faecium*, néphrite possible, syndrome inflammatoire biologique, défaillance neurologique et les événements non graves de pic fébrile, maux de tête, et épisode fébrile. Les antécédents médicaux signalés comprenaient une insuffisance rénale, un diabète et une cardiopathie ischémique. Le patient est décédé à une date inconnue en 2023. Les causes de décès ont été signalées comme une septicémie urinaire et une détérioration multifactorielle.

Situations particulières avec ou sans EI

Aucun cas d'exposition in utero pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé pendant la période couverte par ce rapport.

Deux cas d'erreurs médicamenteuses ont été signalés au cours de cette période d'analyse et sont décrits ci-dessous.

Cas **5462621** et **5463328** : les cas décrivent une déviation par rapport au RCP dans la préparation des deux premières doses d'epcoritamab administrées à un patient. La dilution des deux premières injections a été réalisée avec des seringues au lieu de flacons. La dose appropriée d'epcoritamab a été administrée aux patients par une infirmière. Aucun effet indésirable n'a été observé.

3. Conclusion

Ce premier rapport de synthèse intermédiaire pour TEPKINLY® (epcoritamab) couvre la période du 10 mars 2023 au 12 février 2024.

À date, 242 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce. Les critères d'éligibilité étaient remplis pour tous les patients. Par conséquent, l'indication de l'AAP a été respectée.

L'administration de TEPKINLY® a été formellement confirmée pour 73 patients (formulaires d'initiation reçus). Les informations relatives à l'initiation du traitement étaient manquantes pour 169 patients (formulaires d'initiation non reçus). Tous les patients avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures : 56,4 % des patients étaient réfractaires aux traitements initiaux contenant une chimiothérapie. Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par CAR-T (22,3 %), la moitié étaient réfractaires au traitement (55,6 %).

En termes de données de tolérance, aucun nouveau risque n'a été identifié pendant la période couverte par le rapport. Les données de sécurité et les informations collectées pendant cette période confirment le profil bénéfice/risque positif de l'epcoritamab pour l'indication approuvée

dans l'AAP, pour les essais cliniques en cours dans diverses affections médicales, ainsi que pour l'indication autorisée par l'AMM. La surveillance de pharmacovigilance de routine associée aux informations de prescription approuvées permet de réduire les risques potentiels et, lorsque cela est médicalement indiqué, d'informer le prescripteur sur les traitements des symptômes ou des troubles associés et/ou sur la nécessité d'interrompre le traitement à l'étude, selon son jugement médical.

4. Nouvelles données soumises à la demande de la HAS (Période du 04 septembre 2023 au 12 février 2024)

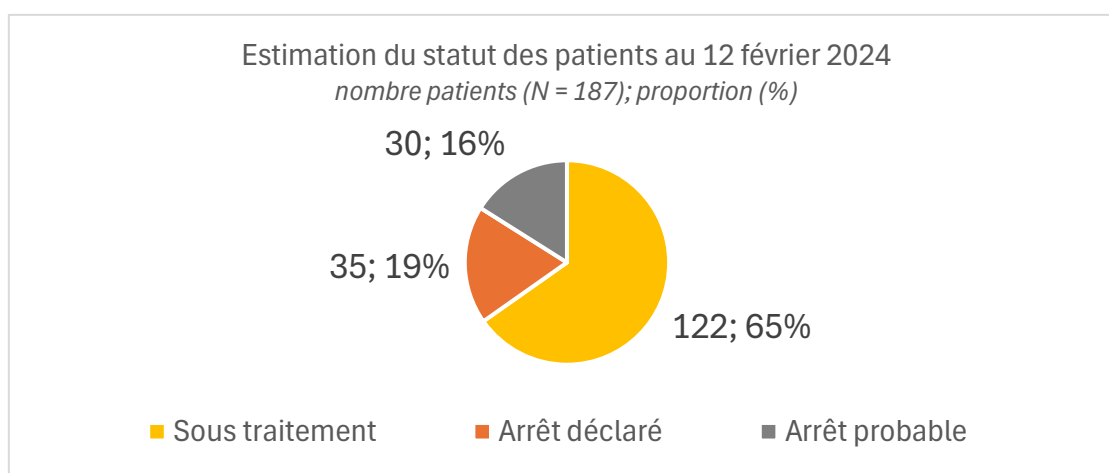
Le paragraphe 2.2 décrit la population exposée définie comme celle pour laquelle les formulaires d'initiation et/ou de suivi de traitement ont été complétés ; soit 73 patients sur les 242 inclus dans le programme d'accès précoce. N'ayant pas encore réceptionné l'ensemble des formulaires d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement à date, les données des formulaires actuellement disponibles ne permettent pas de calculer précisément la durée moyenne d'exposition au traitement, ni le nombre de patients toujours sous traitement au 12 février 2024.

Il est toutefois possible d'en effectuer une estimation grâce à l'analyse des bons de commande reçus pour chaque patient jusqu'au 12 février 2024.

En partant du postulat que :

- tout cycle de traitement envoyé est utilisé en totalité par le patient,
- tout patient pour lequel aucun bon de commande n'a été passé dans les 2 derniers mois est considéré comme un patient ayant probablement arrêté le traitement (« Arrêt probable »),
- tout patient avec un bon de commande reçu dans les 2 derniers mois est considéré comme toujours traité (« Sous traitement ») sauf en cas d'arrêt prématuré déclaré (« Arrêt déclaré »).

La population d'analyse comprend 187 patients, population correspondant aux 242 patients inclus dans le programme d'accès précoce auxquels ont été retirés les 37 patients provenant de l'AAC, les 11 patients sans bon de commande émis au 12 février 2024 et les 7 patients dont la mise sous traitement a été annulée par le clinicien.



Parmi les 187 patients traités, 35 (19%) ont arrêté le traitement, 30 (16%) ont probablement arrêté le traitement et 122 (65%) sont toujours estimés sous traitement à la date du gel de base (12 février 2024).

Le tableau ci-dessous présente la durée moyenne, minimale et maximale pour chaque sous-population.

Durée moyenne d'exposition au traitement

Durée de traitement*	Moyenne (en jours)	Min (en jours)	Max (en jours)
Arrêt déclaré	50	28	140
Arrêt probable	61	28	112
Sous traitement	72	28	224
TOTAL	66	28	224

* Durée de traitement calculée sur la base du dernier cycle de traitement envoyé au patient. Chaque cycle de traitement est égal à 28 jours.

La durée moyenne de traitement de la population d'analyse (187 patients) est estimée à 66 jours. Cette analyse porte sur des patients inclus entre le 04 septembre 2023 et le 12 février 2024.