

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 1 KYMRIA® (Tisagenlecleucel)

1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion

Période du 25/07/2018 au 25/09/2018.

I. Introduction

KYMRIA® (tisagenlecleucel ; CTL019) 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules en dispersion cellulaire bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte mise en place le 25/07/2018 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans les indications suivantes :

- Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (LAL-B) chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.
- Lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

Ce médicament, exploité par le laboratoire Novartis Pharma, a obtenu aux Etats-Unis une AMM dans l'indication de la LAL-B chez des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans le 30 août 2017, puis une extension pour les patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement ou plus le 1^{er} mai 2018.

KYMRIA® a obtenu une AMM européenne le 22 août 2018 dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL-B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, et des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

Entre le 20 janvier 2017 et le 25 septembre 2018, 27 demandes d'ATU nominative, toutes indications confondues, ont été acceptées ; 14 patients ont reçu le traitement (8 pour la LAL-B, 6 pour le LDGCB), dont 6 ont fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable à type de CRS (3 pour la LAL-B et 3 pour le LDGCB) dont deux d'évolution fatale l'un 6 jours après l'administration de KYMRIA® dans un tableau de défaillance multi-viscérale, et le second 40 jours après l'administration de KYMRIA® dans un tableau de défaillance multi-viscérale et un contexte de progression de sa maladie.

Ce document, résumé du premier rapport périodique, concerne les patients traités dans le cadre d’une demande d’ATU de cohorte et couvre la période du 25 juillet au 25 septembre 2018.

II. Données recueillies dans le cadre de l’ATU de cohorte avec PUT

Récapitulatif sur les centres :

| | |
|------------------|--|
| Centres LAL-B | Service d’Hématologie Adolescents et Jeunes Adultes de l’Hôpital St-Louis de Paris |
| | Service d’Hématologie du CHLS de Pierre-Bénite |
| | Service d’Hématologie de l’Hôpital Robert-Debré de Paris |
| Centres LDGCB | Service d’Héματο-Oncologie de l’Hôpital St-Louis de Paris |
| | Service d’Hématologie du CHLS de Pierre-Bénite |

Récapitulatif sur les patients :

| | LAL-B | Nombre de centres | LDGCB | Nombre de centres |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Demandes d’ATUc reçues | 4 patients | 3 | 8 patients | 3 |
| Demandes d’ATUc acceptées | 3 patients | 2 | 7 patients | 2 |
| <i>Raisons des refus</i> | <i>Site non qualifié</i> | 1 | <i>Site non qualifié</i> | 1 |
| Patients pour lesquels le traitement a été fourni par le Laboratoire | 1 patient | 1 | 2 patients | 2 |
| Patients traités (traitement administré) | 1 patient | 1 | 1 patient | 1 |
| Patients en attente de traitement | 2 patients | 2 | 6 patients | 2 |
| Traitement en cours de production | 2 patients | 2 | 3 patients | 2 |
| Mise en production du traitement programmée | NA | NA | 2 patients | 2 |
| Traitement sur site en attente d’administration | NA | NA | 1 patient | 1 |

II.1 **Données cliniques et démographiques**

Au cours de la période couverte par ce premier rapport, deux patients ont reçu le traitement :

- Homme de 19 ans à la date de l’injection de KYMRIA®, traité pour une LAL-B, diagnostiquée depuis 21,7 mois ; il s’agissait d’une LAL-B avec anomalies cytogénétiques : (t[9 ;22]) et 48,XY. Le patient avait reçu 3 lignes de traitements antérieurs et avait eu 2 rechutes. Ce patient avait une maladie réfractaire et en situation de rechute depuis 1,6 mois, il n’a pas eu d’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le délai entre l'approbation de la demande d'ATU et la réception du traitement dans la PUI était de 34 jours. Le délai entre la réception du traitement dans la PUI et son administration au patient était de 15 jours.

Aucune donnée de suivi ou d'efficacité pour ce patient n'était disponible au 25 septembre 2018. (Cf données de pharmacovigilance ci-dessous)

Femme de 30 ans présentant un LDGCB de stade IV diagnostiqué depuis 1,7 ans. La patiente avait reçu 6 lignes de traitements antérieurs et avait présenté 5 rechutes, la dernière 21 jours avant la demande d'ATU. La maladie était réfractaire primaire et la patiente était inéligible à une autogreffe.

Le délai entre l'approbation de la demande d'ATU et la réception du traitement dans la PUI était de 36 jours. Le délai entre la réception du traitement dans la PUI et son administration à la patiente était de 15 jours.

Aucune donnée de suivi ou d'efficacité pour cette patiente n'était disponible au 25 septembre 2018. (Cf données de pharmacovigilance ci-dessous)

II.2 Données de pharmacovigilance (incluant données reçues après la date du cut-off)

Au cours de la période couverte par ce premier rapport, une seule notification de pharmacovigilance a été reçue pour la patiente ayant eu l'injection de KYMRIAH® dans l'indication LDGCB.

Les informations de suivi ont été reçues après la date de cut-off, incluant le décès de la patiente.

- La patiente âgée de 30 ans a reçu KYMRIAH® pour un LDGCB réfractaire. Elle a présenté les effets indésirables suivants :
 - Syndrome de relargage des cytokines (CRS) de grade 4 dans les heures qui ont suivi l'injection, dans un contexte de sepsis, avec fièvre, et hypotension réfractaire au remplissage, ayant nécessitant une prise en charge en soins intensifs. Un traitement spécifique du CRS par Tocilizumab, Anakinra et Corticoïdes, associée au remplissage vasculaire, l'introduction d'un vasopresseur (Noradrénaline), et la poursuite d'une antibiothérapie probabiliste ont permis une amélioration initiale ;
 - Syndrome d'activation des macrophages et d'une lympho-histiocytose hémophagocytaire (MAS/HLH) identifié 3 jours après l'injection de KYMRIAH® ;

- Encéphalopathie liée au CAR-T (CRES : CAR-T-cell related encephalopathy syndrome) de grade 3 d'apparition progressive à partir du 4^{ème} jour après l'injection de KYMRIAH®, ayant commencé par des accès d'agitation, des mouvements cloniques, corrigé par l'administration de 1 mg de Clonazepam. La patiente a ensuite été traitée par lévétiracétam. La TDM cérébrale était normale ;
- Progression de la maladie juste avant l'administration de KYMRIAH® et d'évolution fulgurante ;
- Au total, défaillance multi viscérale réfractaire.

Le décès, de cause multifactorielle, est survenu 9 jours après l'injection de KYMRIAH®,

- Un 2^{ème} cas de pharmacovigilance a été rapporté après le 25 septembre 2018 et concerne le patient de 19 ans traité pour une LAL-B. Celui-ci a présenté un CRS de grade 4 avec fièvre à 40°. Le lendemain de l'injection de KYMRIAH®, le CRS a nécessité un remplissage vasculaire, un traitement vasopresseur ainsi que l'administration de Tocilizumab et de corticoïdes. Le CRS a duré 16 jours. A partir de J9, une coagulopathie de type CIVD a été mise en évidence. A J13 le patient a développé une encéphalopathie (CRES ?) et une myocardite qui ont duré 5 jours. L'état du patient s'est amélioré progressivement.

III. Conclusion

Pendant la période couverte par ce rapport, deux patients ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte, dont une patiente de 30 ans qui est décédée 9 jours après l'injection de KYMRIAH® (décès de cause multifactorielle), et un patient de 19 ans avec un CRS de grade 4.

Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation de KYMRIAH® n'a été rapportée. Le profil de tolérance de KYMRIAH® reste similaire à celui observé dans les essais cliniques.