

## **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 2 KYMRIA<sup>®</sup> (Tisagenlecleucel)**

1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> cellules dispersion pour perfusion

Période du 26/09/2018 au 25/12/2018.

### **I. Introduction**

KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel ; CTL019) 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> 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<sup>er</sup> mai 2018.

KYMRIA<sup>®</sup> 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 décembre 2018, 27 demandes d'ATU nominative, toutes indications confondues, ont été acceptées ; 15 patients ont reçu le traitement (9 pour la LAL-B, 6 pour le LDGCB) dont 11 (6 LAL-B, 5 LDGCB) ont fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable essentiellement à type de CRS (syndrome de relargage des cytokines). Trois patients sont décédés : un patient décédé 6 jours après l'administration de KYMRIA<sup>®</sup> dans un tableau de défaillance multiviscérale, un patient décédé 40 jours après l'injection dans un tableau de défaillance multiviscérale et un contexte de progression, un patient décédé 4 mois et demi après l'administration dans un contexte de progression.

Ce document, résumé du 2<sup>d</sup> rapport périodique, concerne les patients traités dans le cadre d'une demande d'ATU de cohorte ; il couvre la période du 26 septembre au 25 décembre 2018 et résume les données cumulatives depuis le 25 juillet 2018, date du début de l'ATU de cohorte.

## **II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte avec PUT**

### Récapitulatif sur les centres :

<b>Indication</b>	<b>Centre</b>
<b>Centres LAL-B</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
<b>Centres LDGCB</b>	Service d'Hémato-Oncologie de l'Hôpital St Louis de Paris
	Service d'Hématologie du CHLS de Pierre-Bénite

Récapitulatif sur les patients :

	Nbre total de patients	LAL-B		LDGCB		
		Nbre de patients	Nbre de centres	Nbre de patients	Nbre de centres	
<b>Statut de la demande d'ATUc</b>	Demandes d'ATUc reçues Sur la période / Cumulé	26 / 38	12 / 16	3 / 3 +1 **	14 / 22	2 / 2 +1 **
	Demandes d'ATUc acceptées Sur la période / Cumulé	26 / 36	12 / 15	3 / 3	14 / 21	2 / 2
	Demandes d'ATUc refusées Sur la période / Cumulé	0 / 2	0 / 1**	0 / 1	0 / 1**	0 / 1
<b>Patients ayant reçu l'injection</b>	Patients traités (traitement administré) Sur la période / Cumulé	7 / 9	5 / 6	3 / 3	2 / 3	2 / 2
<b>Patients en attente de traitement</b>	Total (bilan au 25/12/2018)	24	8	3	16	2
	Mise en production non débutée (bilan au 25/12/2018)	7	3	3	4	1
	Traitement en cours de production (bilan au 25/12/2018)	5	3	2	2	2
	Traitement fourni par le Laboratoire, en attente d'administration (bilan au 25/12/2018)	12	2	2	10	2
<b>Patients ayant abandonné l'ATUc</b>	Total Sur la période / Cumulé	3* / 3	1 / 1	1 / 1	2 / 2	1 / 1
	Avant le début de production Sur la période / Cumulé	1 / 1	0 / 0	0 / 0	1* / 1	1 / 1
	Avant la livraison Sur la période / Cumulé	2 / 2	1* / 1 (décès)	1 / 1	1 / 1 (décès)	1 / 1

\* abandon sur la période, indépendamment du fait que le patient ait été inclus ou non lors de cette période

\*\* au regard des exigences des autorités de sante françaises et européennes, le centre de ce patient n'était pas habilité au moment de la demande à prendre en charge les patients traités par KYMRIA<sup>®</sup>.

Récapitulatif sur les délais :

Au 25/12/2018, le délai moyen entre l'accord de l'ATU et l'injection du traitement était de 54,67 jours (49 à 63 jours) dans l'indication LAL-B (n=6) et de 51,00 jours (46 à 56) dans l'indication LDGCB (n=2).

Le délai moyen entre l'aphérèse et le retour du produit final (KYMRIA<sup>®</sup>) au site était de 46,86 jours (n=7 dont 1 patient en attente d'administration du traitement) dans l'indication LAL-B (l'aphérèse a eu lieu avant la demande de traitement pour un patient) et de 39,33 jours (n=12 dont 10 patients en attente d'administration du traitement) dans l'indication LDGCB.

Le délai moyen entre le retour du produit final (KYMRIA<sup>®</sup>) au site et l'injection du traitement par KYMRIA<sup>®</sup> aux patients (lots conformes ; données cumulées) était de 9,17 (3 à 16) jours (n=6) dans l'indication LAL-B et de 13,50 (10 à 17) jours (n=2) dans l'indication LDGCB.

Récapitulatif sur les fiches patients retournées (patients ayant reçu l'injection de KYMRIA<sup>®</sup>) :

	n(%) de patients avec une fiche retournée de visite	
	LAL-B N=6	LDGCB N=3
Demandes d'accès au traitement	6	3
Fiches de préparation et administration	1	0
Visite période J1 à J10 complétée	3 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Visite à S2 complétée	3 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Visite à S4 complétée	2 (33,3 %)	0 (0,0 %)
Visite à M2 complétée	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)
Visite à M3 complétée	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)
Visite à M6 complétée	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

## II.1 Données cliniques et démographiques

### II.1.a Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (patients ayant reçu l'injection, données cumulées)

#### Caractéristiques lors de la demande d'accès au traitement

Les caractéristiques des patients traités depuis le début de l'ATU sont résumées dans le tableau ci-dessous.

#### Résumé des caractéristiques des patients LAL-B lors de la demande d'accès au traitement – Patients ayant reçu l'injection de KYMRIA<sup>®</sup> (n=6) :

Indication LAL-B	Période du 25 juillet 2018 au 25 décembre 2018 (n=6)
<b>Sexe (n)</b>	
Femmes	3
Hommes	3
<b>Age à l'inclusion (années)</b>	
Moyenne (ET)	16,3 (4,2)
Minimum - Maximum	12,1 - 20,9
<b>Indices de Performance (Lansky ou Karnofsky) (n)</b>	
80	1
90	4
100	1
<b>Ancienneté de la maladie (années)</b>	
Médiane	3,9
Q1 - Q3	(1,8 - 5,8)
Minimum - Maximum	0,8 - 7,8
<b>Patient réfractaire n/N</b>	2/4
Données manquantes	2
<b>Patient réfractaire primaire (n/N)</b>	0/1
Données manquantes	1

Indication LAL-B	Période du 25 juillet 2018 au 25 décembre 2018 (n=6)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieur (n)</b>	
1*	2
2	1
3	1
4	1
5	1
<b>Localisation active du SNC (n/N)</b>	2/6
<b>Allogreffe (n/N)</b>	4/6

\*Un centre n'a déclaré que la dernière ligne de traitement ; l'historique des traitements renseignés fait l'objet de requêtes.

#### Préparation / administration de KYMRIA<sup>®</sup>

Une fiche est disponible pour un seul patient ; il a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive 6 jours avant l'administration de KYMRIA<sup>®</sup>.

#### Données de suivi

Au total, des données de réponses hématologiques pour deux des 6 patients, ont été reçues. Un examen MRD (Minimal Residual Disease) a été réalisé pour 1 patient aux visites entre J1 et M3.

Le premier patient était en réponse partielle entre J1-J10 ainsi qu'à S2 et en réponse complète à S4.

Le second patient ne présentait pas de réponse à M2 et était en situation de maladie réfractaire à M4.

### **II.1.b Lymphome diffus à grandes cellules B (patients ayant reçu l'injection, données cumulées)**

#### Caractéristiques lors de la demande d'accès au traitement

Les caractéristiques des patients traités depuis le début de l'ATU sont résumées dans le tableau ci-dessous.

#### Résumé des caractéristiques des patients LDGCB lors de la demande d'accès au traitement – Patients ayant reçu l'injection de KYMRIA<sup>®</sup> (n=3) :

Indication LDGCB	Période du 25 juillet 2018 au 25 décembre 2018 (n=3)
<b>Sexe (n)</b>	
Femmes	2
Hommes	1
<b>Age à l'inclusion (années)</b>	
Médiane	30,2
Minimum - Maximum	29,1 – 67,3

Indication LDGCB	Période du 25 juillet 2018 au 25 décembre 2018 (n=3)
Indice de performance ECOG (n) 1	3
Ancienneté de la maladie (années) Médiane Minimum - Maximum	1,8 1,7 – 3,6
Patient réfractaire (n/N) Données manquantes	2/3 0
Patient réfractaire primaire (n/N) Données manquantes	1/1 1
Nombre de lignes de traitement antérieur (n) 5 6 7	1 1 1
Localisation active du SNC (n/N)	0/3
Antécédent d'autogreffe	2/3

### Préparation / administration de KYMRIA<sup>®</sup> et données de suivi

Aucune fiche de préparation / administration de KYMRIA<sup>®</sup> et aucune donnée de suivi n'ont été reçues dans l'indication LDGCB.

## II.2 Données de pharmacovigilance

### II.2.a Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (patients ayant reçu l'injection)

Quatre cas graves ont été rapportés pour 4 patients sur la période de ce rapport et en cumulé depuis le début de l'ATUc dans l'indication LAL-B, dont aucun d'évolution fatale.

Nombre de cas, patients et Els recueillis depuis le début de l'ATUc (patients LAL-B)	Total
Nombre de <u>cas</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	4
Nombre de <u>cas graves</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	4
Nombre de cas <u>d'évolution fatale</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	0
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI recueilli depuis le début de l'ATUc	4
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>grave</u> recueilli depuis le début de l'ATUc	4
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>d'évolution fatale</u> recueilli depuis le début de l'ATUc	0
Nombre d' <u>Els</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	31
Nombre d' <u>Els graves</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	27
Nombre d' <u>Els d'évolution fatale</u> recueillis depuis le début de l'ATUc	0

### Els inattendus

Parmi les 27 Els graves rapportés pour les 4 patients concernés, 1 était inattendu. Il s'agit d'une myocardite survenue 12 jours après l'injection de Kymriah, et dont l'évolution n'est pas connue à ce jour. Ce cas survenu chez un patient de 19 ans avait déjà été décrit dans le rapport n°1 (suite à la réception d'informations après la date du cut-off).

### Els d'intérêt particulier

- Chez trois patients de 12, 19 et 21 ans, un syndrome de relargage des cytokines (CRS) de grade 2, 3 et 4, est survenu dans les 24 heures suivant l'injection de KYMRIA<sup>®</sup>. Un traitement par tocilizumab a été administré chez les 3 patients. Le CRS de grade 4 survenu chez le patient de 19 ans avait déjà été décrit dans le rapport n°1 (suite à la réception d'informations après la date du cut-off).
- Deux cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été rapportés chez des patients de 12 et 21 ans, dont un de grade 3 survenu 4 jours après l'injection de KYMRIA<sup>®</sup> et traité par corticostéroïdes 2 jours après le diagnostic. Pour l'autre patient, les données sont manquantes.
- Deux syndromes d'encéphalopathie liés au traitement par cellules CAR-T (CRES) sont survenus au cours de la période chez des patients de 12 et 21 ans, 6 et 9 jours après l'injection de KYMRIA<sup>®</sup>. Un des patients a reçu des corticostéroïdes, du ruxolitinib et des antiépileptiques pour traiter le CRES. A noter qu'un 3<sup>ème</sup> patient (âgé de 19 ans) ayant présenté un CRS et une myocardite, a développé un tableau d'encéphalopathie faisant évoquer un CRES (non confirmé). Il a également reçu des corticoïdes.

### Autres Els d'intérêt

Les 5 Els attendus d'ordre hématologique concernaient 1 insuffisance de la moelle osseuse (moelle désertique après une aplasie prolongée de 70 jours), 1 thrombopénie, 2 neutropénies fébriles et 1 coagulation intravasculaire disséminée.

Les 4 Els attendus d'ordre infectieux chez 1 patient : 1 infection à Aspergillus, 1 bactériémie à Providencia Stuar<sup>tii</sup> et 1 réactivation d'une infection à adénovirus et au virus BK. A noter, 2 autres infections à Aspergillus ont été rapportées non reliées au traitement.

## **II.2.b Lymphome diffus à grandes cellules B (patients ayant reçu l'injection)**

Un seul cas (37 Els), d'évolution fatale, a été rapporté depuis le début de l'ATUc et décrit dans le premier rapport. Aucun nouveau cas n'a été rapporté sur la période de ce rapport.

Nombre de cas, patients et Els recueillis depuis le début de l'ATUc (patients LDGCB)	Total
Nombre de <u>cas</u> depuis le début de l'ATUc	1
Nombre de <u>cas graves</u> depuis le début de l'ATUc	1
Nombre de <u>cas d'évolution fatale</u> depuis le début de l'ATUc	1
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI depuis le début de l'ATUc	1
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>grave</u> depuis le début de l'ATUc	1
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>fatal</u> depuis le début de l'ATUc	1
Nombre d' <u>Els</u> depuis le début de l'ATUc	37
Nombre d' <u>Els graves</u> depuis le début de l'ATUc	36
Nombre d' <u>Els fatal</u> depuis le début de l'ATUc	8

Au total, 1 seul décès a été rapporté chez une patiente de 30 ans, 9 jours après l'injection de KYMRIA<sup>®</sup>, de cause multifactorielle dans un contexte de progression (décrit dans le rapport n°1).

### III. Conclusion

Pendant la période couverte par ce rapport, 7 patients (5 LAL-B, 2 LDGCB) ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Toutes indications confondues, 4 patients ont eu un CRS dans les 24 heures suivant l'injection), 2 ont présenté un CRES (6 et 9 jours après l'injection) et 2 une ou plusieurs infections.

Depuis le début de l'ATU de cohorte, 9 patients (6 LAL-B, 3 LDGCB) 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 KYMRIA<sup>®</sup> (décès de cause multifactorielle)

Les données d'efficacité sont manquantes pour la majorité des patients.

Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation de KYMRIA<sup>®</sup> n'a été rapportée. Le profil de tolérance de KYMRIA<sup>®</sup> reste similaire à celui observé dans les essais cliniques et celui de la première période de l'ATUc.