



GILEAD

ATU de cohorte

YESCARTA, 1×10^6 – 2×10^6 cellules/ kg dispersion pour perfusion

axicabtagene ciloleucel

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE

1 octobre 2018 – 31 décembre 2018

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE No. [2]

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ cellules/ kg dispersion pour perfusion

Période du 1er Octobre au 31 Décembre 2018

I. Introduction

Indications thérapeutiques:

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ cellules/ kg dispersion pour perfusion a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte le 17 juillet 2018 qui fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de collecte de données dans l'indication suivante:

Traitement des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

L'ATU de cohorte a été mise en place le 30 juillet 2018 et a pris fin le 31 décembre 2018.

Aux États-Unis, YESCARTA a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 18 octobre 2017 dans l'indication suivante:

Traitement des adultes atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, incluant le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.

YESCARTA a obtenu une AMM européenne le 23 août 2018 dans l'indication suivante:

Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

II. Données collectées dans le cadre de l'ATU de cohorte

a. Nombre de fiches de demandes reçues

Au cours de la période couverte par ce rapport (01/10/2018 au 31/12/2018), quatre services d'hématologie supplémentaires ont été qualifiés par Gilead pour arriver à un total de six centres qualifiés :

- Centres qualifiés pendant la période du rapport précédent (30/07/2018 au 30/09/2018) :
 - o Hôpital St Louis à Paris ;
 - o CHU de Nantes.
- Centres qualifiés pendant la période couverte par ce rapport (01/10/2018 au 31/12/2018) :
 - o CHRU de Lille ;
 - o Institut Paoli Calmette à Marseille ;
 - o CHRU de Montpellier ;
 - o Centre Hospitalier Lyon Sud à Pierre Bénite.

		Nbre total de patients	Période du 1 oct – 31 déc 2018	
			Nbre de patients	Nbre de centres
Statut de la demande d'ATUc	Demandes d'ATUc reçues	45	40	6
	Demandes d'ATUc acceptées	41	37	6
	Demandes d'ATUc refusées	4	3	3
Patients ayant reçu l'injection	Patients traités (traitement administré)	16	15	3
Patients aphérésés en attente de traitement	Total (bilan au 31/12/2018)	NA	8	3
Demandes de traitement annulées	Total	4*	4	2

**4 demandes annulées par le centre (raison administrative (1), progression de la maladie (1), réponse à la chimiothérapie de rattrapage (2))*

b. Nombre de demandes reçues par centre et par indication (du 01/10/2018 au 31/12/2018)

Date de demande	Décision de Gilead	Hôpital	Indication	Commentaires
9-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
11-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
15-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
19-Oct-18	Approuvée	Nantes	LDGCB non spécifié	
19-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
23-Oct-18	Approuvée	Nantes	LDGCB non spécifié	
26-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
29-Oct-18	Approuvée	Nantes	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
29-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
29-Oct-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
7-Nov-18	Approuvée	Saint Louis	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
7-Nov-18	Refusée	Lille	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	Hors indication de l'ATU
15-Nov-18	Approuvée	Lille	LDGCB non spécifié	
19-Nov-18	Approuvée	Saint Louis	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
20-Nov-18	Approuvée	Nantes	LDGCB non spécifié	
26-Nov-18	Approuvée	Saint Louis	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
26-Nov-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
27-Nov-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
28-Nov-18	Approuvée	Nantes	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	
28-Nov-18	Approuvée	Lille	LDGCB non spécifié	
3-Dec-18	Approuvée	Lille	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
7-Dec-18	Approuvée	Marseille	LDGCB non spécifié	
7-Dec-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
11-Dec-18	Approuvée	Montpellier	LDGCB non spécifié	
11-Dec-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
14-Dec-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	
14-Dec-18	Approuvée	Nantes	LDGCB non spécifié	
19-Dec-18	Approuvée	Lyon Sud	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	
20-Dec-18	Approuvée	Nantes	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	
20-Dec-18	Approuvée	Lyon Sud	LDGCB non spécifié	
20-Dec-18	Approuvée	Marseille	LDGCB non spécifié	
21-Dec-18	Approuvée	Marseille	LDGCB non spécifié	
22-Dec-18	Approuvée	Saint Louis	LDGCB non spécifié	
27-Dec-18	Refusée	Marseille	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	Hors indication de l'ATU
28-Dec-18	Approuvée	Lille	LDGCB non spécifié	
28-Dec-18	Approuvée	Lyon Sud	LDGCB non spécifié	
28-Dec-18	Approuvée	Lyon Sud	LDGCB non spécifié	

31-Dec-18	Approuvée	Lille	LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire	
31-Dec-18	Approuvée	Lille	LDGCB non spécifié	
31-Dec-18	Refusée	Marseille	LDGCB non spécifié	Résultats biologiques manquants ne permettant pas la validation de la demande avant la clôture de l'ATU.

c. Nombre de patients en attente (dont mises en production)

Au 31 décembre 2018, parmi les 41 patients inclus dans l'ATU de cohorte:

- 13 patients étaient en attente d'aphérèse ;
- 8 patients étaient en attente de traitement (aphérèse réalisée, production en cours).

d. Nombre de patients traités

Au cours de la période couverte par ce rapport (01/10/2018 au 31/12/2018), 16 patients ont été traités dont 4 patients inclus pendant la période du rapport précédent (30/07/2018 au 30/09/2018).

d1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus au cours de la période 01/10/2018 au 31/12/2018 sont décrites dans le tableau ci-dessous.

	Lille N=6	Lyon N=4	Marseille N=3	Montpellier N=1	Nantes N=7	Paris N=16	Total N=37
Sexe							
FEMME	2 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	4 (57.1%)	6 (37.5%)	15 (40.5%)
HOMME	4 (66.7%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	10 (62.5%)	22 (59.5%)
Age à l'inclusion (années)							
N	6	4	3	1	7	16	37
Manquant	0	0	0	0	0	0	0
Moyenne (Ecart-type)	55.0 (13.18)	60.5 (2.38)	50.0 (3.61)	18.0 -	40.7 (16.59)	43.2 (17.21)	46.4 (16.23)
Médiane	60.0	60.5	49.0	-	36.0	40.0	49.0
Q1 ; Q3	39 ; 66	59 ; 63	47 ; 54	- ; -	25 ; 59	29 ; 60	36 ; 62
Min ; Max	38 ; 67	58 ; 63	47 ; 54	- ; -	24 ; 62	21 ; 70	18 ; 70
Sous-type de la maladie							
LDGCB non spécifié	4 (66.7%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (57.1%)	12 (75.0%)	27 (73.0%)
Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	3 (18.8%)	6 (16.2%)
Lymphome B de haut grade	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (6.3%)	4 (10.8%)
Indice de performance ECOG							
0	4 (66.7%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	10 (62.5%)	17 (45.9%)
1	2 (33.3%)	1 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (71.4%)	6 (37.5%)	18 (48.6%)
2	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Stade de la maladie							
I	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (25.0%)	6 (16.2%)
III	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (31.3%)	7 (18.9%)
IV	6 (100.0%)	1 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (43.8%)	24 (64.9%)
Inconnu	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I/II	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (25.0%)	6 (16.2%)
III/IV	6 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	12 (75.0%)	31 (83.8%)
Localisation extranodulaire							
Non	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	10 (62.5%)	12 (32.4%)
Oui	6 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	6 (37.5%)	25 (67.6%)
Patient en situation de maladie réfractaire aux traitements antérieurs incluant l'autogreffe							
Non	2 (33.3%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	6 (46.2%)	13 (39.4%)
Oui	4 (66.7%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	0	6 (85.7%)	7 (53.8%)	20 (60.6%)
Manquant	0	0	0	1	0	3	4
Nombre de lignes de traitement précédentes							
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	3 (18.8%)	6 (16.2%)
3	2 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)	7 (43.8%)	16 (43.2%)
>= 4	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	2 (28.6%)	6 (37.5%)	15 (40.5%)
Antécédents de greffe de cellules souches							
Non	5 (83.3%)	2 (50.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (28.6%)	13 (81.3%)	26 (70.3%)
Oui	1 (16.7%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)	3 (18.8%)	11 (29.7%)
Comorbidités							
Non	1 (16.7%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	1 (100.0%)	6 (85.7%)	12 (75.0%)	25 (67.6%)
Oui	5 (83.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (25.0%)	12 (32.4%)
Co-médications							
Non	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	2 (12.5%)	9 (24.3%)
Oui	6 (100.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	4 (57.1%)	14 (87.5%)	28 (75.7%)

d2. Délai entre l'aphérèse et la réception de Yescarta par la PUI

Au 31 décembre 2018, le délai moyen entre l'aphérèse et la réception du médicament à la pharmacie du site (PUI) était de 30 jours (n=17).

e. Suivi à ce jour

Malgré de nombreuses relances auprès des centres, peu de données ont été collectées sur la base des fiches prévues au PUT de l'ATU de cohorte. En date du 31 décembre 2018, 3 formulaires de suivi avaient été envoyés par les centres sur les 34 formulaires attendus pour les 16 patients traités sur la période 30/07/2018 au 31/12/2018.

e1. Données d'efficacité

Au 31 décembre 2018, aucune donnée sur la réponse au traitement des patients traités n'avait été envoyée par les centres de prescripteurs. Cependant, Gilead a obtenu des informations par courrier électronique et par téléphone indiquant que le premier patient de l'hôpital Saint-Louis (Paris), inclus dans la période du rapport précédente (30/07/2018 au 30/09/2018), a obtenu une réponse complète 4 semaines après l'administration de Yescarta.

e2. Données de sécurité

Au cours de la période couverte par ce rapport (01/10/2018 au 31/12/2018) un décès par progression de la maladie survenu 10 jours après l'administration de Yescarta chez une femme de 36 ans sans lien avec Yescarta ni avec un autre traitement reçu dans le cadre de l'ATU de cohorte, selon le médecin.

En outre, au cours de la période considérée, 2 nouvelles notifications d'effets indésirables (1 cas grave et 1 non grave), et un suivi du seul cas reçu pendant la période du rapport précédent (cas non grave) ont été reçus. Ainsi, depuis le 30 juillet 2018, date de début de l'ATU de cohorte au 31 décembre 2018) 3 déclarations d'effets indésirables ont été reçues au total.

Ces 3 cas sont décrits ci-dessous:

- Le cas grave concerne un homme présentant un syndrome de relargage cytokinique (évalué en grade 1 par le médecin, relié à Yescarta et sans critère de gravité) le lendemain de la perfusion de Yescarta, et une neutropénie à partir de J1 (grade, gravité et causalité non spécifiés par le médecin. Cependant au vu des données biologiques disponibles, il s'agirait d'une neutropénie évoluant vers un grade CTCAE 4 à J5 après perfusion de Yescarta), et rétablie à J7 après la perfusion. Le patient s'est rétabli du CRS Grade 1 dans les 8 jours, après administration de paracétamol et de tazocilline. Gilead a réévalué ce cas en non grave.
- Le 1er cas non grave concerne une patiente de 49 ans présentant un syndrome de relargage cytokinique (CRS) (grade 1) et une neutropénie fébrile (considérée comme non liée à Yescarta par le médecin) 9 jours après la perfusion de Yescarta et une neurotoxicité (grade 1) avec céphalées et photophobie respectivement 9 et 12 jours après la perfusion de Yescarta. L'évolution a été spontanément favorable.
- Le 2^{ème} cas non grave concerne un homme présentant un CRS (grade 1) 11 jours après la perfusion de Yescarta. Le patient s'est rétabli dans les 48 heures sans traitement correcteur.

III. Données post data lock point

Les données reçues après la data lock point seront détaillées dans le rapport final.

IV. Données cumulées de pharmacovigilance

Les données cumulées sont décrites en section e2.

V. Conclusion

Depuis le début de l'ATU de cohorte, 16 patients ont été traités par Yescarta, dont 4 inclus au cours de la période du rapport précédente (30/07/2018 au 30/09/2018), incluant un décès par progression de la maladie survenu 10 jours après l'administration de Yescarta chez une femme de 36 ans.

Peu de données ont pu être collectées concernant l'efficacité et la sécurité de Yescarta, dans la période couverte par ce rapport. Un bilan plus complet sera réalisé dans le cadre du rapport final, qui devrait être élaboré après les 3 mois post-traitement (courant juin 2019) du dernier patient traité dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Sur la base de l'analyse cumulative des données obtenues dans le cadre de l'ATU de cohorte, aucune nouvelle information susceptible de modifier le rapport bénéfice/risque ou les conditions d'utilisation de Yescarta n'a été rapportée.

L'ATU de cohorte Yescarta s'est achevée le 31 décembre 2018, le recrutement est désormais clos.