

Décision n°2023.0268/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EPCORITAMAB AbbVie

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABBVIE pour la spécialité EPCORITAMAB AbbVie, reçue le 7 avril 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 avril 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 2 juin 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 juin 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 juillet 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EPCORITAMAB AbbVie, dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, après au moins 2 lignes de traitement systémique, inéligibles ou en échec aux médicaments à base de CAR-T ».

Le laboratoire ABBVIE a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dans la mesure où le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif de faible prévalence dont le pronostic peut être rapidement défavorable avec une altération de l'état général (difficultés respiratoires, perte d'appétit et douleurs dorsales...). La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois) et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.
- Il n'existe pas de traitement approprié en dernier recours chez des patients lourdement prétraités, inéligibles aux alternatives disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, compte tenu de ce positionnement en dernier recours et du faible niveau de preuve et de la toxicité importante des protocoles d'immunochimiothérapies utilisés en 3ème ligne et plus ;

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans l'indication retenue malgré un profil de tolérance marqué par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, du risque infectieux et d'une neurotoxicité. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert et dispose d'un plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Epcoritamab AbbVie 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable
Epcoritamab AbbVie 48 mg, solution injectable

du laboratoire ABBVIE

dans l'indication « dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, 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»

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux médecins spécialisés en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 juillet 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

epcoritamab

EPCORITAMAB ABBVIE

5mg/mL et 60mg/mL

Solution injectable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023

- Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB)
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce **uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, 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.**

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif de faible prévalence dont le pronostic peut être rapidement défavorable avec une altération de l'état général (difficultés respiratoires, perte d'appétit et douleurs dorsales ...). Le caractère invalidant est souligné par les associations de patients. La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois) et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.

Il n'existe pas de traitement approprié en dernier recours chez des patients lourdement prétraités, inéligibles aux alternatives disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, compte tenu de ce positionnement en dernière ligne et du faible niveau de preuve et de la toxicité importante des protocoles d'immunochimiothérapies utilisés en 3ème ligne et plus.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

EPCORITAMAB ABBVIE 5mg/mL et 60mg/mL, solution injectable, est susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue malgré un profil de tolérance marqué par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, du risque infectieux et d'une neurotoxicité ;
- le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert ;
- le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Étude non comparative de phase I/II (EPCORE NHL-1)	10
3.2.2 Étude de comparaisons indirectes	13
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude EPCORE NHL-1	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5 Recommandations	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	epcoritamab (code ATC non attribué) Epcoritamab AbbVie 4 mg/0,8 ml, solution à diluer injectable Boite de 1 flacon contenant 4 mg d'epcoritamab (concentration 5mg/mL) Epcoritamab AbbVie 48 mg, solution injectable Boite de 1 flacon contenant 48 mg d'epcoritamab (concentration 60mg/mL)
Laboratoire	ABBVIE
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 et inéligibles ou en échec des médicaments à base de cellules CAR-T. »
AMM (autorisation de mise sur le marché)	EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament orphelin (24/02/2022) : EU/3/22/2581 – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Disponible en accès compassionnel depuis mars 2023 dans l'indication suivante : « Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins 3 lignes de traitements et inéligible à un traitement par CAR-T cells. »
Posologie dans l'indication évaluée	Epcoritamab est destiné à une utilisation sous-cutanée. Il doit être administré selon un cycle de 28 jours (administrations hebdomadaires pendant 3 cycles avec une escalade de doses, puis tous les 15 jours puis tous les mois. Epcoritamab doit être administré jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Epcoritamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20 / anti-CD3 humanisé.
Mécanisme d'action	L'activité de l'epcoritamab dépend de l'engagement simultané par l'epcoritamab des cellules cancéreuses exprimant le CD20 et des lymphocytes T endogènes exprimant le CD3, qui induit une activation spécifique des lymphocytes T et la destruction des cellules exprimant le CD20 médiée par les lymphocytes T.
Information au niveau international	Selon le laboratoire, à la date de publication de cet avis, EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) est en cours d'évaluation aux Etats-Unis, Royaume-Uni, Japon, Brésil et Canada.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
- Date d'examen : 5 juillet 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies lymphoprolifératives définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas¹). On distingue des formes « agressives » et des formes « indolentes » de LNH qui sont caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents influençant l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH¹.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %) et représentent environ 30 à 40 % de l'ensemble des LNH (tous types confondus)¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les LDGCB sont une entité hétérogène. Ils se caractérisent par une altération de l'état général avec des sueurs nocturnes, de la fièvre, une perte d'appétit, une perte de poids, de la fatigue, un gonflement d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, une difficulté respiratoire, des ballonnements ou des douleurs dorsales, ... Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B, qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH, peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (LFT). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé. Le LDGCB est un lymphome agressif caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans de nombreux cas.

Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphome double ou triple hit, est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6)².

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé, en France en 2018³, à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. La prévalence est estimée à 4,3 patients pour 10 000 personnes⁴. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic. La médiane de

¹ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

² Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.

³ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁴ EMA, Orphan Maintenance Assessment Report, en date du 20/12/2022 (référence : EMA/OD/0000094879).

survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois)⁵ et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs : il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

D'après les recommandations de l'ESMO 2015 (*European Society for Medical Oncology*) et du NCCN 2023 (*National Comprehensive Cancer Network*)^{7,8}, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage) :

- ➔ **En 1ère ligne**, le traitement de choix repose sur l'association d'un anticorps anti-CD20 à des molécules de chimiothérapies comme le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) ou le protocole R-ACVBP (rituximab, adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone). Ces immunochimiothérapies sont administrées sous forme de cures répétées et permettant d'obtenir une guérison de plus de la moitié des patients⁹.

- ➔ **En 2ème ligne**, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à recevoir une **chimiothérapie à haute dose (intensification) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)**. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).
 - **Chez les patients éligibles à une ACSH** : si une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP⁹, R-ICE⁹ ou R-GDP¹⁰) suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)¹¹ et d'une ACSH.
 - **Chez les patients non éligibles à une ACSH** : l'administration de tafasitamab (MINJUVI) en association avec le lénalidomide, puis en monothérapie, constitue une alternative thérapeutique¹². Le polatuzumab (POLIVY) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en

⁵ A. Klink, C. Nabhan, et Ch. Lee, « Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large BCell Lymphoma Treated in the United States. J Clin Pathways. 2020;6:44-53. 4 », HMP Global Learning Network, 18 février 2020,

⁶ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », Blood 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

⁷ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ; 26 : 116-25

⁸ NCCN Guidelines Version 4.2023. B-Cell Lymphomas

⁹ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹⁰ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

¹¹ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmstine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹² HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

association au rituximab et à la bendamustine dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, son service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission¹³ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est donc pas disponible actuellement en France dans cette indication.

- **Chez les patients en rechute dans les 12 mois après la fin de la première ligne ou chez les patients réfractaires d'emblée**, selon les recommandations du NCCN 2023⁸, un traitement à base de cellules CAR T peut constituer une option thérapeutique en 2ème ligne :

- la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. Elle n'est toutefois actuellement pas prise en charge en France dans cette indication précise mais elle est disponible en accès précoce pré-AMM¹⁴ dans l'indication plus restreinte suivante : « en cas de maladie réfractaire ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne chez des patients éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une ACSH » ;
- la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel))¹⁵ est actuellement disponible en France en accès précoce pré-AMM en 2ème ligne chez les patients atteints d'un LDGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH.

➔ **À partir de la 3ème ligne**, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rattrapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH) :

- **Chez patients éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T**, notamment ceux ayant une espérance de vie compatible avec les délais de mise en route du traitement (entre l'aphérèse et l'injection¹⁶) : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) sont actuellement recommandés. Dans ses avis de réévaluation^{17,18}, la Commission a considéré que ces deux médicaments apportaient une réponse complémentaire et que le choix de l'un par rapport à l'autre devait être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance. Il est à noter que la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) a une AMM européenne en 3ème ligne dans 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. Toutefois, à ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge en France dans cette indication, elle n'est donc pas considérée comme une alternative thérapeutique.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de YESCARTA du 6 juillet 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/yescarta_ap89_decision_et_avis_ct.pdf

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BRYANZI du 31 août 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi_ap92_decision_et_avis_ct.pdf

¹⁶ D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires en tre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 relatif à YESCARTA. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - YESCARTA \(axicabtagène ciloleucel\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/haute_autorite_de_sante_avis_yescarta_axicabtagene_ciloleucel.pdf)

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 relatif à KYMRIAH. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KYMRIAH \(tisagenlecleucel\) - LDGCB \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/haute_autorite_de_sante_avis_kymriah_tisagenlecleucel_ldgcb.pdf)

- **Chez les patients non éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T**, la spécialité MINJUVI (tafasitamab)¹², en association avec le lénalidomide, puis en monothérapie, constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus.
- **Dans les autres cas**, les options thérapeutiques sont limitées et constituent une prise en charge palliative avec notamment l'administration de protocoles d'immunochimiothérapie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonal anti-CD19				
MINJUVI (tafasitamab) <i>Incyte</i>	MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).	30/03/2022 (Inscription)	IMPORTANT en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B : - en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH, - et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA	ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle.

Il est à noter que la spécialité MINJUVI (tafasitamab) est indiquée en 3ème ligne dans la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B uniquement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T et non chez les patients en échec à ceux-ci¹⁹.

Selon avis d'experts, bien que n'ayant pas l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique et inéligibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, les immunochimiothérapies (notamment les protocoles rituximab-bendamustine ou rituximab-gemcitabine-oxaliplatine [R-GemOx]) sont utilisés en 3ème ligne et peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab). Toutefois, le niveau de preuve de ces immunochimiothérapies est faible car fondé sur des études observationnelles rétrospectives.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

À titre indicatif, une AMM conditionnelle a été octroyée le 16/09/2022 à la spécialité ZYNLONTA (loncastuximab) dans l'indication suivante : « en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et de lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique »²⁰ sur la base d'un essai de phase II. Toutefois, cette spécialité n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission et n'est à ce jour pas disponible en France.

Enfin, il est à noter que le glofitamab (anticorps bispécifique CD3/CD20) est disponible en accès compassionnel dans l'indication suivante : « En monothérapie dans le traitement des Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires après au moins trois lignes de traitement et chez les patients inéligibles à un traitement par CAR-T ».

→ Traitements non-médicamenteux

L'autogreffe des CSH précédée d'une chimiothérapie haute dose est proposée aux patients ayant répondu à la chimiothérapie de rattrapage et qui sont éligibles (patients ayant une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat [pas de dysfonctionnement majeur d'organes] et un âge < 65 à 70 ans [bien que le seuil ne soit pas consensuel]). Néanmoins, celle-ci se place en deuxième ligne de la stratégie thérapeutique, ainsi elle n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) dans le cadre de cette demande.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. Il persiste ainsi un besoin médical à disposer de traitements efficaces améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce pré-AMM de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) repose sur :

- une étude de phase I/II (EPCORE NHL-1), non comparative, multi-cohortes dont une cohorte aNHL (Lymphome Non Hodgkinien agressif) composée de 139 patients atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute (sur 157 patients), dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse globale d'epcoritamab, en monothérapie, lors d'une phase d'expansion qui fait suite à une phase d'escalade de doses ;
- Plusieurs comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC), non ancrées, prenant comme données celles de l'étude EPCORE NHL-1 pour le groupe epcoritamab, et de 12 sources différentes pour la comparaison (études cliniques, données en vie réelle, chez des patients pré-exposés ou non aux CAR-T).

²⁰ [znlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf \(europa.eu\)](https://znlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf)

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude non comparative de phase I/II (EPCORE NHL-1)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, multicentrique, multicohorte réalisée chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B agressif, indolent ou atteints d'un lymphome à cellule du manteau. **Seule la cohorte aNHL (Lymphome non hodgkinien à cellules B agressif) sera décrite dans le présent avis.** L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de réponse globale selon les critères de Lugano obtenu chez les patients de la cohorte aNHL après une phase préalable d'escalade de doses.

L'étude était composée de :

- **une phase I** relative à l'escalade de dose d'epcoritamab ;
- **une phase II** d'expansion composée de plusieurs cohortes évaluant la sécurité et l'efficacité d'epcoritamab en monothérapie selon un schéma posologique progressif.

Seule la phase d'expansion qui concerne la cohorte aNHL sera décrite dans la suite du document. Une analyse de futilité était réalisée après l'inclusion de 28 patients et un suivi de 12 semaines. Le taux de réponse globale évalué par l'investigateur devait être d'au moins 28% (7/25) pour continuer l'étude. Par la suite, l'inclusion de 100 patients supplémentaires atteints de LDGCB était prévue.

Les patients ont été inclus entre le 19/06/2020 et octobre 2021. L'analyse principale a été réalisée en date du 31/01/2022, et une analyse de suivi exploratoire le 30/06/2022.

Traitement reçu

Tous les patients recevaient epcoritamab en monothérapie par injection sous-cutanée par cycle de 28 jours :

- à J1, J8, J15 et J22 durant les cycles 1 à 3 (total de 12 injections sur 3 mois) ;
- à J1 et J15 durant les cycles 4 à 9 (total de 12 injections sur 6 mois) ;
- à J1 durant le cycle 10 et au-delà (jusqu'à toxicité inacceptable, progression de la maladie ou retrait du consentement).

La dose d'initiation était de 0,16 mg (C1J1), puis 0,8 mg (C1J8) puis 48mg. Une prémédication était prévue pour prévenir le syndrome de relargage des cytokines (SRC) durant les 4 premières doses d'epcoritamab puis était facultative ensuite. Une hospitalisation était requise pendant 24h après

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse globale (TRG) selon les critères de Lugano, évalué par un comité de revue indépendant (CRI) dans la population des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population FAS : *Full analysis Set*).

Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères de jugements secondaires exploratoires évalués par un CRI incluaient notamment le taux de réponse complète, la durée de réponse, la durée de réponse complète, la survie sans progression, ...

Population de l'étude

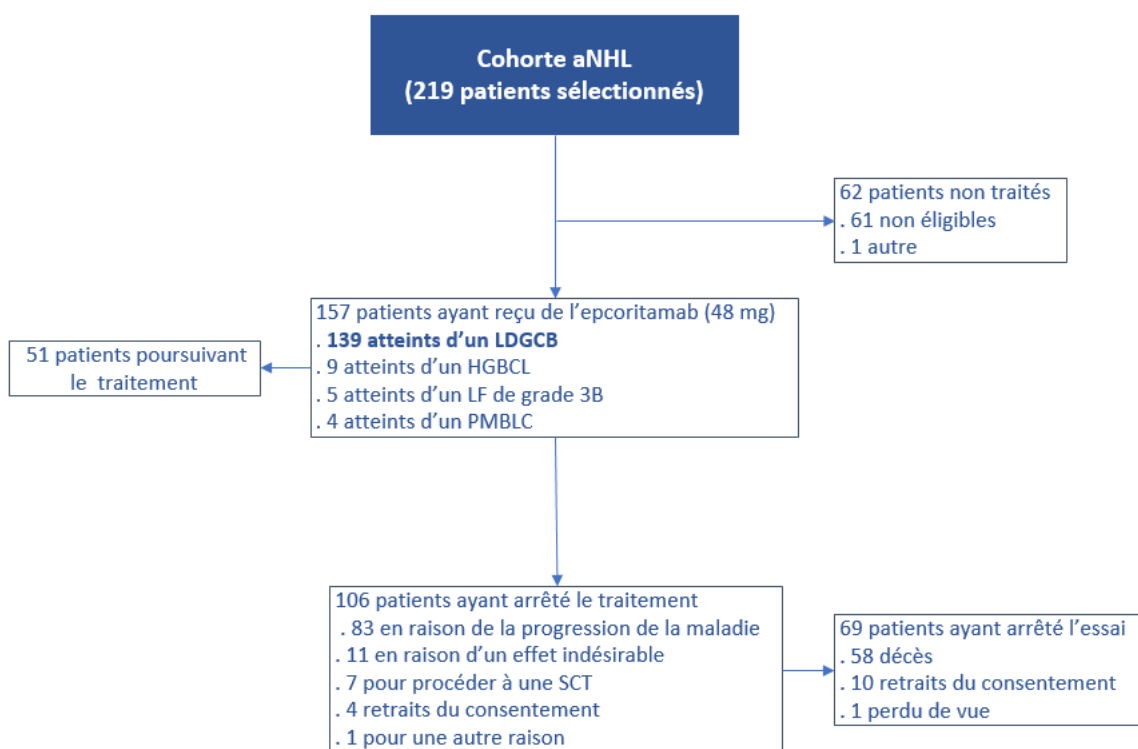
Au total, 157 patients ont été inclus dans la cohorte aNHL, dont 139 étaient atteints LDGCB.

Les critères d'inclusion étaient notamment :

- être en rechute (ayant récidivé ≥ 6 mois après la fin du traitement) ou réfractaire (ayant soit progressé pendant le traitement soit dans les 6 mois suivant la fin du traitement), après au moins deux lignes de traitement systémiques, dont au moins un traitement par anticorps monoclonaux anti-CD20 ;
- être en échec à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) antérieure ou ne pas être éligibles en raison de l'âge, du statut de performance ECOG, de comorbidités et/ou d'une réponse insuffisante au traitement préalable.

À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients étaient les suivantes (n=139/157) :

- Age médian de 66 ans (intervalle : 22 à 83 ans) avec 31,7 % de patients âgés de 65 à 75 ans, et 20,8 % âgés de 75 ans ou plus ; 61,2 % de patients de sexe masculin ;
- La plupart des patients avaient un LDGCB de novo (69,8 %), 28,8 % un LDGCB transformé et 1,4% un type de LDGCB inconnu.
- Près de deux tiers de ces patients (61,8%) avaient des lymphomes de stade IV selon Ann Arbor, et 59,0 % avaient un score IPI ≥ 3 à l'inclusion.
- Le délai médian entre le diagnostic initial et la première dose d'epcoritamab était de 1,6 ans (intervalle : 0,0 ; 28,4) ;
- 18,7 % des patients avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (15/26 ont rechuté dans les 12 mois) ; pour les patients inéligibles à la greffe, 43,2 % d'entre eux l'étaient du fait d'une réponse insuffisante au traitement préalable ;
- **Le nombre médian de lignes antérieures était de 3 (2-11). La plupart des patients (82,0 %) étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement.**
- **38,1 % des patients avaient précédemment reçu un traitement par CAR-T. Trois quarts de ces patients environ (73,6 %, 39/53) étaient réfractaires au CAR-T, défini comme une maladie ayant progressé pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement.**



HGBCL = lymphome à cellules B de haut grade, FL = lymphome folliculaire, PMBCL = lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, SCT = Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Figure 1 : Disposition des patients - Etude EPCORE NHL-1, cohorte aNHL

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date d'extraction des données (31/01/2022), la durée médiane du suivi était de 10,7 mois (intervalle : 0,3 ; 17,9) pour les patients de la cohorte aNHL.

A cette même date, 67,5 % (n = 108) avaient arrêté le traitement par epcoritamab (dont 92/139 patients atteints de LDGCB).

Au sein des 139 patients inclus dans la cohorte aNHL et atteints de LDGCB, les causes principales d'arrêt du traitement ont été :

- la progression de la maladie (51,8 % ; n=72),
- la survenue d'un événement indésirable (7,9 %, n=11)
- la décision de procéder à une greffe (3,6 %, n = 5).

→ Critère de jugement principal : taux de réponse globale (TRG)

En date 31/01/2022, le TRG évalué par un CRI dans la population FAS a été de 63,1 % sur l'ensemble de la cohorte et de 61,9 % chez les patients atteints de LDGCB (86/139 ; IC_{95%} [53,3 ; 70,0]). Parmi les 86 patients ayant obtenu une réponse, 54 ont eu une réponse complète (38,8 %).

Les résultats de l'analyse en sous-groupe de ce critère de jugement principal chez les 53 patients ayant reçu un traitement antérieur par cellules CAR-T et chez les 86 patients non précédemment traités suggèrent un TRG respectivement de 53% et de 67%.

Lors de l'analyse de suivi en date du 30/06/2022, après un suivi médian de 15,7 mois pour les patients ayant un LDGCB, le TRG était resté stable à 61,9 %. A cette même date, 42 patients atteints d'un LDGCB étaient encore sous traitement (42/139 soit 30,2%).

→ Critères de jugement secondaires exploratoires

A titre informatif, dans la sous-population des patients atteints d'un LDGCB, en date de l'analyse de suivi du 30/06/2022 :

- La durée médiane de réponse pour l'ensemble des répondeurs a été de 15,6 mois [9,7; NE] ;
- Le délai médian d'obtention de la réponse a été de 1,4 mois ;
- La médiane de survie sans progression a été de 4,4 mois [3,0 ; 8,8] et le taux à 12 mois a été de 39,2 % ;

Qualité de vie

Dans l'étude EPCORE NHL-1, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide du questionnaire FACT-Lym dont un des sous-modules est spécifique de la maladie (LymS). Toutefois, compte tenu du caractère non comparatif, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclure sur l'évaluation qualité de vie avec epcoritamab et ne sont donc pas présentés dans cet avis.

3.2.2 Étude de comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) non ancrées comparant epcoritamab avec à plusieurs groupes contrôles externes (immuno-chimiothérapies, tafasitamab+lenalidomide, polatuzumab+bendamustine+rituximab, protocoles à base de polatuzumab, axicabtagene ciloleucel) dont les données sont issues d'études cliniques et de données vie réelle.

Les critères d'efficacité évalués ont été dans cette comparaison indirecte ont été la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse globale et le taux de réponse complète.

Ces comparaisons indirectes présentent cependant les limites méthodologiques suivantes :

- il existe une forte hétérogénéité entre les populations incluses dans les différentes études ;
- La qualité de certaines sources de données est discutable notamment quant à la manière d'évaluer les critères d'efficacité (données de vie réelle par exemple) ;
- Des différences résiduelles sur les facteurs d'intérêt persistent après pondération, à l'origine d'un biais résiduel dans les estimations des effets relatifs, non quantifié, malgré son importance pour interpréter les résultats ;

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude de comparaison indirecte dont les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude EPCORE NHL-1

Les données de tolérance de l'étude EPCORE NHL-1 présentées dans cet avis sont celles qui sont issues de l'analyse de suivi en date du 30 juin 2022 et qui concernent les 157 patients inclus dans la cohorte aNHL (dont 139 patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute ayant reçu au moins deux précédentes lignes de traitement systémique), et qui ont reçu au moins une dose d'epcoritamab.

Les patients constituant la population de tolérance (n = 157) ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement par epcoritamab (intervalle : 1 à 26 cycles), avec 37,6 % d'entre eux ayant reçu moins de 8 cycles de traitement et 31,2 % ayant reçu 12 cycles de traitement. La durée médiane de traitement a été de 4,1 mois (intervalle : 1 à 23 mois).

Le tableau ci-dessous résume la fréquence des événements indésirables (EI) retrouvés dans l'étude EPCORE NHL-1.

Tableau 1 - Résumé des EI apparus pendant le traitement - population de tolérance –Etude EPCORE NHL-1 (cohorte aNHL)

	Cohorte aNHL		
	LDGCB	Autres sous-types	Total
	N=139	N=18	N=157
Nombre de patients avec au moins un EI, n (%)			
EI	138 (99,3%)	18 (100%)	156 (99,4%)
EI de grades ≥ 3	92 (66,2%)	12 (66,7%)	104 (66,2%)
EI graves	89 (64%)	10 (55,6%)	99 (63,1%)
EI ayant conduit à l'arrêt	15 (10,8%)	1 (5,6%)	16 (10,2%)
EI ayant mené à un report de dose	50 (36%)	12 (66,7%)	62 (39,5%)
EI ayant conduit au décès	11 (7,9%)	0	11 (7%)
EI d'intérêt particulier			
SRC	68 (48,9%)	10 (55,6%)	78 (49,7%)
ICANS	9 (6,5%)	1 (5,6%)	10 (6,4%)
SLTC	2 (1,4%)	0	2 (1,3%)

SRC : syndromes de relargage des cytokines ; SLTC : syndrome clinique de lyse tumorale ; ICANS : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de LDGCB ont été :

- des SRC (48,9 %)
- neutropénie (25,2 %) et anémie (20,1 %) ;
- des infections (50,4 %) dont 1/5 de grades 3 ou 4 ;
- pyrexie (non associée à un SRC, 24,5 %), fatigue (23,7 %) et des réactions au site d'administration (20,9 %) ;
- EI gastro-intestinaux : diarrhée (21,6 %) et nausée (22,3 %).

Des **EI ayant entraîné le décès** ont été rapportés 9 patients du sous-groupe LDGCB (6,5%) dont 1 cas considéré comme lié au traitement (Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)).

Parmi les EI d'intérêt :

- ➔ **Syndrome de relargage des cytokines (SRC)** : un SRC de tout grade est survenu chez 48,9 % des patients (un SRC de Grade 1 étant rapporté chez 29,5 %) de grade 3 chez 3,6 % des patients (n = 5)
- ➔ **ICANS** : 6,5 % des patients, avec 4,3 % des patients présentant un grade 1, 1,4 % (2 patients) un grade 2 et 0,7 % (un patient) un grade 5 (fatal)
- ➔ **Syndrome de lyse tumorale (SLT)** : un SLT de grade 3 a été rapporté chez 2 patients (1,4 %) ;

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi ou le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Chez l'adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
EPCORE DLBCL-1	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée versus une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (rituximab-bendamustine ou R-GemOx), menée en ouvert chez des patients souffrant d'un LDGCB en rechute ou réfractaire, après au moins une ligne de traitement incluant un anticorps anti-CD20, ou réfractaires/inéligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques	Rapport final : courant 2024

4. Discussion

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable.

Au total, la demande d'accès précoce pré-AMM de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) repose sur l'une des 3 cohortes de l'**étude de phase I/II (EPCORE NHL-1) non comparative**, multicentrique, dont les résultats chez 139 patients adultes atteints de LDGCB R/R après au moins 2 lignes de traitement systémique (sous population de la cohorte d'intérêt composée de 157 patients au total) rapportent un **taux de réponse globale évalué par un CRI de 61,9 % IC_{95%} [53,3 ; 70,0]**. Parmi les **86 patients ayant obtenu une réponse, 54 ont eu une réponse complète (38,8 %)**. Le délai médian de réponse était de 1,4 mois.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- compte tenu de la méthodologie non comparative, les résultats issus de l'étude de phase I/II (EPCORE NHL-1) ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique d'epcoritamab par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique ;
- les données de tolérance sont limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans dans l'étude ;

- le profil de tolérance est notamment marqué par la survenue fréquente de syndromes de relargage des cytokines (SRC), de neutropénies, et d'infections sévères.

Il est à noter que les résultats d'une étude de phase III comparant EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) au traitement laissé au choix de l'investigateur (bendamustine-rituximab ou R-GemOx) chez des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins 1 ligne de traitement systémique sont attendus pour la fin de l'année 2024.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase II non comparative ne permettant pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport d'epcoritamab par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicité pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) reste donc à définir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif de faible prévalence dont le pronostic peut être rapidement défavorable avec une altération de l'état général (difficultés respiratoires, perte d'appétit et douleurs dorsales ...). Le caractère invalidant est souligné par les associations de patients. La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois) et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié en dernier recours chez des patients lourdement prétraités, inéligibles aux alternatives disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, compte tenu de ce positionnement en dernière ligne et du faible niveau de preuve et de la toxicité importante des protocoles d'immunochimiothérapies utilisés en 3ème ligne et plus.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

EPCORITAMAB ABBVIE 5mg/mL et 60mg/mL, solution injectable, est susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue malgré un profil de tolérance marqué par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, du risque infectieux et d'une neurotoxicité ;
- le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert ;
- le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce pré-AMM de EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) uniquement dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B

(LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique et qui sont inéligibles à l'ensemble traitements disponibles ou en échec des médicaments à base de cellules CAR-T. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de **12 mois**.