

N/Réf : 6 952 040 9 / 6 730 704 9

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
EPCORITAMAB ABBVIE 48 mg, solution injectable,
EPCORITAMAB ABBVIE 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable,
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 07 avril 2023 complétée le 26 juin 2023

Nom du demandeur : ABBVIE

Dénomination des médicaments (nom, dosage et forme pharmaceutique) : EPCORITAMAB ABBVIE 48 mg, solution injectable et EPCORITAMAB ABBVIE 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable

DCI/nom de code : Epcoritamab

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

Epcoritamab AbbVie est indiqué 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.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «Epcoritamab AbbVie 48 mg, solution injectable » et «Epcoritamab AbbVie 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable» » dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) :**

«EPCORITAMAB ABBVIE est indiqué 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 à des médicaments à base de cellules CAR-T.».

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments dans l'indication considérée.

Les médicaments sont en cours d'évaluation dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La qualité des produits proposés pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du dossier déposé pour l'AMM.

La qualité pharmaceutique de ces médicaments est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet d'une demande d'AMM européenne. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation des médicaments dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome non Hodgkinien agressif. L'incidence de la maladie est de 7.4 pour 100,000 personnes. Environ 75% des patients survivent à 5 ans après une première ligne de traitement. Environ 50% des patients rechutent ou deviennent réfractaires au traitement.

Il existe un besoin médical non couvert chez les patients atteints de LDGCB qui ont reçu au moins 2 lignes de traitements. Il est donc nécessaire de disposer de traitements dans cette indication qui permettent d'améliorer la survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse (taux de réponse globale et réponse complète) et de passer outre les résistances aux anciens traitements administrés aux patients.

87 patients ont déjà bénéficié de ce traitement dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelle (AAC), dans l'indication « Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins 3 lignes de traitements et inéligibles à un traitement par CAR-T cells »,

Il est estimé que le nombre de patients éligibles à ce traitement par an en France serait de 800 patients.

Efficacité

L'indication revendiquée pour la présente demande d'AAP est la même que celle dans le cadre de la demande d'AMM en cours d'instruction, et les mêmes données ont été soumises, à savoir une étude pivot de phase 1/2 : l'étude GCT3013-01 menée en ouvert avec escalade de dose, visant à évaluer epcoritamab chez des patients atteints d'un lymphome B diffus récidivant, en progression ou réfractaire. Le critère de jugement principal était le taux de réponse global et les critères de jugements principaux incluaient le taux de réponse complète, la durée de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

Chez les 139 patients recrutés dans la cohorte LDGCB, avec une durée médiane de suivi de 11 mois, le taux de réponse global était de 61,9% (95% CI : 53.3, 70.0), le taux de réponse complète était de 38,8 % (95% CI : 30.7, 47.5). La durée de réponse chez les patients avec une réponse partielle ou complète était de 12.0 mois (95% CI: 6.6, NR).

La survie sans progression médiane était de 4.4 mois (95% CI: 3.0, 8.2) dans le groupe LDGCB. La survie globale médiane n'était pas atteinte (95% CI: 11.3, NR) dans le groupe DLBCL (56 évènements). Les données d'efficacité sont donc en faveur de l'utilisation de l'Epcoritamab.

Sécurité

L'analyse des données de sécurité clinique montre que l'epcoritamab présente un profil de tolérance comparable à celui des autres anticorps bispécifiques CD20/CD3.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été le syndrome de relargage des cytokines (SRC), les réactions au site d'injection, la neutropénie, la fièvre, les nausées et la diarrhée.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 43 % des patients. L'effet indésirable grave le plus fréquent ($\geq 10\%$) a été le syndrome de relargage des cytokines (31 %). Quatre patients (2,4 %) ont présenté un effet indésirable fatal (ICANS chez 1 patient (0,6%) ou pneumonie chez 3 patients (1,8%)). Les syndromes de lyses tumorales et les flambées tumorales sont également des effets indésirables fréquents.

Une surveillance accrue des SRC, ICANS ainsi que les autres effets indésirables d'intérêt listés dans le RCP d'EPCORITAMAB ABBVIE a été mise en place.

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant ces effets indésirables sont disponibles dans le RCP d'Epcoritamab. Une carte patient alertant sur les risques de SRC et ICANS est également disponible.

Au regard de ces éléments, les données cliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité de la spécialité EPCORITAMAB ABBVIE dans l'indication suivante :

« EPCORITAMAB ABBVIE est indiqué 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 à des médicaments à base de cellules CAR-T. ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice