

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19



Intérêt clinique important dans leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la 2^e rechute ou plus chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ KYMRIAH a l'AMM dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
- ▶ Les cellules CAR T sont une thérapie génique constituée de lymphocytes T autologues prélevés par leucaphérèse puis, génétiquement modifiées ex vivo, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Les cellules CAR T anti-CD19 ré-injectées se multiplient et s'activent in vivo après leur liaison aux cellules cibles exprimant le CD19 induisant leur apoptose.
- ▶ Des pourcentages élevés de rémissions complètes ont été mis en évidence dans deux études non comparatives (environ 67% en population en intention de traiter). Lors de la dernière analyse de suivi, ces rémissions ont été maintenues chez environ 40% des patients. KYMRIAH est associé à des événements indésirables fréquents, dont la gravité est susceptible d'entraîner un séjour en réanimation.
- ▶ Des données complémentaires sont attendues compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement.
- ▶ L'utilisation du CAR T anti-CD19 est limitée à un nombre restreint de centres spécifiquement qualifiés.

Autre indication*

KYMRIAH a également l'AMM dans le traitement 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.

Stratégie thérapeutique

- En 1^{ère} ligne de traitement, la stratégie thérapeutique repose sur une polychimiothérapie d'induction suivie d'une chimiothérapie de consolidation puis d'entretien en cas d'obtention d'une rémission complète. Ces traitements doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome Philadelphie. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après une 1^{ère} rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisé chez les patients à haut risque de rechute (caractéristiques cytogénétiques de la leucémie, quantité de la maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète).
- Le taux de rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne est élevé (90 à 95%). Les patients réfractaires d'emblée (ou réfractaire primaire) ont un pronostic généralement défavorable. Leur prise en charge comprend une 2^e chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.
- Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, 15 à 20% rechutent. Le traitement de la rechute n'est pas standardisé dans cette population mais peut inclure :

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une 2^e rémission complète et s'ils sont éligibles,
 - les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
 - l'inotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
 - le blinatumomab en cas d'expression de CD19,
 - des soins palliatifs.
- Après une 1^{ère} rechute, des rémissions à long terme peuvent être observées en cas d'obtention d'une 2^e rémission complète (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes en cours de traitement). Chez les patients avec une 2^{ème} rechute ou une maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%) et la médiane de survie est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés. La GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1^{ère} rechute.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- KYMRIA est un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute.
- Faute de donnée comparative, la place de KYMRIA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Compte tenu des restrictions d'inclusion dans les essais cliniques, son efficacité et sa tolérance ne sont connues chez les patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab), chez les patients n'ayant pas d'expression tumorale du CD19 et ceux âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic.
- En raison des délais nécessaires (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, l'acheminement des cellules avant et après leur production, la fabrication des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive avant la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

Données cliniques

- L'évaluation de KYMRIA dans cette indication repose sur deux études de phase II non comparatives (étude pivot ELIANA et étude supportive ENSIGN).
- Sur les 97 patients inclus dans l'étude ELIANA, 79 ont été traités par KYMRIA. Dans la population effectivement traitée (ITTm), le pourcentage de rémission globale à 3 mois (critère de jugement principal correspondant à la somme des remissions complètes avec ou sans récupération hématologique) a été de 82,3% (65/79) dont 62% (49/79) de remissions complètes avec récupération hématologique. Avec une analyse conservatrice dans la population incluse (ITT), le pourcentage de réponse globale est de 67% (65/97) dont 50,5% (49/97) de remissions complètes avec récupération hématologique. Après un suivi médian de 9,07 mois, 29 patients (44,6%) étaient encore en rémission, 19 (25,3%) ont eu une rechute et 17 ont été censurés de l'analyse notamment pour avoir reçu un autre traitement (greffe, autre CAR T, antinéoplasique...). Les médianes de survie globale et de survie sans événement n'ont pas été atteintes. Les résultats issus de l'étude ENSIGN sont comparables mais limités en raison du faible nombre de patients évaluables dans cette étude (n=42 sur les 73 patients inclus).
- La tolérance KYMRIA est marquée par des risques importants de syndrome du relargage des cytokines, d'infections, de toxicité neurologique grave, de syndrome de lyse tumorale, de déplétion prolongée en cellules B (hypogammaglobulinémie) et de cytopénie non résolue à J28. Selon la gravité de ces événements indésirables, un séjour en réanimation est possible.
- Il persiste de nombreuses incertitudes sur le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme compte tenu de l'absence d'étude comparative et du faible recul disponible. Les délais de production impliquent qu'une proportion non négligeable de patients n'ait pas pu être traitée. La variabilité de ces délais est susceptible d'impacter l'efficacité de KYMRIA en condition réelle de soin.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- KYMRIA doit être administré dans un établissement de santé qualifié.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KYMRIA est important.

- KYMRIAH apporte une amélioration du service médical rendu modérée** (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la 2^e rechute ou plus.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 12 décembre 2018 (CT-17202) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »