


SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19

 **Intérêt clinique important dans le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, en 3^e ligne ou plus, et progrès thérapeutique mineur en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle**

L'essentiel

- ▶ KYMRIAH a l'AMM pour le traitement de 3^e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute.
- ▶ 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.
- ▶ La quantification précise de l'effet clinique a été difficile, en l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle alors qu'une comparaison directe était réalisable.
- ▶ En intention de traiter (ITT), les données ont montré un pourcentage de réponse complète de l'ordre de 24,2% et un taux de survie à 12 mois estimé à environ 40% avec un suivi médian limité à 7 mois, et des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 90% des cas ayant parfois conduit à des hospitalisations en réanimation.
- ▶ Des données complémentaires sont attendues compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, 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 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

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique du LDGCB fait généralement appel en 1^{ère} ligne de traitement au protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, oncovin et prednisone). En cas de résistance primaire ou de rechute, un protocole de 2^e ligne avec des sels de platine est envisagé tels que R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide). Si une réponse est obtenue avec le traitement de 2^e ligne, les patients sont considérés comme chimiosensibles et une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose peut être proposée aux patients éligibles. Les patients non éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, avec une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.
- Chez les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de 2^e ligne, le choix de la stratégie thérapeutique dépend notamment de l'âge du patient, de l'index pronostique international et de la réponse

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

thérapeutique. Aucune chimiothérapie n'est considérée comme un standard. Les options suivantes peuvent être envisagées : 1) pour les patients en rechute : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe, 2) autres chimiothérapies, 3) mise en place de soins palliatifs. Il n'est pas possible de définir une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques et de la complexité du traitement par cellules CAR T.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

- KYMRIAH est un traitement de 3^e ligne ou plus du LDGCB, chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.
- 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 KYMRIAH doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.
- L'information des patients sur les risques encourus est primordiale compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (plus de 90% des patients), en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation.

Données cliniques

- L'évaluation de KYMRIAH repose principalement sur une étude de phase II non comparative. Parmi les 238 patients sélectionnés, 167 ont été inclus (ITT) et 115 (69%) ont été traités par KYMRIAH, dont 99 à partir d'un médicament provenant du site américain (cohorte principale). Le délai médian entre l'inclusion et la perfusion de KYMRIAH a été de 54 jours (de 30 à 357 jours) pour 99 patients. La quasi-totalité des patients (92%) ont reçu un traitement dans l'attente de l'administration de KYMRIAH. Les patients inclus étaient atteints de LDGCB à un stade majoritairement avancé avec un pronostic défavorable. La moitié des patients traités étaient en rechute et l'autre moitié était réfractaire. Près de la moitié des patients avaient préalablement reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (47%). Les patients sélectionnés et traités par KYMRIAH étaient plus jeunes (57 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général qu'attendu à ce stade avancé de la maladie.
- Avec un suivi médian de 5,6 mois, dans la population effectivement traitée (ITTm), le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal correspondant à la somme des réponses partielles et complètes mesurées par TEP-TDM) a été de 53,1% (43/81) dont 39,5% (32/81) de réponses complètes. Avec une analyse conservatrice dans la population incluse (ITT), le pourcentage de réponse globale est de 33,9% (56/165) dont 24,2% (40/165) de réponse complète avec un suivi médian de 13,9 mois.
- Lors de l'analyse principale dans la population effectivement traitée, la médiane de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, n'a pas été atteinte IC_{95%} [6,5 ; NA] (N=99) avec un suivi médian de 3,6 mois. Elle a été de 11,7 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] (N=111) avec un suivi médian de 6,7 mois puis de 11,1 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] (N=115) lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 7,4 mois. Dans la population incluse, la médiane de survie globale a été de 8,2 mois IC_{95%} [5,8 ; 11,7]. La probabilité de survie globale a été estimée à 40% à 12 mois.
- Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 90% (104/115) des patients. Le profil de tolérance est marqué par un syndrome de relargage cytokinique (57,4% dont 22,6% de grades ≥ 3), des effets indésirables neurologiques de grades ≥ 3 dans 11,3% des cas, des neutropénies fébriles observées chez 14,8% des patients, des infections de grades ≥ 3 chez 19% des patients et des déplétions en cellules B (hypogammaglobulinémie) chez 14% des patients.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KYMRIAH est important.
- KYMRIAH apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.
- 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-17238)
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 »