



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

24 MARS 2021

tisagenlecleucel
KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules pour dispersion pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

► Quel progrès ?

Maintien d'un progrès thérapeutique par rapport dans la prise en charge LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe, ou après la deuxième rechute ou plus chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En première ligne de traitement de la LAL B, la stratégie thérapeutique repose sur :

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie intensive à base de vincristine, corticostéroïdes, anthracyclines et asparaginase, son objectif est obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle $\leq 5\%$) et si possible une maladie résiduelle (MRD) indétectable ($< 10^{-4}$) ;
- une phase de consolidation après l'obtention d'une rémission complète d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction (mercaptopurine, thioguanine, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide ou cytarabine)

- une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses généralement à base de methotrexate et mercaptopurine par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome Philadelphie.

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale (par methotrexate généralement) est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associé à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition. Le pronostic après une première ligne de traitement tient compte des caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques...), de l'âge et de la sensibilité aux traitements notamment appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après une première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisée chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%), les 5 à 10% restant correspondant aux patients décédés en raison des effets indésirables liés aux chimiothérapies ou aux patients réfractaires d'emblée (ou réfractaire primaire). Le pronostic de ces derniers est généralement défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH. Leur prise en charge comprend une deuxième 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 1ère ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'est pas standardisé mais peut inclure :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième 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, chez les adultes (18-25 ans) en cas de LAL B Philadelphie négative en rechute ou réfractaire (cf. avis du 25/10/2019) et chez les moins de 18 ans ayant une LAL B Philadelphie négatif, exprimant le CD19, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf. avis du 08/01/2020).
- des soins de support à visée palliative.

Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de première rechute en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes en cours de traitement) 11 12 13. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)14 et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1ère rechute, une deuxième greffe peut être discutée.

Place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique :

KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 1ère intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2ème rechute. D'après les critères d'inclusions des essais cliniques, cette indication correspond aux patients :

- en 2ème rechute médullaire ou plus,
- ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel,
- ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie,
- ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,
- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+,

- ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GCSH ou de refus de la GCSH par le patient.

En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIA, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

Il persiste des inconnues ou des incertitudes :

Faute de donnée comparative, la place de KYMRIA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude supportive ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie. Dans l'avis du 09/01/2020 relatif à l'extension d'indication pédiatrique de BLINCYTO (blinatumomab), la Commission a considéré qu'en l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégiée.

Dans les études cliniques, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue. Les données d'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic restent limitées, ces patients ayant été exclus des essais cliniques.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,
- KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- et que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

► Recommandations particulières

L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr