



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

24 MARS 2021

tisagenlecleucel
KYMRIAHA 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

► Quel progrès ?

Maintien d'un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

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 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission.

En 2^{ème} ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 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).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » (généralement R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (patients chimiosensibles), de la chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés.

Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : 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. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

Place du médicament

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence.

KYMRIA (tisagenlecleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (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.

Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides

sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit 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.

En raison des délais de mise à disposition du produit (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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (90% 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,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (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 les incertitudes qui persistent 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