



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

21 AVRIL 2021

cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19
TECARTUS 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients.

Selon les recommandations de prise en charge, en 1^{ère} ligne, le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des protocoles de chimiothérapies, incluant de la cytarabine, généralement associés au rituximab, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab. Les patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une immunochemiothérapie (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab. A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP)

chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A partir de la 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute et/ou réfractaires, les recommandations mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Celui-ci doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie mais également selon les traitements antérieurs et notamment la durée de la rémission. Les options thérapeutiques autorisées et recommandées chez les patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire sont des protocoles de polychimiothérapies associés au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Bendamustine, R-BAC etc.), suivis par une chimiothérapie intensive avec greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles, l'ibrutinib (IMBRUVICA) un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK), le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur, ainsi que le temsirolimus (TORISEL), un inhibiteur de m-TOR, à partir de la 2^{ème} rechute.

Concernant l'ibrutinib (IMBRUVICA), lors de sa première évaluation par la Commission en 2015, celle-ci avait considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours du LCM en rechute ou réfractaire sur la base de données cliniques non comparatives. Lors de sa réévaluation en 2017, sur la base d'une étude comparative versus temsirolimus, la CT avait considéré que l'ibrutinib était une option préférentielle par rapport au temsirolimus dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. La Commission avait également précisé que les données disponibles ne permettaient pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA (ibrutinib). Actuellement l'ibrutinib est utilisé préférentiellement dès la 1^{ère} rechute, notamment en cas de rechute précoce, ou en cas de maladie réfractaire, compte tenu de données récentes groupées et à long terme, rapportant des taux de réponse globale d'environ 70 % dont 27 % de réponses complètes, une survie sans progression médiane de 12,5 mois et une survie globale supérieure chez les patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement antérieur. Chez ces patients (utilisation de l'ibrutinib dès la 1^{ère} rechute) la survie globale médiane est estimée à 24 mois. Néanmoins, environ 2/3 des patients n'obtiennent pas de réponse complète avec un traitement par ibrutinib et la plupart des patients vont rechuter dans les 2 ans. Les données disponibles en rechute post-ibrutinib avec en moyenne 3 lignes de traitement antérieurs rapportent des survies globales médianes de 6 à 12 mois. Une étude rétrospective récemment publiée a rapporté une survie globale de 14 mois (IC95% [8,1 – 19,8]) pour la combinaison R-BAC en rechute post-ibrutinib utilisé en deuxième ligne.

Le lénalidomide (REVLIMID), éventuellement associé au rituximab, est considéré comme une option thérapeutique uniquement chez les patients inéligibles à la greffe et uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et avec un suivi étroit en cas de charge tumorale élevée.

Bien que moins utilisé, le temsirolimus (TORISEL) dispose d'une AMM chez les patients réfractaires ou en rechute et a été positionné dans la stratégie thérapeutique par la Commission en 3^{ème} ligne et plus.

A noter que le bortézomib en monothérapie ou en association est régulièrement proposé hors AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples. Le vénétoclax (inhibiteur bcl-2) ainsi que l'obinutuzumab (anti-CD20) sont parfois utilisés hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et leur utilisation en pratique en France est marginale et dépendante des centres.

Place du médicament

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

En raison des délais (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-2.

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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.

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour son utilisation. 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 TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des médicaments à base de cellules CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure des médicaments à base de cellules CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

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