

Décision n°2022.0208/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KYMRIA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 juin 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité KYMRIA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS pour la spécialité KYMRIA, reçue le 25 mars 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 15 avril et 5 mai 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 12 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 19 mai 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1er

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KYMRIA, dans l'indication « pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une autogreffe de cellule souche hématopoïétique »,

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire NOVARTIS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En France, l'incidence du lymphome folliculaire (LF) a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme, la survie globale est estimée à 11,5 ans en 2ème ligne, à 8,8 ans en 3ème ligne et à 5,3 ans en 4ème ligne. La maladie est invalidante et impacte la qualité de vie des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, lorsque toutes les options thérapeutiques existantes ont été épuisées.

- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, ce médicament est présumé innovant au regard de son apport substantiel en termes d'efficacité présumée avec des résultats issus d'une étude de phase II non comparative. Le plan de développement est adapté. Le besoin est par ailleurs non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KYMRIAH 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸, dispersion pour perfusion

Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 578 1 9)

du laboratoire NOVARTIS

dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)»

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique Le Guludec
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****tisagenlecleucel****KYMRIAH, 2×10^6 – 6×10^8
cellules,****dispersion pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022**

- **Lymphome**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	18
6.	Recommandation de la Commission	19
7.	Informations administratives et réglementaires	19

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a obtenu une AMM dans l'indication « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. » le 29 avril 2022.

KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a fait l'objet d'ATU de cohorte dans l'indication suivante : « KYMRIA[®] est indiqué pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus », le 28 juin 2021. A ce jour, le nombre total de demandes est de 53.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le médicament KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a obtenu la désignation de médicament orphelin dans le traitement du lymphome folliculaire le 19/07/2021.

2. Indication

• Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Kymria[®] est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

A noter que le périmètre de l'indication est plus restreint que l'indication validée par l'AMM, cette demande d'accès précoce ne concerne pas les patients non réfractaires et ayant une rechute tardive.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces dernières représentent entre 40 à 50 % des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %)¹. Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH².

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme³.

La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans⁴. Une étude a mis en évidence que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2ème ligne, à 8,8 ans en 3ème ligne et à 5,3 ans en 4ème ligne⁵.

La maladie est invalidante et impacte la qualité de vie des patients. En particulier, les patients en rechute rapportent une moins bonne qualité de vie que les patients nouvellement diagnostiqués, en rémission partielle ou complète ou exempts de maladie⁶,⁷. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B⁸.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

¹ Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée. (2012)

² Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019).

³ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁴ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

⁵ Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020).

⁶ Pettengell, R. et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 19, 570–576 (2008)

⁷ Allart-Vorelli, P., Porro, B., Baguet, F., Michel, A. & Cousson-Gélie, F. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review. Blood Cancer J. 5, e305 (2015)

⁸ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021).

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En 1^{ère} ligne de traitement, d'après les recommandations nationales⁹ et internationales^{9,10}, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab¹¹. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab¹².

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de 2^{ème} ligne est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2^{ème} ligne dépend du traitement de 1^{ère} ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{9,10,11} reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)^{13,14,15}
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab¹⁶.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en troisième ligne et plus dans le traitement du lymphome folliculaire et ayant une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

⁹ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas - Version 4.2021. (2021)

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID du 23 septembre 2020

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT** iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENDOXAN (cyclophosphamide) Et génériques Baxter	Non	Lymphome non hodgkinien	13/04/2016 (Renouvel- lement d'inscrip- tion)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Et génériques Pfizer	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complé- ment de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN (vincristine) Et génériques EG labo	Non	[...] seul ou en association avec d'autres médicaments oncolytiques, pour le traitement : des lymphomes malins, y compris la maladie de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkinien.	15/02/2006 (Renouvel- lement d'inscrip- tion)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible	Oui

LEVACT (bendamustine) Et génériques Mundipharma	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
ZYDELIG (idélalisib) Gilead Sciences	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
REVLIMID (lenalidomide) Celgene	Non	en association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).	23/09/2020 (Extension d'indication)	Faible	REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) Cis Bio International	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires	Non	Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de	Oui

Roche		d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera			niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	Mabthera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	8 mars 2017 (Extension d'indication)	Important	la Commission considère que GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs », COPIKTRA (duvélisib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19/01/2022)¹⁷.

La spécialité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), qui dispose d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique » depuis le 14 /04/2022¹⁸, est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de COPIKTRA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19495_COPIKTRA_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19495.pdf

¹⁸ HAS. Décision n° 2022.0125/DC/SEM du 14 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/decision_n_2022.0125dcsem_du_14_avril_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_l.pdf

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

- **Conclusion**

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

A l'exception de la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents mentionnés ci-dessus, sont recommandés (AMM) au même niveau de la stratégie thérapeutique accessibles en pratique courante en France et pris en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique » depuis le 14/04/2022. A ce jour, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'a pas encore d'AMM, cette spécialité n'est donc pas considérée comme un traitement approprié.

- **Conclusion**

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques existantes ont été épuisées.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité dans l'indication suivante : « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

KYMRIAH (tisagenlecleucel) représente une nouvelle option de traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute (pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou après une autogreffe de CSH), après au moins deux lignes de traitement, apportant un changement substantiel en termes d'efficacité présumée et de modalité d'administration pour le patient.

4.5.2 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase II (ELARA)
- des résultats d'efficacité de l'étude de phase II (A2101J)
- les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ELARA et l'étude RECORD

4.5.2.1 Efficacité

Etude de phase II non comparative : ELARA

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, non comparative menée chez des patients atteints de lymphome folliculaire (de grade 1 à 3a) confirmé histologiquement par un examen pathologique central.

Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de tisagenlecleucel chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaires après deux lignes ou plus de traitement ou en rechute après une autogreffe de CSH, en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète.

Les patients inclus devaient être :

- réfractaire à une 2^{ème} ligne ou plus d'une thérapie systémique (incluant les anticorps anti-CD20 et les agents alkylants) ou rechute dans les 6 mois après la fin d'une 2^{ème} ligne ou plus de traitement systémique ;
- ou en rechute pendant un traitement d'entretien par anticorps anti-CD20 (après au moins 2 lignes de thérapies comme ci-dessus) ou dans les 6 mois après la fin de l'entretien ;
- ou en rechute après une greffe de CSH autologues.

L'inclusion a été limitée aux patients de score ECOG 0 ou 1.

Les patients qui présentaient des infections actives ou graves, un lymphome transformé ou d'autres lymphomes agressifs, y compris les patients atteints d'un LF de Grade 3b, ceux ayant antécédent d'allogreffe de CSH ou qui avaient une maladie avec atteinte active du système nerveux central n'étaient pas inclus.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse complète (RC) défini par le pourcentage de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète entre la perfusion de tisagenlecleucel et la progression de la maladie ou l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux selon l'événement survenant le premier. Les réponses étaient définies selon les critères de la classification de Lugano¹⁹ et évaluées de façon centralisée par un comité de revue indépendant (CRI).

¹⁹ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol; 32(27):3059-67.

A noter que le seuil retenu pour l'hypothèse nulle était de 15 % pour le TRC. Ce taux de RC de référence de 15 % était basé sur le RC de l'inhibiteur de PI3K approuvé idelalisib bien que l'étude pivot²⁰ de l'idelalisib incluait des patients plus âgés et plus réfractaires que l'étude ELARA.

Les critères de jugement secondaires n'ont été pas hiérarchisés.

Critères de jugement secondaires sans ajustement du risque *alpha* :

- Pourcentage de réponse globale : pourcentage de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète ou une réponse partielle,
- Durée de la réponse chez les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle : délai entre la date de la 1^{ère} réponse documentée (complète ou partielle) et la date de la première progression ou du décès en raison du lymphome,
- Survie sans progression (SSP) : délai entre la date de la perfusion de tisagenlecleucel et la date d'observation de la 1^{ère} progression ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause,
- Survie globale (SG) : délai entre la date de la perfusion de tisagenlecleucel et la date du décès, quelle qu'en soit la cause,
- Mesures rapportées par les patients : SF-36, EQ-5D-3L et FACT-lym QoL.

Effectifs et caractéristiques des patients

A la date du 29 mars 2021, 98 patients atteints de LF ont été inclus dans l'étude, un patient n'a pas reçu le traitement par tisagenlecleucel. Sur les 97 patients qui ont été perfusés, 80 patients étaient en cours de suivi dans l'étude et 17 patients²¹ avaient arrêté l'étude. Une sous-population, la population d'analyse de l'efficacité (EAS) utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal et correspondait à l'ensemble des patients pour qui la maladie était mesurable à l'inclusion (N=94 patients).

Tableau 1 : Effectifs des différentes populations d'analyse

	Population totale (N = 98)
Patients inclus (n, (%))	98 (100)
Patients traités par tisagenlecleucel (n, (%))	97 (99,0)
Population d'analyse de la sécurité (n, (%))	97 (99,0)
Population d'analyse de l'efficacité (n, (%))	94 (95,9)

Chez les 98 patients inclus dans l'étude, l'âge médian (min-max) a été de 57,5 ans (49-64 ans), 24,5 % (24/98) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 66,3 % (65/98) des patients étaient des hommes. La majorité avait un LF de stade III ou IV (85,7 % (84/98) et un lymphome folliculaire de grade 1-2 (89,9 % (88/98)). Cinquante-neuf patients (60,2 %) avaient un score FLIPI²² à haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI ≥ 3).

Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 4 (2 – 13) lignes de traitement antérieur, 24,5 % (24/98) des patients avaient reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs et 75,5 % (74/98) des patients avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus. Trente-six patients (soit 36,7 %) avaient reçu une autogreffe antérieurement.

²⁰ Salles G, Schuster SJ, de Vos S et col. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102(4):e156-e159.

²¹ Les principales causes d'arrêt de l'étude ont été la progression et le décès.

²² L'index FLIPI inclut 5 facteurs pronostiques identifiés ; FLIPI = somme (quand le facteur pronostique = 'Oui') ; Faible : 0-1 critère rempli ; intermédiaire : 2 critères remplis ; élevé : 3 ou plus remplis

Au total, 76 patients (77,6 %) étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement (comprenant 54 patients avaient présenté comme meilleure réponse une maladie stable ou une progression et 22 patients avaient rechuté pendant les 6 mois suivant la fin de leur dernière ligne de traitement).

Principaux résultats

Lors l'analyse intermédiaire préplanifiée (en date du 26 mai 2020), le critère d'évaluation principal, le taux de réponse complète (TRC) basé sur le comité de revue indépendant (CRI) a été de 65,4 % (34/52) (IC_{99,5%} : [45,1 ; 82,4]). Le résultat était statistiquement significatif avec un niveau *alpha* critique unilatéral de 0,0025 (p<0,0025 pour rejeter H₀ : TRC ≤ 15%). Le taux de réponse global par évaluation du CRI a été de 82,7 % (43/52) (IC_{95%} : [69,7 ; 91,8]).

L'analyse principale (en date du 28 septembre 2020), portant sur 94 patients suivis pendant au moins 6 mois ou arrêté l'étude de façon prématurée avant cette date, a confirmé le résultat de l'analyse intermédiaire. Le critère principal, le TRC selon le CRI a été de 66,0 % (62/94) (IC_{95%} : [55,5 ; 75,4]). Le taux de réponse global selon le CRI a été de 86,2 % (81/94) (IC_{95%} : [77,5 ; 92,4]). Les médianes de la survie sans progression et la durée de la réponse n'ont pas été atteintes.

Les résultats actualisés à plus long terme seront présentés dans cet avis, à savoir ceux de l'analyse en date du 29 mars 2021²³.

Critère de jugement principale : pourcentage de réponse complète évalué par un CRI – population d'efficacité (n=94)

A la date d'analyse du 29 mars 2021, avec une durée médiane (min-max) de suivi de 16,85 mois (10,3 - 25,7 mois), le pourcentage de RC a été de 69,1 % (IC_{95%} : [58,8 ; 78,3]).

Tableau 2. Meilleure réponse et pourcentage de réponse globale évaluée de façon centralisée par un CRI (population d'évaluation de l'efficacité)

	Population d'évaluation de l'efficacité (n=94)	IC95%
Meilleure réponse, n (%)		
- Réponse complète	65 (69,1)	[58,8 ; 78,3]
- Réponse partielle	16 (17,0)	
- Maladie stable	3 (3,2)	
- Maladie en progression	9 (9,6)	
- Non évaluable*	1 (1,1)	
Pourcentage de réponse globale (réponse complète ou partielle)	81 (86,2)	[77,5 ; 92,4]

* : 1 patient a reçu une dose de tisagenlecleucel inférieure à celle prévue, ce patient a reçu un nouveau traitement anti-cancéreux avant la fin du 3ème mois.

Critères de jugement secondaires sans ajustement de risque alpha, considérés comme exploratoires (n= 94) :

- Pourcentage de réponse globale : il a été de 86,2 % (IC_{95%} : [77,5 ; 92,4]) selon le CRI,
- Durée de la réponse chez les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle : la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte, la probabilité estimée de rester en réponse pendant 9 mois a été de 76,0 % (IC_{95%} : [64,6 ; 84,2])

²³ Des résultats actualisés à la date d'analyse du 2 août 2021 ont été fournis par le laboratoire mais aucun CSR n'était disponible à cette date d'analyse.

- Survie sans progression : la durée médiane de SSP a été de 18,4 mois (IC_{95%} : [12,3 ; NE]). Il y a eu 34 événements (progression de la maladie ou décès). La probabilité estimée d'une SSP a été de 67,0 % (IC_{95%} : [56,0 ; 75,8]) au 12^{ème} mois.
- Survie globale : la durée médiane de SG n'a pas été atteinte. Il y a eu 7 décès, la probabilité estimée de survie a été de 95,3 % (IC_{95%} : [88,0 ; 98,2]) au 12^{ème} mois et 91,6 % (IC_{95%} : [81,7 ; 96,2]) au 18^{ème} mois. A noter que 17 patients (soit 17,5 %) ont reçu au moins un traitement anti-néoplasique après la perfusion par tisagenlecleucel et deux patients (2,1 %) ont reçu une greffe allogénique de CSH.

Par ailleurs, dans la population des patients inclus dans l'essai (n=98), le TRC selon le CRI a été de 68,4 % (67/98) (IC_{95%} : [58,2 ; 77,4]). Le taux de réponse global selon le CRI était de 85,7 % (84/98) (IC_{95%} : [77,2 ; 92,0]). La durée médiane de SSP n'a pas été atteinte, il y a eu 35 événements (progression de la maladie ou décès) et la probabilité estimée d'une SSP a été de 71,6 % (IC_{95%} : [61,1 ; 79,7]) au 12^{ème} mois. La durée médiane de SG n'a pas été atteinte, il y a eu 7 décès et la probabilité estimée de survie a été de 96,7 % (IC_{95%} : [90,0 ; 98,9]) au 12^{ème} mois et de 91,4 % (IC_{95%} : [81,3 ; 96,2]) au 18^{ème} mois.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers des questionnaires SF-36, EQ-5D-3L et FACT-lym QoL. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires et absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur le score SF-36, EQ-5D-3L et FACT-lym QoL. Les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

Etude support A2101J^{24,25}

Il s'agit d'une étude de phase II monocentrique réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats Unis, non comparative qui a inclus des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B ou folliculaire sans alternative curative, présentant un pronostic sombre (survie estimée < 2 ans) et chez lesquels une réponse partielle ou une maladie stable avait été obtenue au cours du dernier traitement.

Cette étude a été décrite par la HAS dans le cadre de la demande d'inscription de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la liste des spécialités agréées aux collectivités 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 »²⁶.

Au total, 38 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 28 ont reçu le traitement par tisagenlecleucel à la dose médiane (min-max) de $5,00 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs ($1,79 \times 10^8$ – $5,00 \times 10^8$ cellules). Parmi eux, 15 étaient atteints d'un lymphome folliculaire et 14 ont reçu le traitement.

A 3 mois, 11 des 14 patients présentaient une réponse complète ou une réponse partielle soit un taux de réponse globale de 79 % (IC_{95%} : [49 ; 95]).

A 6 mois, 10 des 14 patients (71%, IC_{95%} : [42 ; 92]), présentaient une réponse complète.

²⁴ Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et col. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2017;377:2545-54.

²⁵ Chong EA, Ruella M, Schuster SJ. Five-years outcomes for refractory B-cell lymphomas with CAR T-cell therapy. N Engl J Med 2021;384:673-74.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KYMRIA du 12 décembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymria_idgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf

A 5 ans (suivi médian de 60,7 mois), parmi les patients atteints d'un lymphome folliculaire, 43 % (IC_{95%} : [18 ; 66]) des patients étaient sans progression de la maladie. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte et 60 % (IC_{95%} : [25 ; 83]) présentaient une réponse soutenue à 5 ans.

Les données à plus long terme de l'étude A2101J suggèrent un maintien d'une réponse durable.

Etude de Comparaison indirecte

En l'absence de donnée clinique comparative disponible actuellement dans le développement clinique de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), une comparaison indirecte préplanifiée a été réalisée entre les données de l'étude de phase II ELARA et cohorte rétrospective et non-interventionnelle ReCORD de patients traités en Europe (dont la France) et aux Etats-Unis.

Etude ReCORD-FL

Une étude de cohorte, non interventionnelle, rétrospective a été réalisée afin de fournir des données concernant la prise en charge standard des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé, l'étude ReCORD-FL (A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma).

Les données recueillies proviennent de 10 centres (France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Canada et Etats-Unis²⁷), parmi lesquels 7 centres avaient également participé à l'étude ELARA. Les données ont été recueillies jusqu'au 31 décembre 2020. Parmi les 187 patients de la cohorte ReCORD-FL, 78 patients (42%) étaient des patients français.

A la date du 31 décembre 2020, un total de 201 patients de la base ReCORD-FL avait été sélectionnés, parmi lesquels 187 ayant reçu au moins 3 lignes de traitement satisfaisaient les critères de sélection. Les 143 patients présentant des données complètes pour établir les scores de propension ont été retenus dans le cadre de la comparaison. Après application des scores de propension chez ces 143 patients, l'effectif de la cohorte ReCORD-FL correspondait à 99 patients (correspondant à la somme des poids appliqués).

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

L'objectif de cette comparaison indirecte d'estimer l'efficacité relative du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuels en termes de pourcentage de réponse globale, de réponse complète, de survie globale, de survie sans traitement ultérieur et de survie sans progression.

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant un score de propension. Les estimations ponctuelles des scores de propension ont été basées sur une régression logistique ajustant les covariables dont méthode de la sélection n'était pas précisée.

La construction du score de propension a été basée sur la méthode de *standardized mortality ratio weighting* (SMRW). Les critères de jugement d'intérêt ont été le taux de réponse complète, le taux de réponse globale, la survie globale, le délai jusqu'au nouveau traitement et la survie sans progression. A noter que dans l'essai ELARA, le taux de réponse complète (critère de jugement principal) a été évalué par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères de Lugano de 2014. Pour l'étude ReCORD, le taux de réponse complète a été défini comme la proportion de patients ayant une

²⁷ France : Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, Allemagne : Klinikum der Universität München, Munich, Universitätsklinikum Köln-AöR, Cologne, Espagne : University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Royaume-Uni : King's College Hospital, London, Canada : Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Etats-Unis : University of Chicago, IL, University of Pennsylvania, PA, Mayo Clinic, MN et University of Iowa, IA

meilleure réponse globale de RC documentée par le médecin²⁸. De plus, les événements pris en compte pour la SSP sont les progressions dans le groupe ELARA et l'instauration d'un traitement ultérieur pour le groupe ReCORD.

Il convient de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte :

- la différence entre la période d'analyse de ELARA [2018 – 2020] et ReCORD-FL [~2000 – 2020] ne permettant pas de garantir que les patients aient reçu une prise en charge identique et entraînant un risque de biais de mesure ;
- les possibles biais de sélection en faveur de l'étude ELARA avec d'une part un possible biais d'immortalité introduit par la sélection des seuls malades après leucaphérèse et infusés dans l'étude ELARA, et un biais de réponse lié à la sélection des seuls cas complets de l'étude ReCORD-FL (en excluant 24 % des sujets avec données manquantes) ;
- l'hétérogénéité de la mesure du critère de taux de réponse complète ainsi que du taux de réponse objective entre l'étude ELARA et l'étude ReCORD-FL ;
- l'absence des dates de progression pour de nombreux patients de l'étude ReCORD-FL rendant les résultats difficilement interprétables ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de confusion résiduelle, compte tenu :
 - de l'absence d'explication quant à la méthode utilisée pour sélectionner les variables d'ajustement
 - et surtout de la non utilisation de facteurs pronostiques importants (le score FLIPI, le pourcentage de patients réfractaires à leur précédente ligne de traitement, volume tumoral métabolique total...) ; aucune stratégie analytique n'est en mesure de surmonter les facteurs de confusion résiduels si des variables importantes ne sont pas pris en compte dans la pondération par score de propension.

Bien que la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement satisfaisant et la comparabilité des caractéristiques des patients après pondération par score de propension est également satisfaisante, **compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés.**

4.5.2.2 Tolérance

Etude de phase II non comparative : ELARA

Les données de tolérance sont issues de l'étude ELARA chez les patients ayant reçu un traitement par tisagenlecleucel (n=97) avec une durée médiane (min-max) de suivi post-infusion de 16,59 mois (10,3-25,7 mois).

Au moment de l'analyse du 29 mars 2021, 99,0 % ont eu un événement indésirable (EI) et 78,4 % ont eu un événement indésirable de grade ≥ 3 .

Les EI les plus fréquents ont été des syndromes de relargage des cytokines (SRC) (49,5 %), des neutropénies (42,3 %), des anémies (25,8 %), des céphalées (24,7 %), des diarrhées (21,6 %) et des diminutions du nombre de globules blancs (21,6 %).

Au moins un EI de grade ≥ 3 a été observé chez 78,4 % des patients, les plus fréquents étaient des neutropénies (42,3 %), des diminutions du nombre de neutrophiles (17,5 %), des diminutions du

²⁸ Comme il s'agit d'une étude rétrospective, aucun critère prédéterminé (par exemple, Lugano) pour l'évaluation de la réponse n'a été imposé aux cliniciens. Il y avait un risque de biais de mesure puisque la réponse des patients inclus dans ELARA sont évalués selon la classification de Lugano 2014. La réponse des patients de la cohorte ReCORD ayant été traités avant 2014 n'a pu être évaluée avec cette classification. Une analyse de sensibilité comprenant uniquement les patients ReCORD dont la ligne de traitement est postérieure à 2014 a donc été considérée.

nombre des globules blancs (17,5 %), des anémies (16,5 %), des neutropénies fébriles (12,4 %) et des thrombopénies (11,3 %).

Un EI grave a été observé chez 43,3 % des patients, les plus fréquents des syndromes de relargage des cytokines (19,6 %), des pneumonies (8,2 %) et des neutropénies fébriles (6,2 %).

Sept patients sont décédés au cours de l'étude, 5 sont survenus en raison de la progression du lymphome folliculaire. De plus, 1 patient est décédé en raison d'un second épisode de SRC ayant débuté 1 an après la perfusion de tisagenlecleucel et 1 patient est décédé suite à une euthanasie choisie en raison de l'aggravation des symptômes neurologiques progressifs due à une possible leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Événements indésirables d'un intérêt particulier (population d'analyse de la sécurité, n=97)

	Pendant la totalité du suivi (n=97)
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI d'un intérêt particulier	93 (95,9)
- Dont grade ≥ 3	75 (77,3)
Syndrome de relargage des cytokines	48* (49,5)
- Dont grade ≥ 3	1 (1,0)
Cytopénies	76 (78,4)
- Dont grade ≥ 3	72 (74,2)
Infections	48 (49,5)
- Dont grade ≥ 3	15 (15,5)
Déplétion prolongée en cellules B normales/ agammaglobulinémie	16 (16,5)
- Dont grade ≥ 3	1 (1,0)
Événement neurologique sévère	11 (11,3)
- Dont grade ≥ 3	3 (3,1)
Syndrome de lyse tumorale	2 (2,1)
- Dont grade ≥ 3	2 (2,1)

* Chez un patient, le syndrome de relargage des cytokines a été observé 207 jours après la perfusion du tisagenlecleucel et était lié à un nouveau traitement ultérieur en cours de développement.

Les EI rapportés dans l'étude ELARA ont été similaires à ceux observés chez des patients adultes atteints d'autres LNH (LAL-B et LDGCB).

4.5.3 Plan de développement

Mise à part les études de phase II non comparatives (A2101J et ELARA), aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement dans cette indication.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- du besoin non couvert dans l'indication de l'autorisation de l'accès précoce uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;

- de l’apport présumé de KYMRIAHA en termes d’efficacité avec des résultats issus d’une étude de phase II non comparative,
- du plan de développement adapté,
- de l’absence d’inconvenue importante relative à la tolérance.

Et malgré :

- le possible biais d’immortalité lié à l’inclusion des patients ayant eu uniquement une leucaphérèse dans l’étude,
- le manque de données permettant de quantifier l’effet propre du traitement (absence comparaison avec un éventuel traitement alternatif),
- l’absence de phase III comparative de prévue dans le plan de développement.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d’efficacité, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées
- ☒ Le médicament dispose d’un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d’un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l’avis d’une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Au regard des critères satisfaits, KYMRIAHA (tisagenlecleucel) est susceptible d’être innovant uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l’avis d’une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

5. Conclusions de la Commission

Considérant l’ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En France, l’incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l’homme, la survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^{ème} ligne, à 8,8 ans en 3^{ème} ligne et à 5,3 ans en 4^{ème} ligne. La maladie est invalidante et impacte la qualité de vie des patients.
- Il n’existe pas de traitement approprié dans l’indication considérée, lorsque toutes les options thérapeutiques existantes ont été épuisées.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu’il n’existe pas de traitement approprié lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l’avis d’une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

- Lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est susceptible d'être innovant au regard de son apport substantiel en termes d'efficacité présumée avec des résultats issus d'une étude de phase II non comparative. Le plan de développement est adapté. Le besoin est par ailleurs non couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 12/05/2022 Date d'examen et d'adoption : 15/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite), ENSEMBLE LEUCÉMIE LYMPHOMES ESPOIR (ELLYE)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸, dispersion pour perfusion Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 578 1 9) Code UCD : 3400955057819
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 29/04/2022
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classification ATC

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs

L01 : Antinéoplasiques

L01X : Autres antinéoplasiques

L01XX : Autres antinéoplasiques

L01XX71 : tisagenlecleucel