

SYNTHÈSE

tisagenlecleucel

**KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸
cellules,****dispersion pour perfusion****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022**

→ Lymphome

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans 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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la 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 B^{Erreur ! Signet non défini.}.

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.

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 nationales **Erreur ! Signet non défini.** et internationales **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**⁹, 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 rituximab **Erreur ! Signet non défini.** 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'obinutuzumab **Erreur ! Signet non défini.**

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 disponibles **à partir de la deuxième ligne** sont :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine) **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.**
- 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 rituximab **Erreur ! Signet non défini.**

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idécalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire) **Erreur ! Signet non défini.**

A partir de la **4^{ème} ligne**, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication, peut être proposée **Erreur ! Signet non défini.**

Place du médicament

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome folliculaire 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) ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de KYMRIAH (tisagenlecleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de 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 KYMRIAH (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 (81,4 % des patients de l'étude pivot ELARA) 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 19 mai 2021. 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'utilisateurs.

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 de ce dossier trouvent des réponses lors sa réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre demandé afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.