

Décision n°2023.0254/DC/SEM du 6 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KYMRIA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 juillet 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0208 du 23 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS reçue le 23 mars 2023 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 25 mars et 6 avril 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 17 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 21 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 23 juin 2022 à la spécialité KYMRIA du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS 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) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 6 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****tisagenlecleucel****KYMRIAH, 2×10^6 – 6×10^8
cellules,****dispersion pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023**

- ➔ Lymphome
- ➔ Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans l'indication suivante : « Kymriah 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 ;**

uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
3.3	Plan de Gestion des Risques (PGR)	9
3.4	Données issues des PSUR	10
4.	Discussion	11
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	11
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	11
5.2	Absence de traitement approprié	11
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	11
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	12

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	KYMRIAH 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸, dispersion pour perfusion Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 578 1 9) Code UCD : 3400955057819
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès post-AMM par le collège de la HAS le 23/06/2022 ¹ 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) » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Code ORPHA : 545
AMM	Le médicament KYMRIAH (tisagenlecleucel) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication le 28 juin 2021 : « Kymriah est indiqué pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus. » En date du 7 décembre 2022 ² , la CT a rendu un avis favorable au remboursement dans l'indication suivante : 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), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V dans la prise en charge 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.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement KYMRIAH (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé qualifié

¹HAS. Décision n°2022.0208/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la HAS portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KYMRIAH.

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de KYMRIAH du 7 décembre 2022.

Posologie dans l'indication évaluée	« cf. RCP »
Classe pharmacothérapeutique	CAR T (anti-CD19)
Informations au niveau international	KYMRIAH (tisagenlecleucel) a obtenu une AMM en Europe le 28 juin 2021 : « Kymriah est indiqué pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus. » L'indication de l'AMM octroyée est plus large à celle de l'autorisation d'accès précoce post-AMM. KYMRIAH (tisagenlecleucel) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 27/05/2022 dans la même indication avec une mention supplémentaire : « Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and duration of response [see Clinical Studies (14.3)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s). »
Autre(s) indication(s) de l'AMM	KYMRIAH (tisagenlecleucel) a obtenu une AMM en Europe le 23 août 2018 chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B et les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 21 juin 2023. Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

***Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

2. Environnement médical

Depuis la décision de la HAS en date du 23 juin 2022³, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité KYMRIAH (tisagenlecleucel) est indiquée en accès précoce, a uniquement été modifiée par l'octroi d'un avis favorable au remboursement d'un comparateur (cf. ci-dessous).

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 21 juin 2022 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique ». La Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement (SMR important) dans l'indication d'AMM. La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée (ZUMA-22), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints

³ HAS. Décision n°2022.0208/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la HAS portant autorisation d'accès précoce de la spécialité [KYMRIAH](#).

de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique⁴.

Par ailleurs, le 7 décembre 2022⁵, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement de KYMRIA (tisagenlecleucel) (SMR important) 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 et un SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM. La Commission a considéré qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIA (tisagenlecleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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.

Depuis la décision de la HAS en date du 23 juin 2022, aucun nouveau comparateur cliniquement pertinent n'a été identifié.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Les nouvelles données cliniques transmises par le laboratoire reposent sur une analyse actualisée à 24 mois (Analyse du 29 mars 2022) de l'étude ELARA déjà soumises à la Commission lors de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication dans le traitement du lymphome folliculaire avis du 7 décembre 2022).

Pour rappel : « Lors de l'analyse principale portant sur 94 patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (EAS) correspondant à l'ensemble patients ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel et dont la maladie était mesurable à l'inclusion et était utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal, une réponse complète avait été observée chez 66,0 % (N=62/94) des patients (IC_{95%} : [55,5 ; 75,4]).

A la date d'analyse du 29 mars 2022 (analyse exploratoire), avec une durée médiane (min-max) de suivi de 28,9 mois (22,2 – 37,7 mois), le pourcentage de RC (critère de jugement principal) a été de 68,1 % (IC_{95%} : [58,8 ; 78,3]) ».

Ces résultats actualisés à 24 mois ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions (décision de la HAS du 23/06/2022).

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Depuis avril 2022, tous les patients inclus dans l'ATUc/ AAP sont aussi inclus dans le registre national DESCAR-T géré par l'Organisation de recherche académique sur le lymphome (LYSARC), pour le suivi à court et à long terme. Les données des patients inclus préalablement à la mise en place du registre ont été recueillies de façon rétrospective depuis le début de l'ATUc.

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD et du registre sur la période de l'AAP du 16/05/2022 au 18/11/2022 et également en période cumulée du 22/10/2021 au 18/11/2022.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de [YESCARTA](#) du 18 janvier 2023.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence de [KYMRIA](#) du 7 décembre 2022.

Au total, une demande d'accès au traitement (DAT) a été déposée et acceptée pour 30 patients sur la période (entre le 15 mai 2022 et le 18 novembre 2022) et 88 depuis le début de l'ATUc (62 patients en ATUc et 26 en AAP).

Parmi les 88 patients inclus, 76 sont considérés comme exposés au traitement⁶. Chez 76 patients traités, des données concernant l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) ont été collectées pour 63 patients (82,9 %) et des données de suivi ont été collectées pour 57 patients (75 %).

La durée médiane (min-max) du suivi depuis l'inclusion du patient dans le cadre de l'ATUc/ AAP est de 7,4 mois (1 – 13 mois). Le suivi médian (min-max) depuis l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est de 5,8 mois (0 - 12 mois).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Au cours de la période analysée, les caractéristiques des 88 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes :

Sur les 88 patients inclus depuis le début de l'ATUc, 57 sont des hommes (65 %) et l'âge médian (min-max) des était de 62,9 ans (34 – 82 ans). Sur les 31 patients inclus pendant la période couverte de l'accès précoce, 23 sont des hommes (74 %) et l'âge médian (min-max) était de 65,1 ans (44- 82 ans).

Quant à l'histoire de la maladie, tous les patients inclus ont reçu un diagnostic de lymphome folliculaire (FL), un délai médian (min-max) entre le moment du premier diagnostic de FL et la demande d'accès au traitement a été de 7,4 ans (1,3 - 22,4 ans) pendant la période couverte de l'accès précoce. Depuis le début de l'ATUc, la demande d'accès au traitement a été faite dans un délai médian (min-max) de 7,4 ans (0,4 - 26,2 ans) après le premier diagnostic de FL.

Au moment de la demande d'accès au traitement, la majorité des patients de l'ATUc (100 % sur la période de l'AAP et 96,8 % au total) était en situation de rechute de leur FL⁷. Parmi les patients de l'AAP, 9 (37,5 %) étaient en situation de rechute après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et 15 (57,7 %) étaient en situation de rechute pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement d'entretien.

Dans la majorité des cas, les patients ont eu entre 2 et 3 rechutes (82 % sur la période de l'AAP et 72 % au total). Un maximum de 8 rechutes a été rapporté pour un patient.

La plupart des patients (81 % sur la période de l'AAP et 76 % au total) sont réfractaire aux traitements antérieurs et 23 % (observés sur la période et cumulativement) sont en situation de maladie réfractaire primaire.

Aucun patient n'a présenté de lymphome avec une localisation active au niveau du système nerveux central.

Tous les patients avaient un ECOG de 0, 1 ou 2 :

- ECOG 0 : 11 patients (58 %) sur la période AAP et 23 (48 %) au total.
- ECOG 1 : 7 patients (37 %) sur la période AAP et 22 (46 %) au total.
- ECOG 2 : 1 patient (5 %) sur la période AAP et 3 (6 %) au total.

Les prescripteurs (n=41) étaient des spécialistes en hématologie. Les prescripteurs exerçaient majoritairement en Ile-de-France (n=10), Occitanie (n=8) et Auvergne Rhône-Alpes (n=7).

⁶ 8 patients dont le traitement par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) était prévu après le 18 novembre 2022 et 4 patients pour qui l'injection a finalement été annulée.

⁷ A noter que chez les patients de l'ATUc, aucun n'était en situation de rechute après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cette variable ne figurait pas sur le formulaire de demande d'accès au traitement des patients de l'ATUc.

Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 38 patients qui ont reçu une perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) au cours de la période de l'AAP, 23 patients (70 %) avaient reçu une chimiothérapie en attente de la perfusion du CAR T. Parmi les 76 patients exposés depuis le début de l'ATUc, 43 patients (62 %) ont reçu un traitement de transition avant la perfusion du CAR T. Suite à cette chimiothérapie, 17 patients ont progressé, 7 patients étaient en maladie stable, 12 patients étaient en réponse partielle et 6 patients étaient en réponse complète.

Selon les données disponibles, tous les patients ont reçu une chimiothérapie de déplétion lymphatique, après un délai médian de 36 jours (28 – 233 jours⁸) après la leucaphérèse.

Chez tous les patients exposés (n=76), le délai médian (min-max) entre la leucaphérèse et la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été de 41 jours (33 – 239 jours), avec un délai médian de 9 jours (1 – 170 jours) entre l'administration du traitement à l'hôpital et la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Suite à l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 8 patients ont reçu des immunoglobulines et 7 patients ont reçu un traitement antinéoplasique.

Données d'efficacité

Parmi les 76 ont été exposés au traitement et des données concernant l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et **des données de suivi ont été collectées pour 57 patients (75 %)**.

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient celles du registre DESCAR-T.

Parmi les 57 patients exposés avec des données de suivi :

- 55 patients (96%) ont eu au moins une réponse hématologique (selon les critères de Lugano 2014) après l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

Au cours du suivi, parmi les 56 patients pour lesquels le meilleur taux de réponse objective a été évalué, la meilleure réponse était composée de :

- 46 réponses complètes (82%),
- 9 réponses partielles (16%),
- 1 patient était en maladie stable (2%).

Les délais de réponse ainsi que le taux de réponse objective (ORR) et le taux de contrôle de la maladie (DCR) sont présentés ci-dessous :

Tableau 1 : Les délais de réponse ainsi que le taux de réponse objective (ORR) et le taux de contrôle de la maladie (DCR) (n=57)

Critères cliniques		Résultats
ORR (Taux de réponse objective) [IC95%] au cours du suivi		55 (96%) [91,7;100]
Délai entre l'injection et la première réponse (jours) (N=55)	Moyenne ± ET	30,4 ± 3,0
	Médiane (Min - Max)	30 (23 - 38)
DCR (Taux de contrôle de la maladie) [IC95%] au cours du suivi		56 (98%) [94,8;100]
ORR (Taux de réponse objective) [IC95%]	Mois 1 (N=57)	54 (95%) [88,9;100]
	Mois 3 (N=48)	39 (81%) [70,2;92,3]
	Mois 6 (N=25)	19 (76%) [59,3;92,7]
	Mois 1 (N=57)	55 (96%) [91,7;100]

⁸ Pour un patient, la date de leucaphérèse est le 21/12/2021, la date de livraison de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) le 28/02/2022 et la date de début de la chimiothérapie lymphodéplétive le 11/08/2022.

DCR (Taux de contrôle de la maladie) [IC95%]	Mois 3 (N=48)	41 (85%) [75,4;95,4]
	Mois 6 (N=25)	19 (76%) [59,3;92,7]

Neuf progressions et un décès (faisant suite à une progression non traitée) ont été rapportés après l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

- Le taux de survie sans progression à 3 mois était de 92,0% [79,9; 96,9], avec 37 patients toujours à risque de présenter l'événement (progression ou décès).
- Le taux de survie globale à 3 mois était de 98,2% [88,2; 99,8], avec 39 patients toujours à risque de présenter l'événement (décès).

Des tests ont été effectués après l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) pour détecter la persistance du CAR-T. Des cellules ont été détectées pour la majorité des tests effectués avec :

- 95% au mois 1, avec un pourcentage médian de 0,2% (0 -7%) de cellules portant le transgène,
- 81% au mois 3, avec un pourcentage médian de 0% (0- 3%) de cellules portant le transgène,
- 93% au mois 6, avec 0 % de cellules portant le transgène.

Le statut ECOG collecté à chaque suivi était le suivant :

ECOG	Mois 1 (N=48)	Mois 3 (N=44)	Mois 6 (N=23)
0	23 (48%)	24 (55%)	14 (61%)
1	20 (42%)	19 (43%)	8 (35%)
2	5 (10%)	1 (2%)	1 (4%)

Compte tenu de la proportion importante de données manquantes (>20%), des risques d'imprécision et de biais liés à cette situation, aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'efficacité sur les données actuelles du PUT-RD.

Profil de tolérance

L'analyse porte uniquement sur les effets indésirables (EI) suspectés d'être liés à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) selon le rapporteur.

Les cas sont issus à partir des données d'EudraVigilance sont également pris en considération pour l'analyse. Ces événements sont considérés par défaut comme liés au traitement.

Données de tolérance au cours de la période de l'AAP du 16/05/2022 au 18/11/2022

Pour rappel au cours de la période de l'AAP, 38 ont été exposés au traitement.

Les 3 EIs ont été rapportés, un syndrome de relargage des cytokines (SRC), une progression néoplasme malin et lymphome folliculaire⁹ sont considérés comme attendus selon le CDS (Core Data Sheet).

Sur la période de l'AAP, aucun EI d'évolution fatale n'a été rapporté et aucun signal de tolérance n'a été identifié. Aucun cas d'exposition pendant la grossesse, ni de situation spéciale, n'a par ailleurs été rapporté.

Données de tolérance en cumulée du 22/10/2021 au 18/11/2022.

Pour rappel au cours de la période cumulée, 76 ont été exposés au traitement.

⁹ La progression du lymphome folliculaire et celle du néoplasme malin correspondent au même événement chez un même patient : la progression du lymphome folliculaire initial.

Depuis le début de l'ATUc/AAP, 14 cas graves, concernant 14 patients (18,4% des patients exposés) ont été rapportés. Pour ces 14 cas, un total de 20 EI (dont 19 EI graves) a été rapporté.

Parmi ces 20 EIs, l'évènement le plus fréquemment rapporté a été le SRC (19,7% (15/76) des patients exposés).

- Parmi les 15 SRC, 2 ont été considérés comme graves par le déclarant, 4 comme non graves et 9 ont une gravité inconnue (la gravité n'a pas été signalée par le déclarant).
- Parmi les 15 SRC, 5 patients se sont rétablis du SRC, le résultat a été rapporté comme étant en amélioration pour 1 patient et comme étant inchangé pour 1 patient. Le résultat n'a pas été communiqué pour 8 patients.
- La durée moyenne des SRC a été rapportée pour 5 patients. La durée moyenne a été de 3,8 jours et le SRC est apparu en moyenne 3,3 jours après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Parmi ces 20 EIs, 2 EIs ont été jugés comme inattendus selon le CDS : un dysfonctionnement du nœud sinusal et un trouble du système nerveux.

Aucun EI d'évolution fatale n'a été rapporté et aucun signal de sécurité n'a été identifié.

Données de tolérance issue du registre DESCAR-T – analyse du 18/11/2022

Selon l'analyse issue du registre DESCAR-T portant sur 61 patients :

- 42 patients (68,9%) ont eu une toxicité spécifique au CAR T,
 - 40 patients (65,6%) ont eu un SRC (la quasi-totalité était des SRC de grade 1 à 2)
 - 9 patients (14,8%) ont eu une neurotoxicité
 - et aucun syndrome d'activation macrophagique n'a été rapporté.
- 33 patients (54,1%) ont eu une toxicité hématologique
- 14 patients (23,0%) ont eu une infection de grade 3,4 ou 5
- 36 patients (59,0%) ont eu une hypogammaglobulinémie
- Un patient est décédé suite à une progression.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

3.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Une activité de pharmacovigilance de routine est initiée pour l'ensemble des risques importants identifiés ou potentiels et des informations manquantes.

Risques importants identifiés	Syndrome de relargage des cytokines Evénements neurologiques sévères Infections Syndrome de lyse tumorale Déplétion prolongée en cellules B normales/ agammaglobulinémie Affections hématologiques incluant les cytopénies
Risques importants potentiels	Cédème cérébral Production de lentivirus compétents pour la réplication Tumeur secondaire (incluant l'oligo/monoclonalité due au site d'insertion du vecteur) Nouvelle occurrence ou exacerbation d'affection auto-immune Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte Transmission d'agents infectieux

	Diminution de la viabilité des cellules due à une manipulation inappropriée du produit
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les patients infectés par le VHB, le VHC et le VIH Utilisation chez les patients avec un envahissement méningé actif Tolérance à long terme Immunogénicité

3.4 Données issues des PSUR

Pour ce rapport, le PSUR le plus récent est le PSUR 7, qui couvre la période du 13 août 2021 au 12 août 2022.

Exposition dans le cadre des études cliniques

A la date de clôture de ce dernier PSUR, pendant l'ensemble du programme de développement, 1 163 patients ont été exposés au tisagenlecleucel, 434 dans le cadre d'études cliniques terminés et 729 dans le cadre d'études cliniques en cours.

L'exposition internationale cumulée à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été estimée à partir des notifications d'envoi de produits des centres de production de ce médicament. La période utilisée pour le calcul de l'exposition cumulée s'étend depuis la date de mise sur le marché (le 30 août 2017) jusqu'au 12 août 2022. L'exposition internationale cumulée post-commercialisation est estimée à 6 303 patients, incluant 1 927 patients atteints de LAL à cellules B, 4 302 patients atteints de LDGCB et 74 patients atteints de lymphome folliculaire (LF). A noter que parmi ces patients, 2 534 ont été exposés à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans l'Union Européenne, la Suisse et au Royaume-Uni.

Tableau 2 : Exposition internationale après la mise sur le marché, rapportée pendant la période couverte par le dernier PSUR et cumul depuis commercialisation

	Dernier PSUR Du 13 août 2021 au 12 août 2022	Cumul jusqu'au 12 août 2022
Total	1979	6303
Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B	516	1927
Lymphome diffus à grandes cellules B	1389	4302
Lymphome folliculaire	74	74

Données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation

Au 12 août 2022, un total de 10 074 EI a été rapporté depuis la mise sur le marché de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), dont 8 555 graves et 1 519 EI non graves.

Parmi les EI graves, 6 243 sont issus de la notification spontanée (incluant les cas provenant de la littérature et des autorités de santé) et 2 312 de la notification sollicitée (études post-marketing et registres) (Tableau 3).

Tableau 3 : événements indésirables rapportés pendant la période du dernier PSUR et cumul depuis commercialisation

	Dernier PSUR Du 13 août 2021 au 12 août 2022		Cumul jusqu'au 12 août 2022	
	Graves	Non graves	Graves	Non graves
EI spontanés (dont littérature et autorités de santé)	1454	342	6243	1519

Les EI les plus fréquemment rapportés (>5% du total des EI) étaient les suivants : syndrome de relargage des cytokines (12,56%) et fièvre (7,70%).

Les systèmes de classes d'organes (SOC) les plus fréquemment concernés (rapportant plus de >10% du total des EI) étaient les suivants (par ordre décroissant) :

- Affections du système immunitaire : 14,86%, essentiellement représentés par les syndromes de relargage des cytokines et les hypogammaglobulinémies ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 14,85%, dont fièvre ;
- Investigations : 13,36%, dont diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes ;
- Affections du système nerveux : 11,11%, dont syndrome de neurotoxicité lié aux cellules immunitaires effectrices et neurotoxicité ;
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : 10,75%, dont progression de la tumeur maligne.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 23/06/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 23/06/2022).

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

5.2 Absence de traitement approprié

Depuis la décision de la HAS en date du 23/06/2022 la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu eu de modifier sa précédente conclusion. En effet, l'accessibilité est restreinte pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), compte tenu de la disponibilité limitée des slots de production.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ Depuis la décision de la HAS en date du 23/06/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Depuis la décision de la HAS en date du 23/06/2022, le laboratoire a fourni les nouvelles données cliniques mentionnées au chapitre 3.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans l'indication « Kymriah 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 ;

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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.