



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

► Quel progrès ?

Maintien d'un progrès thérapeutique par rapport dans la prise en charge LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe, ou après la deuxième rechute ou plus chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En première ligne de traitement de la LAL B, la stratégie thérapeutique repose sur :

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie intensive à base de vincristine, corticostéroïdes, anthracyclines et asparaginase, son objectif est obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle $\leq 5\%$) et si possible une maladie résiduelle (MRD) indétectable ($< 10^{-4}$) ;
- une phase de consolidation après l'obtention d'une rémission complète d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction (mercaptopurine, thioguanine, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide ou cytarabine)

- une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses généralement à base de methotrexate et mercaptopurine par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome Philadelphie.

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale (par methotrexate généralement) est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associé à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition. Le pronostic après une première ligne de traitement tient compte des caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques...), de l'âge et de la sensibilité aux traitements notamment appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après une première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisée chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%), les 5 à 10% restant correspondant aux patients décédés en raison des effets indésirables liés aux chimiothérapies ou aux patients réfractaires d'emblée (ou réfractaire primaire). Le pronostic de ces derniers est généralement défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1ère ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'est pas standardisé mais peut inclure :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
- l'inotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- le blinatumomab, chez les adultes (18-25 ans) en cas de LAL B Philadelphie négative en rechute ou réfractaire (cf. avis du 25/10/2019) et chez les moins de 18 ans ayant une LAL B Philadelphie négatif, exprimant le CD19, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf. avis du 08/01/2020).
- des soins de support à visée palliative.

Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de première rechute en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes en cours de traitement) 11 12 13. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)14 et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1ère rechute, une deuxième greffe peut être discutée.

Place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique :

KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 1ère intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2ème rechute. D'après les critères d'inclusions des essais cliniques, cette indication correspond aux patients :

- en 2ème rechute médullaire ou plus,
- ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel,
- ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie,
- ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,
- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+,

- ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GCSH ou de refus de la GCSH par le patient.

En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIA, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

Il persiste des inconnues ou des incertitudes :

Faute de donnée comparative, la place de KYMRIA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude supportive ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie. Dans l'avis du 09/01/2020 relatif à l'extension d'indication pédiatrique de BLINCYTO (blinatumomab), la Commission a considéré qu'en l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégiée.

Dans les études cliniques, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue. Les données d'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic restent limitées, ces patients ayant été exclus des essais cliniques.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,
- KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- et que 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 KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

Motif de l'examen	Réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 12 décembre 2018.
Indication concernée	Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ¹ .
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - des données d'efficacité actualisées des études cliniques ELIANA et ENSIGN qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de pourcentage de rémissions complètes (60 à 67% de la population ITT maintenues chez au moins un tiers des patients après un suivi médian de plus de 3 ans) et de survie globale (médiane de 29,9 mois chez les patients traités dans ENSIGN et toujours non atteinte dans ELIANA), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital à court terme pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une guérison, - de l'actualisation des résultats des comparaisons indirectes qui, malgré leurs limites, suggèrent un bénéfice de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport aux traitements standards, - du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme, - mais des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier : - o la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste, - o de l'efficacité en vie réelle au regard de l'immaturité des données du registre DESCAR-T (18 patients traités, 6 centres activés, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats des études cliniques, - o le maintien de l'efficacité clinique à moyen et long terme, notamment sur l'obtention de guérisons pour les patients en rémission durable, - o et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, KYMRIA (tisagenlecleucel) apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
ISP	KYMRIA (tisagenlecleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Place dans la stratégie thérapeutique	KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 1ère intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2ème rechute. D'après les critères d'inclusions des essais cliniques, cette indication correspond aux patients : - en 2ème rechute médullaire ou plus, - ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel, - ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie, - ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute, - ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+, - ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH,

¹ Cette indication correspond à l'indication de l'AMM et au périmètre précédemment retenu par la Commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR important, avis du 12 décembre 2018).

	d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GSCH par le patient. En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIA, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Faute de donnée comparative robuste, la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à ses alternatives thérapeutiques, et en particulier le blinatumomab (BLINCYTO) n'est pas connue. Néanmoins, prenant en compte les résultats des comparaisons indirectes ajustées et dans la mesure où des rémissions durables sont observées avec KYMRIA (tisagenlecleucel), chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégié. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients prétraités par BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas établie. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude de support ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion). Il persiste des inconnues ou des incertitudes quant à l'expression tumorale du CD19 qui, dans les essais cliniques, devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue. Les données d'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic restent limitées, ces patients ayant été exclus des essais cliniques. Enfin, la Commission rappelle également que : - compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale, - KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T, - et que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.
Population cible	La population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans cette indication est au maximum de 50 patients par an.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers. ► Demandes de données

Malgré sa demande initiale, la Commission constate que les données en vie réelle recueillies sont encore insuffisantes pour lever les incertitudes. La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats des études PASS et PAES, et de toute nouvelle donnée disponible, qui devront lui être soumis annuellement. Elle réévaluera KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

La Commission précise qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR. Concernant le contenu exact des poches, les données déposées ne permettant pas de conclure de façon robuste sur le lien possible entre la composition de KYMRIA (tisagenlecleucel) et l'efficacité ou la tolérance de ce médicament. La Commission souhaiterait donc que ces données, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherches et de stratégie thérapeutique, soient collectées en pratique courante.

► **Autres demandes**

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.

DISCUSSION GENERALE SUR LA REEVALUATION DE KYMRIA[®] (TISAGENLECLEUCEL) DANS LE TRAITEMENT DE LA LAL A CELLULES B

La première évaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par la Commission de la Transparence (CT) dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, a eu lieu en décembre 2018.

Lors de de cette première évaluation, basée principalement sur les résultats de l'étude pivot de phase II non comparative ELIANA et de l'étude support non comparative ENSIGN, la CT avait conclu à des taux de réponse jamais obtenus dans des situations cliniques engageant le pronostic vital à court terme et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et non satisfaisantes. Elle avait néanmoins souligné plusieurs réserves notamment :

- les différences en termes de réponse dans la population ITT^m (population réellement traitée) par rapport à la population ITT (population éligible) qui reste la population la plus pertinente pour l'évaluation de l'efficacité de ces médicaments,
- l'impossibilité de quantifier avec certitude l'apport de ce médicament en l'absence de comparaison directe à la prise en charge usuelle,
- l'absence de donnée sur l'impact du délai de traitement des CAR-T chez des patients dont le pronostic vital est engagé à court terme,
- la nécessité de disposer d'un recul plus long,
- l'absence de donnée sur les facteurs prédictifs d'efficacité et de tolérance,
- l'absence d'information sur le contenu de la poche et la persistance du CAR susceptible d'impacter l'efficacité et/ou la tolérance,
- ainsi que le profil de tolérance préoccupant à court terme et la tolérance inconnue à long terme.

La Commission avait rendu un avis favorable au remboursement et reconnu le progrès thérapeutique apporté par ce médicament. Dans l'optique de réévaluer ces médicaments, de confirmer, en condition réelle d'utilisation, les résultats obtenus, et d'obtenir des données robustes sur la survie à moyen terme, la Commission avait demandé des données complémentaires et la mise en place d'un registre exhaustif commun aux médicaments CAR-T.

La réévaluation par la Commission de ce médicament intervient 2 ans après son avis initial et s'appuie sur l'actualisation des résultats des études cliniques, sur des comparaisons indirectes ainsi que des données en vie réelle incluant les résultats préliminaires du registre français DESCAR-T mis en place à la demande de la CT. L'ensemble des données observationnelles, malgré leur précocité, sont concordantes avec les résultats initiaux et de suivi des études pivots.

La Commission constate néanmoins que les données françaises recueillies ne sont pas à la hauteur de ses espérances. Le registre DESCAR-T souffre en effet d'une grande immaturité à ce stade (seulement 6 centres activés, peu de patients inclus au regard des patients traités en pratique, suivi très court [9,6 mois] et nombreuses données manquantes/non monitorées) ce qui ne permet pas à ce stade de confirmer les résultats suggérés dans les études pivots ni de lever les incertitudes de la Commission.

Les données actualisées des études cliniques, qui sont les plus robustes à ce stade avec des suivis médians de plus de 3 ans, confirment les taux de rémission complète obtenues sur la population ITT (de l'ordre de 67 % à 3 mois dans ELIANA et de 60 % à 6 mois dans ENSIGN) ainsi que des réponses prolongées (au moins 24% des patients de ELIANA et 17% des patients de ENSIGN étaient toujours en rémission avec une médiane de survie sans événements de 23,7 mois [9,2 ; NE] dans ELIANA et de 15,6 mois [6,4 ; NE] dans ENSIGN). En termes de survie, critère le plus pertinent et attendu par la CT dans le cadre de cette réévaluation, bien que des survies longues soient observées dans la population traitée (survie à 12 mois estimée à 77,1% dans ELIANA avec une médiane non atteinte et estimée à 65,4% dans ENSIGN avec une médiane de 29,9 mois [15,1 ; 42,4]), les résultats ne permettent pas à ce stade de conclure avec certitude à des guérisons. Le plateau qui semble se dessiner sur les courbes de survie reste d'interprétation délicate compte tenu du recul encore limité, de la survenue de rechutes tardives, des traitements ultérieurs utilisés et de l'immaturité des données en vie réelle.

Au total ces données ne sont donc pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Concernant plus particulièrement la stratégie thérapeutique, malgré les nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies, KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est l'option thérapeutique à privilégier à ce stade de la maladie chez les patients dont l'état général et l'espérance de vie sont compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T.

Ce médicament apporte donc une réponse au besoin médical identifié chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

Le délai de traitement était également une des incertitudes lors de l'évaluation initiale. Les données de vie réelle semblent confirmer des délais « veine à veine » (entre l'aphérèse et l'injection) toujours conséquents, d'environ 4 à 6 semaines. Il n'existe néanmoins pas à ce jour de données sur l'impact éventuel de ce délai sur l'efficacité des médicaments. De plus, de nombreuses incertitudes persistent sur l'impact et l'optimisation des traitements stabilisateurs, sur les facteurs prédictifs de réponse et d'échec du traitement ainsi que sur la composition des poches et la persistance du CAR.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes, ainsi que la question primordiale des guérisons, trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité. L'accessibilité de tous à ces données est également un élément important pour répondre aux nombreuses questions de recherche et de stratégie thérapeutique qui persistent. Une réévaluation dans un délai maximal de 2 ans sera réalisée.

Il s'agit d'une demande réévaluation, à la demande de la Commission, de **KYMRIAH (tisagenlecleucel) 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ».

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 12 décembre 2018², la Commission a octroyé à KYMRIAH (tisagenlecleucel) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu (ASMR) III dans la stratégie thérapeutique. A l'occasion de cette évaluation, compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance notamment liées à la complexité du processus de traitement, la Commission a souhaité :

- être destinataire des données de suivis des études cliniques, de l'ATU et de l'étude d'efficacité post-autorisation chez les patients de moins de 3 ans (étude PAES) ;
- la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T ;
- et le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU.

Enfin, la Commission a précisé vouloir réévaluer cette spécialité sur la base de ces données qui devaient être déposées annuellement.

C'est dans ce contexte que le laboratoire a fourni un dossier de réévaluation dans lequel il sollicite le maintien du SMR important et le passage d'une ASMR III à une ASMR II.

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin d'identifier et d'éliminer les cellules exprimant le CD19. Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 sont amplifiées et seront reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19, après que le patient a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion *in vivo* des cellules CAR T administrées.

KYMRIAH (tisagenlecleucel) doit donc être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR T. Depuis l'avis de la Commission, plusieurs arrêtés ont été publiés concernant les centres qui sont autorisés à prélever des lymphocytes et/ou à administration des médicaments à base de cellules CAR T³ et les variables à recueillir et à transmettre par les établissements détaillés qui subordonnent la prise en charge⁴.

KYMRIAH (tisagenlecleucel) a également l'AMM 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. L'examen de cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KYMRIAH en date du 12 décembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-la

³ Arrêté du 28 mars 2019 publié au Journal Officiel du 10 avril 2019 et modifié par l'arrêté du 8 août 2019 publié au Journal Officiel du 20 août 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038934283>

⁴ Arrêté du 20 décembre 2019, publié au Journal officiel du 26 décembre 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039667256/>

02 INDICATIONS

« Kymriah est indiqué pour le traitement des :

- **Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.**
- Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

« Kymriah doit être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR T. Le traitement doit être initié sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé ayant de l'expérience dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Kymriah. Avant la perfusion, du tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient pour les utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines. Le centre de traitement doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures

Kymriah est réservé à un usage autologue uniquement (voir rubrique 4.4). La fabrication et la libération de Kymriah prend habituellement 3-4 semaines.

Posologie chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B

- Pour les patients de 50 kg et moins : de $0,2$ à 5×10^6 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel.
- Pour les patients de plus de 50 kg : de $0,1$ à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

[...]

Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Il est recommandé d'administrer une chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion de Kymriah, sauf si le taux de globules blancs (GB) au cours de la semaine précédant la perfusion est $\leq 1\,000$ cellules/ μL .

Il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité de Kymriah doit être confirmée avant de débiter la chimiothérapie lymphodéplétive. Si l'intervalle est supérieur à 4 semaines entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion, et si le taux de GB est $> 1\,000$ cellules/ μL , il convient de retraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration de Kymriah.

LAL à cellules B

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (30 mg/m^2 par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours) et cyclophosphamide (500 mg/m^2 par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

Si le patient a présenté antérieurement une cystite hémorragique de Grade 4 avec le cyclophosphamide, ou démontré un état chimio-réfractaire à un protocole contenant du cyclophosphamide administré peu de temps avant la chimiothérapie lymphodéplétive, il convient d'utiliser le schéma suivant :

- Cytarabine (500 mg/m^2 par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours) et étoposide (150 mg/m^2 par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de cytarabine). [...]

Prémédication

Afin de réduire le risque potentiel lié aux réactions aiguës à la perfusion, il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication par paracétamol et diphenhydramine ou un autre antihistaminique H1 dans les 30 à 60 minutes environ avant la perfusion de Kymriah. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés, à aucun moment, sauf en cas d'urgence engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Evaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Kymriah doit être retardé chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4 du RCP).

Surveillance après la perfusion

- Les signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, des événements neurologiques et autres toxicités doivent être surveillés quotidiennement chez les patients les 10 premiers jours suivant la perfusion. Les médecins doivent envisager une hospitalisation les 10 premiers jours après la perfusion ou aux premiers signes/symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'événements neurologiques.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance du patient doit être réalisée à la discrétion du médecin.
- Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion. »

04 BESOIN MEDICAL

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient⁵. La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte. La LAL de la lignée T représente 15 à 25% des cas et les LAL de phénotype mixte moins de 5% des cas^{6 7}.

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans⁸), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans⁹. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 810 nouveaux cas estimés en France en 2012¹⁰, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

Des taux élevés de guérison (définie par l'observation d'une rémission pendant 5 ans par les experts) sont généralement observés après les protocoles de chimiothérapies conventionnelles. Ils sont estimés à 90% parmi les enfants diagnostiqués entre 1 et 10 ans, 80% pour les patients

⁵ Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017; 7: e577.

⁶ Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 61–73.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. March 2018

⁸ Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

⁹ EMA. Assessment report KYMRIAH. EMA/CHMP/443047/2018.

¹⁰ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. 2013. InVS

diagnostiqués entre 10 et 20 ans et environ 70 % pour ceux diagnostiqués entre 20 et 25 ans^{11 12 13} après une 1^{ère} ligne de traitement qui repose sur ^{6 7}:

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle $\leq 5\%$) et si possible une maladie résiduelle (MRD) négative (cellule tumorale $< 10^{-4}$) ;
- une phase de consolidation d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction,
- et une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses et de préférence par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de translocation t(9;22)(chromosome Philadelphie).

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associée à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition dans cette population. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique après l'obtention d'une première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisé chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%). Les 5 à 10% restant correspondent aux patients décédés en raison des effets indésirables des chimiothérapies ou à ceux réfractaires d'emblée à la chimiothérapie (réfractaire primaire). Le pronostic vital de ces derniers est défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Avant l'arrivée de KYMRIA, le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'était pas standardisé mais pouvait inclure ^{6 7} :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
- l'inotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- BLINCYTO (blinatumomab), chez les adultes (18-25 ans) en cas de LAL B Philadelphie négative en rechute ou réfractaire (cf. avis du 25/10/2019) et chez les moins de 18 ans ayant une LAL B Philadelphie négatif, exprimant le CD19, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf. avis du 08/01/2020).
- des soins de support à visée palliative.

La décision thérapeutique repose sur différents paramètres et notamment sur la ligne thérapeutique, l'âge du patient, son état général, la survenue d'une infection, les sites de rechute éventuellement extra-hématopoïétiques, le pourcentage de blastes médullaire, l'obtention d'une rémission et de la présence d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques. Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de 1^{ère} rechute si une 2^{ème} rémission complète est obtenue (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes précoces survenant en cours de traitement)^{14 15}

¹¹ National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) – health professional version

¹² Pui CH et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. J Clin Oncol. 2015; 33: 2938-48

¹³ Huget F et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol 2018; 36: 2514-23

¹⁴ Locatelli F et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 120: 423-38

¹⁵ Mitchell C et al. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. Leukemia. 2010; 24: 406-18

¹⁶. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)¹⁷ et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1^{ère} rechute et qu'une rémission complète peut être obtenue. Une deuxième greffe est parfois envisagée.

Au total, aux stades avancés visés par l'AMM de KYMRIA (tisagenlecleucel), et compte tenu des nouvelles alternatives disponibles incluant KYMRIA (tisagenlecleucel) pour lequel l'évaluation mettait en évidence des incertitudes, le besoin médical est partiellement couvert, et il persiste un besoin pour de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés permettant d'envisager une option thérapeutique curative.

¹⁶ Locatelli F et al. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 707-15

¹⁷ Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol. 2005; 131: 579-87.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Dans cette indication, les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel) sont les traitements recommandés chez les patients :

- réfractaires primaires,
- en rechute ou réfractaire après une GCSH,
- à partir de la deuxième rechute.

Dans les études cliniques de KYMRIA (tisagenlecleucel), les patients porteurs du chromosome Philadelphie n'ont été traités par tisagenlecleucel que s'ils étaient intolérants ou en échec aux ITK. Par conséquent, conformément à ces informations reprises dans le RCP et qui le positionnent de fait par rapport à ces médicaments, ces derniers ne sont pas considérés comme comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / En cours
EVOLTRA (cloforabine) Sanofi- Genzyme	Non	Traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial	13/12/2006	Important	En dépit des limites méthodologiques de l'étude présentée, la Commission estime que la spécialité EVOLTRA apporte une ASMR importante (niveau II) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, EVOLTRA peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.	Oui

BLINCYTO (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Traitement des enfants de plus de 1 an atteint de LAL à cellules B Philadelphie négatif et CD19 positif en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements ou en rechute après une GCSH allogénique	08/01/2020	Important	ASMR IV en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie compte tenu : - des données d'efficacité montrant un pourcentage de rémission complète d'environ 38% pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, maintenue chez environ 18% des patients après un suivi médian de 24 mois, dans une étude non comparative, - des incertitudes sur la quantité d'effet par rapport à la prise en charge historique faute de comparaison directe, - du profil d'efficacité et tolérance connu de blinatumomab chez l'adulte.	Oui
Chez les patients de plus de 18 ans uniquement						
BLINCYTO (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire	27/02/2019	Important	ASMR IV par rapport aux protocoles de chimiothérapies compte tenu : - d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois) - de l'absence d'avantage observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie, - du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard,	Oui
BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou	07/02/2018	Faible chez les patients avec chromosome Philadelphie -	ASMR V dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, compte tenu : de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole,	Oui

		réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).		Insuffisant chez les patients avec chromosome Philadelphie +	- d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe chimiothérapies standards, - avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%), - de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, événement indésirable pouvant être sévère et potentiellement fatal (13,4% versus 0,7%) avec BESPONSA versus les chimiothérapies standards, - du besoin médical important.	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres comparateurs médicamenteux sont les chimiothérapies conventionnelles généralement utilisées en association : cyclophosphamide, etoposide, anthracycline, corticostéroïdes, vincristine, méthotrexate, fludarabine.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients réfractaires, en rechute après greffe ou après une deuxième rechute ou plus, la GCSH allogénique n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de KYMRIA (tisagenlecleucel). En effet, à ce stade soit les patients ont déjà reçu une GCSH allogénique et l'intérêt d'une deuxième greffe n'est pas validée, soit les patients n'obtiennent pas une rémission complète les rendant inéligibles à une greffe.

Dans certaines situations cliniques de recours, les soins de supports à visée palliative peuvent être considérés comme comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication AMM faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau, les chimiothérapies conventionnelles utilisées généralement en association et les soins de supports à visée palliative.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité KYMRIAHA dispose d'une AMM aux USA avec un libellé superposable : *Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.*

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe :		
Angleterre/Pays de Galles	Oui	Population de l'AMM
Ecosse	Oui	
Allemagne	Oui	
Danemark	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Finlande	Oui	
Norvège	Oui	
Autriche	Oui	
Belgique	Oui	
Suède	Oui	
Espagne	Oui	
Italie	Oui	
Suisse	Oui	
République Tchèque	Oui	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	12 décembre 2018 (inscription)
Indication	Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	KYMRIAHA est un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute. D'après les critères d'inclusion des essais cliniques, cette indication correspond aux patients : - en 2^{ème} rechute médullaire ou plus, - ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel, - ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie, - ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,

	- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+, - ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GCSH par le patient. <u>Il persiste des inconnues ou des incertitudes :</u> Faute de donnée comparative, la place de KYMRIAHA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude supportive ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie. Dans les études cliniques, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue. L'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic n'a pas été étudiée. En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIAHA, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Compte tenu de la fréquence élevée des événements indésirables de grades ≥ 3 (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients et des aidants le cas échéant, sur les risques encourus est primordiale. KYMRIAHA 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.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - des données d'efficacité montrant un pourcentage élevé de rémissions complètes à 3 mois (environ 67% de la population ITT) maintenues chez environ 40% des patients après un suivi médian de 9 mois, - chez des patients âgés de 12 ans en moyenne, en majorité lourdement prétraités et dans des situations cliniques pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission complète, - des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme, - et de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme, la Commission considère que KYMRIAHA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
Études demandées	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. Paragraphe 08.5 Résumé et Discussion) et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR T puis la surveillance post perfusion), la Commission demande : 1. à être destinataire des données :

- de suivi des études ELIANA et ENSIGN,
- de l'ATU (nominative et de cohorte),
- de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients de moins de 3 ans que le laboratoire doit mettre en place conformément aux engagements prévus par l'AMM (voir paragraphe 8.6.1.1),

2. la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T :

Le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Ces données devront également permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (les traitements entrepris avant et après réinjection, notamment le tocilizumab et des immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T),

La Commission demande que le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T anti-CD19 ...) soit relevé.

Le recours au registre européen de l'EBMT, dont la qualification a été réalisée par l'EMA, pourrait être envisagé.

3. le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte dans l'attente de la mise en place du registre.

La Commission réévaluera KYMRIAH sur la base des données demandées ci-dessus qui devront être déposées annuellement à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre des réévaluations à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, lors de la première évaluation de KYMRIAH (tisagenlecleucel), le laboratoire avait principalement fourni les données issues :

- de l'étude pivot de phase II, non comparative (étude ELIANA)¹⁸,
- d'une étude support de phase II non comparative réalisée uniquement aux Etats-Unis (étude ENSIGN),
- d'une comparaison indirecte ajustée (MAIC) versus les traitements de rattrapage, i.e. blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage,
- et des données préliminaires issues de l'ATU.

Ces données sont rappelées succinctement dans le paragraphe « 8.1 Efficacité » du présent avis. Pour plus de détails, se reporter à l'avis du 12/12/2018.

Par ailleurs, une étude de phase I/II monocentrique non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du tisagenlecleucel avait été déposée. Cette étude n'avait pas été retenue n'ayant pas été réalisée dans les conditions de l'AMM (dose cible différente, administration en escalade de dose).

A l'appui de la présente réévaluation, le laboratoire a déposé :

- une **actualisation des données issues des essais cliniques ELIANA et ENSIGN** avec une durée médiane de suivi pour l'analyse de la survie globale de 30,2 mois et 15,1 mois respectivement,
- une **actualisation de la comparaison indirecte (MAIC)** prenant en compte les dernières données disponibles issues des études ELIANA et ENSIGN (cf. paragraphe 8.1.3) ainsi qu'une **comparaison indirecte ajustée supplémentaire versus blinatumomab chez les patients pédiatriques** (cf. paragraphe 8.1.4),
- les **données préliminaires issues du registre français DESCAR-T** demandé par la Commission de la Transparence dans son avis du 12 décembre 2018 (cf. paragraphe 8.4),
- une analyse exploratoire sur la composition des poches de KYMRIAH à partir des données de ELIANA et ENSIGN issu d'un abstract (cf. paragraphe 8.1.3)
- et d'autres données en conditions réelles d'utilisation issues :
 - o du **rapport final de l'ATU** (cf. paragraphe 8.5.1),
 - o de l'étude observationnelle PASS B4201 demandée par l'EMA et alimentée par les bases de données CIBMTR et EBMT (cf. paragraphe 8.5.2).

Le laboratoire a également déposé des données qui ne seront pas détaillées dans cet avis de réévaluation :

- l'étude de tolérance à 15 ans CCTL019A2205B. Cette étude a en effet inclus des données ne correspondant pas à l'AMM (données issues de la phase I/II et/ou données chez des adultes >25 ans),
- des données d'utilisation françaises déposées uniquement sous forme de posters.

Les données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU qui avaient été demandées par la Commission lors de son évaluation initiale de 2018 sont prises en compte dans le registre DESCAR-T.

¹⁸ Maud SL et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378: 439-48.

08.1 Efficacité

8.1.1 Étude ELIANA

8.1.1.1 Rappel de la méthode

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, réalisée chez des patients atteints de LAL B en rechute ou réfractaire dont l'âge devaient être compris entre 3 (à l'inclusion) et 21 ans (au diagnostic). Plus précisément, les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients en 2^{ème} rechute médullaire ou plus, ou
- rechute médullaire après une GCSH allogénique réalisée au moins 6 mois avant l'injection du tisagenlecleucel, ou
- maladie réfractaire primaire définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie, ou
- maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,
- patients intolérants ou en échec à 2 lignes d'inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+, ou
- patient inéligible à une GCSH allogénique en raison de comorbidité, de contre-indication aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GCSH ou de refus par le patient.

Pour les patients en rechute, l'expression du CD19 devait avoir été mise en évidence par cytométrie en flux dans les 3 mois précédant l'inclusion.

À l'inclusion les patients devaient avoir un bon état général (score de Karnofsky ou de Lansky ≥ 50) et une espérance de vie supérieure à 12 semaines. Un traitement antérieur par anti CD19 et/ou CD3 n'était pas autorisé.

8.1.1.2 Résultats

► Effectifs et analyses disponibles

Lors du premier examen de KYMRIAH (tisagenlecleucel), les données étaient issues de l'analyse principale (sur les 50 premiers patients inclus) ainsi que d'une analyse de suivi en date du 13 avril 2017.

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données issues d'une nouvelle analyse de suivi après une extraction de la base de données le 1^{er} juillet 2019 sans inclusion de nouveaux patients. Le suivi médian entre l'injection de tisagenlecleucel et le gel de la base pour cette dernière analyse de suivi était de 38,9 mois.

Tableau 1 : Analyses disponibles (dates d'extraction de la base de données)

Etude ELIANA	Données disponibles lors de la première évaluation de KYMRIAH		Données de suivi déposées pour la réévaluation
	Analyse principale 17 août 2016	Analyse de suivi 13 avril 2018	Analyse de suivi 1 ^{er} juillet 2019
Nombre de patients inclus (ITT)	64	97	97
Nombre de patients traités (ITTm)	50	79	79
Suivi médian pour l'analyse de la survie globale (mois)	4,2	19,1	30,2

► Caractéristiques des patients et administration du produit

Un total de 97 patients a été inclus dans l'étude ELIANA : 79 ont été traités par tisagenlecleucel et 18 n'ont pas reçu le traitement en raison :

- du décès avant l'administration (n=7),
- de problèmes de production (n=8)
- ou d'événement indésirable avant l'administration (n=3).

La dose médiane de tisagenlecleucel administrée a été de $1,00 \times 10^8$ cellules (minimum : 0,03 ; maximum : 2,60). Sept patients ont reçu une dose inférieure à la dose cible et 2 une dose supérieure à la dose cible.

Le délai médian entre l'inclusion (la leucaphérèse ayant été réalisée avant la phase d'inclusion) et l'administration du tisagenlecleucel a été de 46 jours (min : 30 ; max : 105). Le délai médian entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production et le retour du produit final au site a été de 36 jours.

Parmi les patients traités par tisagenlecleucel, l'âge moyen était de 12 ans (min : 3 ans ; max 24 ans) et l'âge moyen au diagnostic de 6 ans (min : 0 ; max : 21 ans). La majorité de ces patients était en rechute après 3,5 lignes de traitements antérieures en moyenne et 6 patients avaient une maladie réfractaire primaire. Environ 60% avaient déjà eu une GCSH allogénique et six en avaient reçu deux.

► Critère de jugement principal (rappel des données déjà évaluées et nouvelles données)

Le critère de jugement principal de cette étude était le pourcentage de patients ayant une rémission globale (PRG) au cours des 3 mois suivant l'administration de tisagenlecleucel évalué par un comité indépendant et définie comme l'obtention :

- d'une rémission complète (RC),
- ou d'une rémission complète avec récupération hématologique sanguine incomplète (RCi).

Les résultats déjà analysés lors de l'avis d'inscription sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Le PRG ayant été analysé à 3 mois, ces résultats n'ont pas été modifiés lors de la dernière analyse de suivi déposé pour ce dossier de réévaluation.

Tableau 2 : Pourcentage de réponse globale (étude ELIANA)

Critères de jugement	Analyse principale		Analyse de suivi (avril 2018)	
	ITTm – N=50	ITT – N=64	ITTm – N=79	ITT – N=97
Pourcentage de rémission globale (RC + RCi) : % (n)	82,0 (41/50)	64,1(41/64)	82,3 (65/79)	67,0 (65/97)
IC _{95%}	[68,6 ; 91,4]	[51,1 ; 75,7]	[72,1 ; 90,0]	[56,7 ; 76,2]
p value	p<0,0057*	/	/	/
Meilleure réponse obtenue, % (n)				
RC	68,0% (34/50)	53,1% (34/64)	62,0 (49/79)	50,5 (49/97)
RCi	14,0% (7/50)	10,9% (7/64)	20,3 (16/79)	16,5 (16/97)
Non répondeur ou inconnu	18,0% (9/50)	35,9% (23/64)	17,7 (14/79)	33,0 (32/97)

* p value rejetant l'hypothèse nulle d'un PRO inférieur ou égal à 20%

► Critères secondaires de jugement hiérarchisés (rappel des données déjà évaluées et nouvelles données)

Cette étude comportait trois critères secondaires de jugement hiérarchisés :

- PRG au cours des 3 mois suivant l'injection parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain,
- PRG avec maladie résiduelle minimale (MRD) négative évaluée par cytométrie en flux,
- PRG avec MRD négative évaluée par cytométrie en flux parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain,

Les résultats déjà analysés lors de l'avis d'inscription sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous. Les résultats dans la population ITT ne sont pas disponibles.

Les PRG ayant été analysés à 3 mois, ces résultats n'ont pas été modifiés lors de l'analyse de suivi déposée pour ce dossier de réévaluation.

Tableau 3 : Critères secondaires de jugement hiérarchisés (étude ELIANA - population ITTm)

	Analyse principale N=50	Analyse de suivi (avril 2018) N=79
PRG à 3 mois parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain n (%) IC95% p value	41 (82.0) [66.0 ; 92.6] P<0,0001*	Non disponible
PRG avec MRD négative n (%) IC95% p value	41 (82,0) [68,6 ; 91,4] P<0,0057**	64 (81,0) [70; 89,0] /
PRG avec MRD négative parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain n (%) IC95% p value	41 (82,0) [68,6 ; 91,4] P<0,0057**	Non disponible

* rejetant l'hypothèse nulle d'un PGR ≤ 20%

* rejetant l'hypothèse nulle d'un PGR avec MDR négative ≤ 15%

► Autres critères secondaires de jugement

- **Rappel des données déjà évaluées**

En avril 2018, après un suivi médian de 9,07 mois, 19 des 65 (29%) patients ayant obtenu une RC ou une RCi ont présenté une rechute pendant le suivi entraînant le décès de 13 patients. Lors de cette dernière analyse de suivi, 29 patients (44,6%) étaient encore en rémission et 17 ont été censurés de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement ou parce qu'ils n'étaient plus évaluable :

- 8 patients ont reçu une GCSH allogénique,
- 8 patients ont reçu un autre traitement pour leur LAL (4 traitements par cellules CAR T anti CD19, 2 traitements par blinatumomab, 1 traitement par ponatinib et 1 traitement par imatinib),
- les données d'un patient n'étaient plus évaluable.

La médiane de durée de la réponse (ou de survie sans rechute puisque tous les décès étaient liés à la LAL) n'était pas encore atteinte. Le pourcentage estimé de survie sans événement à 6 mois a été de 71,2% IC_{95%} [59,1 ; 80,3].

Le pourcentage de patients en vie et sans événement a été de 39,2% (31/79) après un suivi médian de 8,4 mois et le pourcentage de patients décédés a été de 31,6% après un suivi médian de 19,1 mois. Les médianes n'étaient pas atteintes.

- **Actualisation des données**

En juillet 2019, après un suivi médian de 10,56 mois, 24 des 66 (36,4%) patients ayant obtenu une RC ou une RCi ont présenté une rechute pendant le suivi. Ces rechutes sont survenues entre 36 et 1 255 jours après l'infusion de tisagenlecleucel. Lors de cette dernière analyse de suivi, 23 patients étaient encore en rémission et 19 ont été censurés de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement ou parce qu'ils n'étaient plus évaluable :

- 8 patients ont reçu une GCSH allogénique,
- 9 patients ont reçu un autre traitement pour leur LAL (4 traitements par cellules CAR T humanisé, 3 traitements par blinatumomab, 1 traitement par ponatinib et 1 traitement par imatinib),
- les données de deux patients n'étaient plus évaluable.

La médiane de durée de la réponse (ou de survie sans rechute puisque tous les décès étaient liés à la LAL) n'était pas encore atteinte.

La médiane de survie sans événement a été de 23,7 mois IC_{95%} = [9,2 ; NE], après un suivi médian de 9,1 mois. Un total de 28 patients est décédé (35,4%), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte après un suivi médian de 30,2 mois.

L'ensemble de ces résultats est détaillé dans le tableau 4 ci-dessous. Les résultats dans la population ITT ne sont pas disponibles.

Tableau 4 : Survie sans rechute, survie sans événement et survie globale (étude ELIANA - population ITTm)

	Données disponibles lors de la première évaluation de KYMRIAH		Données de suivi déposées pour la réévaluation
	Analyse principale N=50	Analyse de suivi avril 2018 N=79	Analyse de suivi juillet 2019 N=79
Durée de rémission/survie sans rechute n événements/n répondeurs (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	10/41 (24,4) 4,11 NE [4,9; NE]	19/65 (29,2) 9,07 NE [20,0; NE]	24/66* (36,4) 10,56 NE [17,8; NE]
Survie sans événement n événements/n traités (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	18/62 (29,0) 3,65 7,1 [5,8; NE]	31/79 (39,2) 8,4 NA [9,2 ; NA]	36/79 (45,6) 9,1 23,7 [9,2; NE]
Survie globale n décès /n traités (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie globale, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	9/62 (14,5) 4,17 NE [8,6 ; NE]	25/79 (31,6) 19,1 NA [28,2; NA]	28/79 (35,4) 30,2 NE [NE; NE]
	88,5 [75,7 ; 94,7] 72,4 [49,7 ; 86,1]	88,6 [79,2 ; 93,9] 76,4 [65,2 ; 84,5]	88,6 [79,3 ; 93,9] 77,1 [66,1 ; 84,9]

* un patient a obtenu une RC plus de 3 mois après l'injection de tisagenlecleucel.

8.1.2 Étude ENSIGN

Il s'agit d'une étude de phase II réalisée dans 9 centres uniquement aux Etats-Unis dont l'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de rémission globale (RC+RCi) au cours des 6 mois suivant l'administration du tisagenlecleucel. La méthodologie était similaire à l'étude ELIANA, à la différence que le protocole autorisait l'inclusion des patients avec une atteinte tumorale du système nerveux central active (grade CNS-3) si celle-ci régressait vers le stade CNS-2 ou CNS-1 avant l'administration du tisagenlecleucel.

► Effectifs et analyses disponibles

Lors du premier examen de KYMRIAH (tisagenlecleucel), seules les données issues deux analyses intermédiaires (extraction de la base au 1^{er} février 2016 et 6 octobre 2017) étaient disponibles.

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé des données issues de l'analyse finale de l'étude après une extraction de la base de données le 24 mai 2019. Le suivi médian entre l'injection de tisagenlecleucel et la dernière visite du dernier patient inclus était de 31,7 mois.

Tableau 5 : Analyses disponibles (date d'extraction de la base de données)

Etude ENSIGN	Données disponibles lors de la première évaluation de KYMRIA [®]		Données de suivi déposées pour la réévaluation
	Analyse principale 1 ^{er} février 2016	Analyse de suivi 6 octobre 2017	Analyse de suivi finale 24 mai 2019
Nombre de patients inclus (ITT)	ND	73	75
Nombre de patients traités (ITT _m)	29	58	64
Suivi médian pour l'analyse de la survie globale (mois)	ND	6,6	15,1

► Caractéristiques des patients

Lors de l'analyse finale, en mai 2019, un total de 75 patients avait été inclus dans cette étude : 64 ont effectivement été traités par tisagenlecleucel. Onze patients n'ont pas reçu le traitement par tisagenlecleucel en raison du décès du patient (n=6) ou d'un problème de fabrication du produit (n=5).

Les patients traités étaient âgés de 12,4 ans en moyenne (minimum = 3 ans ; maximum = 25 ans) avec 15,6% de patients de 18 ans ou plus. Les patients étaient atteints de LAL B avec un score pronostic de Karnofsky/Lansky ≥ 80 dans 92,2% des cas, une MRD moyenne de 45,4% et 60,1% de blastes dans la moelle. La majorité des patients étaient en rechute (89,1%) avec seulement 7 patients réfractaires primaires. Environ 44% des patients avaient déjà reçu au moins une GCSH allogénique et le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 3.

► Critère de jugement principal

- Rappel des données déjà évaluées

Lors de la dernière analyse intermédiaire en octobre 2017, le pourcentage de rémission globale à 6 mois parmi les patients évaluable (n=42) a été de 69,0% (n=29/42) ; IC_{95%} = [52,9 ; 82,4]. Il s'agissait d'une rémission complète avec récupération hématologique chez 27 patients.

- Actualisation des données

Dans l'analyse de suivi finale réalisée en mai 2019, le pourcentage de rémission globale à 6 mois dans la population mITT (n=64) a été de 70,3% (n=45/64) ; IC_{95%} = [57,6 ; 81,1]. Il s'agissait d'une rémission complète avec récupération hématologique chez 38 patients.

Les résultats sont détaillés dans le tableau 6 ci-dessous, les résultats en ITT ne sont pas disponibles.

Tableau 6 : Pourcentage de rémission globale à 6 mois (étude ENSIGN - population ITT_m)

ENGIN	Analyse de suivi (octobre 2017) N=42 (évaluables)	Analyse finale de suivi (mai 2019) N=64
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
CR	27 (64,3)	38 (59,4)
CRi	2 (4,8)	7 (10,9)
Pas de réponse	9 (21,4)	13 (20,3)
Inconnu	4 (9,5)	6 (9,4)
Pourcentage de rémission globale (RC + RCi) : % (n)	29 (69,0)	45 (70,3)
IC _{95%}	[52,9 ; 82,4]	[57,6 ; 81,1]

► Autres données d'efficacité

- Rappels des données déjà évaluées

En octobre 2017, 33 patients avaient terminé la période de suivi ou étaient toujours en cours de suivi et 25 patients étaient sortis prématurément du suivi de l'étude pour les raisons suivantes : efficacité insuffisante (23,3%), décès (6,8%), décision du médecin (2,7%) ou retrait du consentement (1,4%).

Après un délai médian de suivi de 5,9 mois, sur les 29 patients ayant eu une réponse complète, 11 étaient encore en rémission, 9 patients ont eu une rechute ayant entraîné le décès dans 5 cas et 9 ont été censurés de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement (dont 1 GCSH, 1 CAR T anti CD19 et 1 CAR T anti CD22). Ces rechutes sont survenues entre 53 et 211 jours après l'obtention de la rémission.

Parmi les patients effectivement traités par tisagenleclecel, la médiane de survie sans événement a été de 7,9 mois et la médiane de survie globale de 23,8 mois. L'ensemble des données de survie sans rechute, survie sans événement et de survie globale sont résumées dans le tableau 7 ci-dessous. Les données en ITT ne sont pas disponibles.

- **Nouvelles données de suivi**

Les données actualisées concernant la survie sans rechute, la survie sans événement et la survie globale disponibles sont détaillées dans le tableau 7 ci-dessous. Les données dans la population ITT ne sont pas disponibles.

La médiane de survie sans rechute reste non atteinte dans cette nouvelle analyse. La médiane de survie sans événement est de 15,6 mois [6,4 ; NA] et la médiane de survie globale de 29,9 mois [15,1 ; 42,4].

Tableau 7 : Survie sans rechute, survie sans événement et survie globale (étude ENSIGN - population ITTm)

	Analyse de suivi (octobre 2017) N=42 (évaluables)	Analyse finale de suivi (mai 2019) N=64
Durée de rémission/survie sans rechute n événements/n répondeurs (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	9/29 (31,0) 5,9 NA [5,9; NA] 71,4 [48,4 ; 85,5] 61,2 [37,8 ; 78,0]	13/45 (28,9) 11,0 NA [13,6 ; NA] 79,5 [62,9 ; 89,3] 70,5 [52,8 ; 82,6]
Survie sans événement n événements/n traités (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	24/58 (41,4%) 4,1 7,9 [4,4 ; NA] 61,7 [46,2 ; 74,0] 44,0 [27,4 ; 59,5]	28/64 (43,8) 5,8 15,6 [6,4 ; NA] 67,0 [53,5 ; 77,4] 53,6 [39,3 ; 66,0]
Survie globale n décès /n traités (%) durée médiane de suivi, mois médiane, mois [IC95%] pourcentages estimés de survie globale, % [IC95%] à 6 mois à 12 mois	19/58 (32,8) 6,6 23,8 [8,8; NA] 79,3 [64,9 ; 88,4] 62,6 [45,8 ; 75,6]	30/64 (46,9) 15,1 29,9 [15,1 ; 42,4] 84,4 [72,9 ; 91,3] 65,4 [52,4 ; 75,7]

8.1.3 Données relatives à la composition des poches de tisagenleclecel

Le laboratoire a déposé un abstract soumis, en cours d'évaluation pour le congrès de l'American Association for Cancer Research (AACR) de 2021, portant sur les données des 143 patients issus des essais ELIANA et ENSIGN. Le protocole de cette analyse, et le détail des résultats n'est pas disponible. Compte tenu du caractère préliminaire de cette analyse non publiée à ce jour, ces données sont rapportées à titre indicatif et ne permettent pas de conclure sur l'impact de la composition des poches de tisagenleclecel sur l'efficacité et la tolérance de ce médicament.

Des analyses multivariées suggèrent ainsi une corrélation entre :

- le pourcentage de réponse globale et :
 - o le nombre de cellules CD4+ et CD8+ peu différenciées,
 - o le nombre de cellules CD8+ activées.
- le nombre de cellules CD4+ naïves sur la survie,

A l'inverse, le nombre de cellules KLRG1+ CD8+ (facteur de sénescence des cellules) et le nombre de cellules CD4+ mémoire semblent être négativement corrélé à la survie. Le détail des analyses n'est pas disponible et n'a été déposé par le laboratoire.

8.1.4 MAIC

A l'appui de cette réévaluation, le laboratoire a fourni une actualisation de la métaanalyse de comparaison indirecte (MAIC) qui avait été précédemment évaluée par la Commission.

► Méthode

En l'absence de données cliniques comparatives disponibles dans le développement clinique de KYMRIA (tisagenlecleucel), une comparaison indirecte ajustée (MAIC) a été réalisée pour comparer le tisagenlecleucel (données issues des deux études de phase II et de l'étude de phase I/II réalisée à une dose différente de celle de l'AMM) aux traitements de rattrapage actuellement disponibles (blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage) en termes de survie globale, de survie sans rechute et de pourcentage de rémission complète.

Les données (agrégées) relatives aux traitements de rattrapage actuellement utilisés pour la prise en charge de la LAL B en rechute ou réfractaire ont été extraites :

- pour le blinatumomab, des études MT103-205¹⁹ et RIALTO²⁰ non comparatives évaluant ce médicament pour le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL B en rechute ou réfractaire. Ces 2 études incluaient respectivement 70 et 40 patients traités par blinatumomab et disposaient d'un suivi moyen de 8,9 mois et 7,3 mois. A noter que, lors de la comparaison indirecte, ces études ont été évaluées séparément et qu'aucun regroupement des données n'a été réalisé. Les données des études évaluant le blinatumomab dans la population adulte (comprenant des patients âgés de 18 à 25 ans) n'ont pas été incluses ;
- pour la chimiothérapie clofarabine + étoposide + cyclophosphamide (CEC), des études Miano et al²¹, Locatelli et al.²² et Hijiya et al²³. Ces 3 études non comparatives évaluaient ce traitement dans divers types de leucémies et notamment la LAL (B et T) en rechute ou réfractaire. Les données des études ont été groupées pour la comparaison indirecte, incluant un total de 74 patients traités par CEC, avec un suivi moyen de 13,5 mois ;
- pour la clofarabine en monothérapie, de l'étude Jeha et al²⁴. non comparative évaluant ce médicament pour le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL (B et T) en rechute ou réfractaire. Cette étude a inclus 61 patients traités par clofarabine en monothérapie, avec un suivi moyen de 6,6 mois ;
- pour les autres chimiothérapies de rattrapage :

¹⁹ Von Stackelberg A et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34: 4381-89.

²⁰ Locatelli F et al. High Molecular Remission Rate in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Blinatumomab: RIALTO, an Open-label, Multicenter, Expanded Access Study. 60th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 1, 2018, 2018; San Diego, CA.

²¹ Miano M et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leukemia & lymphoma*. 2012; 53:1693-98

²² Locatelli F et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 2009;147: 371-78.

²³ Hijiya N et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118: 6043-49

²⁴ Jeha S et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24: 1917-23.

- de l'étude von Stackelberg et al.²⁵, analyse rétrospective de patients pédiatriques en rechute après 2 lignes de traitements et recevant diverses chimiothérapies pour le traitement de dernier recours de la LAL (B et T). Cette étude a inclus 51 patients traités par des chimiothérapies de rattrapage, avec un suivi moyen de 15,9 mois.
- Et de l'étude Kuhlen et al.²⁶, analyse rétrospective de patients pédiatriques en rechute après une 1^{ère} GCSH et ayant été inclus dans les études ALL-SCT-BFM (2003 et ALL-SCT-BFM international 2007). Cette étude a inclus 242 patients recevant un traitement de rattrapage, quel qu'il soit (traitement palliatif, chimiothérapie de rattrapage avec ou sans nouvelle GCSH, ou inconnu), avec un suivi médian de 3,4 ans.

Les dernière données de suivis des études ELIANA et ENSIGN ont été incluses pour l'actualisation de la MAIC.

Les critères de jugement considérés ont été les suivants : survie globale, survie sans rechute et réponse au traitement (rémission). Les définitions de ce dernier critère de jugement ont sensiblement variés selon les études (taux de meilleure rémission globale, RC+RCi ...).

Le niveau de preuve de ces résultats est discutable, notamment pour les raisons suivantes :

- choix des études servant de groupes contrôles non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude ELIANA ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) ;
- les données de l'étude de phase I/II ont été prises en compte alors qu'elle a été réalisée à une dose de tisagenlecleucel différente de l'AMM (escalade de dose alors que l'AMM est en dose unique) ;
- aucune analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses dans la comparaison indirecte fournie ;
- aucun argumentaire fourni concernant les facteurs pronostiques considérés. La prise en compte en effet de la totalité des facteurs de confusion est théoriquement indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé ;
- disparités entre les études notamment sur :
 - les définitions des critères de jugement (rémission complète en particulier) ;
 - les durées médianes de suivi très différentes ;
 - ancienneté des études ce qui ne reflète pas la prise en charge actuelle (jusqu'à une décennie d'intervalle et aucun changement dans les soins autres que le traitement primaire n'a pu être pris en compte) ;
 - sur les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables (âge, de type de LAL B ou T, proportion de patients en rechute et réfractaires ...) ;
 - sur les antécédents de traitement et le nombre de lignes de traitement antérieures ;
- les différences structurelles entre les essais non ajustées.

En conséquence, cette comparaison indirecte n'est présentée qu'à titre indicatif. Aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge actuelle ne peut être faite à partir de ces comparaisons indirectes.

■ Résultats concernant la survie globale

- Résultats déjà analysés par la Commission

Les résultats disponibles suggéraient la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec (selon les scénarios retenus) :

- un hazard ratio (HR) versus blinatumomab compris entre 0,235 et 0,512 ($p < 0,192$),
- un HR versus CEC compris entre 0,313 et 0,390 ($p < 0,0001$),
- un HR versus clofarabine en monothérapie compris entre 0,249 et 0,292 ($p < 0,0001$),
- un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage compris entre 0,148 et 0,191 ($p < 0,0001$).

²⁵ von Stackelberg A et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 2011; 47: 90-97

²⁶ Kuhlen M et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *British journal of haematology*. 2018; 180: 82-89.

- **Nouvelles données (actualisation de la MAIC)**

L'actualisation de la MAIC suggère également la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec (selon les scénarios retenus) :

- un HR versus blinatumomab compris entre 0,312 et 0,513 ($p < 0,0033$),
- un HR versus CEC compris entre 0,256 et 0,289 ($p \leq 0,0001$),
- un HR versus vs clofarabine en monothérapie compris entre 0,234 et 0,262 ($p < 0,0001$),
- un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage, compris entre 0,139 et 0,171 ($p < 0,0001$),
- un HR versus traitements de rattrapage compris entre 0,257 et 0,459 ($p < 0,0037$).

► Résultats concernant la survie sans rechute

- **Résultats déjà analysés par la Commission**

Cette analyse n'a été réalisée que versus blinatumomab et suggère un résultat en faveur du tisagenlecleucel avec un HR compris entre 0,291 et 0,42 ($p < 0,0276$).

- **Nouvelles données (actualisation de la MAIC)**

L'analyse actualisée de la MAIC suggère également un résultat en faveur du tisagenlecleucel avec un HR compris entre 0,263 et 0,39 ($p < 0,0012$).

► Résultats concernant la rémission globale

- **Résultats déjà analysés par la Commission**

Globalement, les résultats suggéraient la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec :

- un Odds ratio versus blinatumomab compris entre 1,534 et 7,556 (résultats non significatif selon l'analyse considérée),
- un HR versus CEC compris entre 2,538 et 3,697 ($p \leq 0,0032$),
- un HR versus clofarabine en monothérapie compris entre 10,011 et 13,918 ($p < 0,0001$),
- et un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage compris entre 6,112 et 9,531 ($p < 0,001$).

- **Nouvelles données (actualisation de la MAIC)**

L'actualisation de la MAIC suggère également la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec :

- un Odds ratio versus blinatumomab compris entre 2,190 et 7,723 ($p \leq 0,0070$),
- un HR versus CEC compris entre 3,37 et 4,63 ($p \leq 0,0005$),
- un HR versus clofarabine en monothérapie compris entre 12,126 et 16,488 ($p < 0,0001$),
- un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage compris entre 7,51 et 10,433 ($p < 0,0001$).

8.1.5 Nouvelles données issues d'une comparaison indirecte (MAIC - non publiée)

Le laboratoire a déposé les résultats issus d'une comparaison indirecte versus blinatumomab chez les patients de plus d'un an. Cette comparaison indirecte, réalisée par le laboratoire, n'est pas publiée à ce jour.

Il s'agit d'une comparaison indirecte ajustée (type MAIC) basée sur des données individuelles issues des études ELIANA et ENSIGN pour tisagenlecleucel et de la publication de Von Stackelberg²⁷ pour blinatumomab.

Les variables retenues pour l'ajustement de la comparaison étaient les suivantes :

- Âge
- Antécédant de GCSH et nombre de lignes antérieures reçues
- Statut réfractaire à la ligne de traitement antérieure

²⁷ Von Stackelberg A et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016; 34: 4381-89

En raison de limites méthodologiques majeures similaires à la précédente MAIC (voir paragraphe 8.1.3), le niveau de preuve de ces résultats est discutable. Ils sont toutefois rapportés ci-dessous à titre indicatif.

Au total, cette comparaison suggère la supériorité du tisagenlecleucel versus blinatumomab en termes de survie globale avec :

- Un HR de 0,32 IC95% [0,21, 0,48], $p < 0,001$ en prenant la population traitée des études ELIANA et ENSIGN (n=143) ;
- Un HR de 0,43 IC95% [0,29 ; 0,64], $p < 0,001$ en reprenant la population ITT des études ELIANA et ENSIGN (n= 172).

08.2 Qualité de vie

Les nouvelles données déposées actualisées de l'étude ELIANA ne sont pas susceptibles de modifier la précédente évaluation de la Commission, à savoir qu'une conclusion robuste en termes de qualité de vie ne peut être réalisée. Aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée dans l'étude ENSIGN ou dans les études observationnelles.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

La totalité des patients traités par tisagenlecleucel dans les essais de phase II (ELIANA n=79 + ENSIGN n=64), ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Le pourcentage d'EI grave a été 80% et d'EI de grade 3 ou 4 de 90%. L'ensemble des données de tolérance issues des études ELIANA et ENSIGN est résumé dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Données de tolérance (études ELIANA et ENSIGN)

Proportions de patients ayant présenté, n (%)	ELIANA		ENSIGN	
	Données déjà évaluées (avril 2018) N=79	Nouvelles données (juillet 2019) N=79	Données déjà évaluées (avril 2018) N=58	Nouvelles données (mai 2019) N=64
Au moins 1 EI	79 (100)	79 (100)	57 (98,3)	64 (100)
Au moins 1 EI jugé relié au traitement	75 (94,9)	75 (94,9)	56 (96,6)	62 (96,9)
Au moins 1 EI grave (EIG)	62 (78,5)	62 (78,5)	45 (77,6)	52 (81,3)
Au moins un EI sévère				
Grade 3	24 (30,4)	18 (22,8)	9 (15,5)	12 (18,8)
Grade 4	35 (44,3)	53 (67,1)	41 (70,0)	47 (73,4)

Dans l'étude pivot ELIANA, les EI les plus fréquents (>30%) ont été : syndrome de relargage des cytokines (77,2%), fièvres (43,0%), hypogammaglobulinémie (40,5%), neutropénie fébrile (34,2%), anémie (31,6%), vomissements (32,9%), diarrhées (31,6%), diminution des neutrophiles (30,4%), globules blancs (30,4%) ou plaquettes (30,4%), céphalées (34,2%), diminution de l'appétit (38%) et hypotension (30,4%).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KYRMAIH (tisagenlecleucel) version 3.0 du 20/02/2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome du relargage des cytokines Infections
--------------------------------------	---

	Toxicité neurologique grave Syndrome de lyse tumorale Déplétion prolongée en cellules B (agammaglobulinémie) Affections hématologiques incluant les cytopénies
Risques importants potentiels	Œdème cérébral Génération de lentivirus capable de se répliquer Cancers secondaires Apparition ou aggravation d'une maladie autoimmune Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte Transmission d'agents infectieux Diminution du nombre de cellules viables due à une manipulation inappropriée du produit
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Utilisation chez les patients infectés par le VHB, le VHC ou le VIH Utilisation chez les patients avec un envahissement méningé actif Tolérance à long terme Immunogénicité

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance présentées ci-dessous proviennent des quatre premiers PSUR couvrant respectivement les périodes du 23 août 2018 au 12 février 2019, du 13 février 2019 au 12 août 2019, du 13 août 2019 au 12 février 2020 et du 13 février 2020 au 12 août 2020.

Au 12 août 2020, 870 patients ont été exposés à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans le cadre de son développement clinique, dont 226 patients dans des études actuellement complétées et 644 dans des études en cours. L'exposition internationale cumulée post-commercialisation, sur cette période, est estimée à 2 161 patients incluant 894 patients atteints de LAL B et 1 267 atteints de LDGCB. À noter que parmi ces patients, 747 ont été exposé à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) en Europe.

Au 12 août 2020, un total de 7 435 EI a été rapporté depuis la mise sur le marché de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), dont 6 869 EI graves et 566 EI non graves.

Les System Organ Classes (SOCs) les plus fréquemment concernés (>10% du total des EI) étaient les suivants (par ordre de fréquence) :

- investigations : 1 179 EI (15,9% de l'ensemble des EI), dont diminution du nombre de lymphocytes (166 EI), de neutrophiles (141 EI), de plaquettes (139 EI) et de leucocytes (125 EI) ;
- affections du système immunitaire : 1 147 EI (15,4% de l'ensemble des EI), essentiellement représentés par les syndromes de relargage des cytokines (799 EI) et les hypogammaglobulinémies (298 EI) ;
- troubles généraux et réactions au site d'administration : 959 EI (12,9% de l'ensemble des EI), dont fièvre (613 EI) ;
- affections du système nerveux : 864 EI (11,6% de l'ensemble des EI), dont neurotoxicité (272 EI).

Au cours de la période couverte par les PSUR 1 à 4, il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance par rapport à ceux déjà identifiés et mentionnés dans le PGR comme risques importants identifiés ou potentiels.

08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la Commission de la Transparence avait souhaité la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T concernant tous les patients éligibles (et pas uniquement les patients traités) au médicament en France. Ces données devaient permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme et d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devaient également permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection (ex : immunophénotypage avant traitement),
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T).

La Commission avait également demandé que le contenu des poches soit relevé (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T anti-CD19 notamment).

Afin de répondre à cette demande, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place. Ce registre est piloté par le LYSA (Lymphoma Study Association) et le LYSARC en collaboration avec les autres groupes coopérateurs académiques GRAALL, IFM, FILO et SFCE et en partenariat avec Gilead le laboratoire commercialisant YESCARTA, un autre médicament à base de cellules CAR T.

L'interopérabilité avec les données de l'ATIH à transmettre par les établissements subordonnant la prise en charge⁴ est effective. En revanche, l'interopérabilité avec le registre Européen demandé par l'EMA (EBMT) serait toujours en cours d'exploration à la date du présent avis.

8.4.1 Méthode

Référence	Étude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole V3. 0 du 30/03/2020)
Type de l'étude	Étude de cohorte non comparative comportant un volet rétrospectif et prospectif
Objectif principal de l'étude	Évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre
Date et durée de l'étude	Date du 1er patient inclus : Décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse : 1er septembre 2020 La durée du registre est de 20 ans (5 ans de recrutement et 15 ans de suivi)
Lieu de l'étude	Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Toutefois, à la date d'extraction des données, sur les onze centres français qualifiés ²⁸ à l'usage de KYMRIA [®] 6 ont été activés dans le registre DESCAR-T pour les patients LAL (CHU de Montpellier, CHU de Nantes, hôpital de la Pitié-Salpêtrière Paris, CHU de Toulouse, CHU de Rennes-Hôpital Pontchaillou et hôpital Saint-Louis Paris).
Principaux critères d'inclusion	<u>Inclusion rétrospective</u> (entre le 1er juillet 2018 et l'activation du registre dans le centre) : - Patient traité par CAR-T pris en charge durant l'ATU ou par l'assurance maladie (au titre du post-ATU ou de l'AMM) dans un centre participant ; ou

²⁸ CHU de Lyon-Sud, CHU de Montpellier, CHU de Nantes, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, hôpital Henri Mondor, CHRU de Lille, CHU de Toulouse, centre François Magendie, CHU de Rennes-Pontchaillou, CHU de Dijon et hôpital Saint-Louis
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 32/55
Avis version définitive

Référence	Étude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole V3.0 du 30/03/2020)
	- Patient décédé traité par CAR-T, (ne s'étant pas opposés de leur vivant à l'utilisation de leurs données) ; <u>Inclusion prospective</u> (à partir de la mise en place du registre) : - Patient éligible à un traitement par CAR-T pour son hémopathie maligne selon les indications prises en charge par l'assurance maladie (au titre de l'ATU/du post-ATU ou de l'AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique dans la même indication ; ou - Patient dont l'indication de CAR-T est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre qualifié ; ou - Patient jugé éligible à un traitement par CAR-T à l'issue d'une visite médicale réalisée dans un centre qualifié.
Principaux critères de non-inclusion	- Patient non-inscrit à la sécurité sociale en France <i>*A noter que les patients sans numéro de sécurité sociale et traités par CAR-T sont comptabilisés dans le registre afin d'assurer l'exhaustivité du recensement mais n sont pas inclus dans les analyses</i>
Schéma de l'étude	Parmi la population incluse, on distingue 4 sous-populations comme indiqué dans l'algorithme ci-dessous : - Patients inclus dans des essais cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'essai) - Patients non traités sans commande de CAR-T (pas de leucaphérèse) - Patients non traités avec commande de CAR-T (leucaphérèse) - Patients traités Algorithme de récupération des données de vraie vie des patients éligibles à un CAR-T en France <pre> graph TD A[Patients pour qui le traitement par CAR T a été évoqué en RCP] --> B[Patients éligibles] A --> C[Patients non éligibles] B --> D[Recueil rétrospectif] B --> E[Recueil prospectif] D --> F[Patients ayant eu une leucaphérèse et traités] E --> G[Patients ayant eu une leucaphérèse et traités] E --> H[Patients inclus dans un essai clinique] E --> I[Patients ayant eu une leucaphérèse et non traités] E --> J[Patients n'ayant pas eu de leucaphérèse] </pre> Les données des patients traités par CAR-T seront collectées au cours de la période d'hospitalisation ainsi qu'à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis tous les ans pendant les 3 prochaines années, puis à 10 ans et 15 ans, ou jusqu'à décès du patient. Les données des patients non traités par CAR-T seront collectées à 3 mois, puis tous les ans pendant 5 ans, puis à 10 ans et 15 ans, ou jusqu'au décès du patient.
Traitements étudiés	CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) administré en pratique courante de soin dans le cadre de leur AMM (ou de l'ATU).
Critère de jugement principal	Survie globale depuis l'éligibilité , définie comme le délai entre la date de RCP et le décès toutes causes confondues.
Critères de jugement secondaires	<u>Principaux critères de jugement secondaires</u> - Pourcentage de rémission objective évalué par l'investigateur défini comme le taux de rémission globale à 3 mois selon les critères Lugano 2014 pour les lymphomes et les critères appropriés (rémission cytologique / moléculaire) pour les LAL ; - Survie globale depuis l'administration du CAR-T, définie comme le délai entre la date d'administration du CAR-T et le décès toutes causes confondues ; - Survie sans progression depuis l'éligibilité, définie comme le délai entre la date d'éligibilité (RCP) et la date de progression ou de décès ;

Référence	Étude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole V3. 0 du 30/03/2020)
	- Survie sans progression depuis l'administration, définie comme le délai entre la date d'administration du CAR-T et la date de progression ou de décès ; - Durée de réponse, définie comme le délai entre la première date d'une première rémission (rémission complète ou partielle) et la date de progression ou de décès ; - Tolérance - Délais relatifs à l'éligibilité et à la fabrication ; - Caractéristiques des patients éligibles - Cause de non-éligibilité post-RCP (indication hors AMM, état général du patient, cinétique de la maladie, infection non contrôlée etc...).
Taille de l'échantillon	Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Aucun calcul de taille d'échantillon n'a été effectué.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> Les critères de jugement seront analysés par sous-type d'hémopathie maligne. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T ne sera effectué. Une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les médianes d'OS, de PFS et de durée de rémission ainsi que leurs IC_{95%}. <u>Populations d'analyse :</u> - <i>Population du registre</i> : ensemble des patients pour lesquels le traitement par CAR-T a été évoqué en RCP. - <i>Population RCP</i> : ensemble des patients pour lesquels le traitement par CAR-T a été évoqué en RCP à l'exclusion des patients non couverts par le système de sécurité sociale français. - <i>Population éligible</i> : ensemble des patients définis comme éligibles aux CAR-T par décision de RCP d'un centre pratiquant l'administration de CAR-T et confirmé à l'occasion d'une visite auprès d'un médecin hématologue d'un de ces centres. - <i>Population incluse</i> : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'étude). - <i>Population non traitée</i> : patients ayant ou n'ayant pas eu de leucaphérèse mais non traités CAR-T - <i>Population traitée</i> : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR-T.

8.4.2 Résultats

► Effectifs et caractéristiques des patients

A la date d'extraction des données du 1^{er} septembre 2020, le traitement par tisagenlecleucel a été évoqué en RCP pour 18 patients (population RCP). L'ensemble de ces 18 patients a été considéré éligible à l'administration du tisagenlecleucel et tous ont effectivement reçu le traitement. L'inclusion des patients éligibles à tisagenlecleucel s'est faite de façon rétrospective pour 16 patients (88,9%) et de façon prospective pour 2 patients (11,1%).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans le registre DESCAR-T sont présentées dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre DESCAR-T (indication LAL)

DESCAR-T	Patients traités (N=18)
Âge (ans)	
Médiane (Min-Max)	21,0 (7-25)
Par groupe d'âge, n (%)	
< 12 ans	1 (5,6)
[12-18[ans	2 (11,1)
[18-25[ans	15 (83,3)
≥25 ans	0
Sexe, n (%)	
Femme	7 (38,9)
Homme	11 (61,1)
Indices de performance ECOG, n (%)	
0	5 (27,8)
1	7 (38,9)
≥2	0
Manquant	6 (33,3)
Score de Lansky, n (%)	
<80	0
80	6 (33,3)
90	4 (22,2)
100	0
Manquant	8 (44,4)
Élévation des lactico-déshydrogénases, n (%)	
Oui	4 (22,2)
Non	9 (50,0)
Manquant	5 (27,8)
Envahissement du système nerveux central, n (%)	
Oui	4 (22,2)
CNS 1	3 (16,7)
CNS 2	0
CNS 3	1 (5,6)
Non	11 (61,1)
Manquant	3 (16,7)
Diagnostic, n (%)	
LAL B	15 (83,3)
Lymphome lymphoblastique B*	1 (5,6)
Manquant	2 (11,1)
Nombre de lignes de traitement antérieur, n (%)	
0 ou manquant	2 (11,1)
1	1 (5,6)
2	9 (50,0)
3	3 (16,7)
≥4	3 (16,7)
Délai entre l'arrêt de la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au CAR-T (mois)	
Moyenne (écart-type)	18 (21,4)
Médiane (Min-Max)	9 ,1 (-2,8 - 58,3)

► Conditions d'utilisation

La plupart des patients ont nécessité une seule séance de leucaphérèse (88,9%) et 2 patients (11,8%) ont eu besoin d'une seconde séance. Environ 83% des patients ont reçu une chimiothérapie stabilisatrice avant l'administration du tisagenlecleucel (« *bridging therapy* »).

Une lymphodépuration a été réalisée chez 88,9% des patients avant l'administration du tisagenlecleucel (essentiellement en utilisant la fludarabine et le cyclophosphamide).

Le délai médian entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production du traitement et le retour du produit final de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur site n'était calculable que chez 4 patients. Celui-ci était de 42 jours (Min-Max : 35 ; 45).

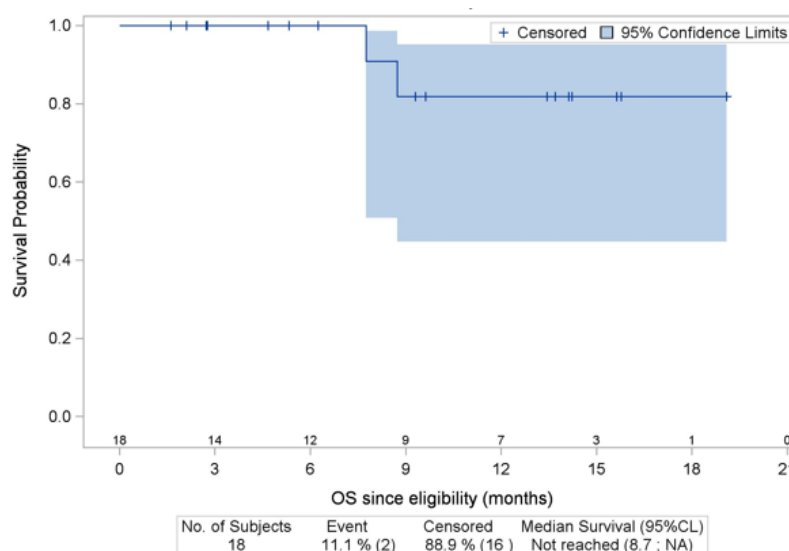
► Critère de jugement principal : survie globale à partir de l'éligibilité

A la date d'extraction des données du 1^{er} septembre 2020, avec un **suivi médian de 9,6 mois** par rapport à la date d'éligibilité, 2 (11,1%) des 18 patients atteints de LAL suivis dans le cadre du registre DESCAR-T étaient décédés (toutes causes confondues). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Tableau 10 : Données de survie globale depuis l'éligibilité (analyse du 1er septembre 2020 ; population éligible)

DESCAR-T	LAL DESCAR-T (N=18)
n décès, %	2 (11,1)
OS médiane [IC ₉₅] (mois)	NE [8,7 ; NE]
Probabilité de survie, % [IC ₉₅] :	
3 mois	100
6 mois	100
9 mois	81,8 [44,7 ; 95,1]
12 mois	81,8 [44,7 ; 95,1]

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale depuis l'éligibilité (registre DESCAR-T ; analyse du 1er septembre 2020 ; population éligible)



► Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité

A la date d'extraction, la survie globale médiane depuis l'administration du tisagenlecleucel (évaluable que chez les patients traités) n'était pas encore atteinte (IC₉₅% [8,8 ; NA]) et le taux de survie globale à 6 mois était de 100%

Le pourcentage de rémission globale des patients à 3 mois n'était évaluable que chez 12 patients (6 n'ayant pas une durée de suivi suffisante). Celui-ci était de 83,3% avec 2 patients (16,7%) ayant une rémission hématologique complète et 8 patients (66,7%) ayant une rémission moléculaire complète. Chez les patients répondeurs, la durée de rémission médiane était de 10,1 mois.

Sur les 10 patients ayant une rémission complète, 6 ont eu une rechute pendant le suivi, soit une médiane de la réponse de 10,1 mois [2,6 ; NE]

Tableau 11 : Réponse objective et durée médiane de la réponse (analyse du 1er septembre 2020 ; population éligible)

DESCAR-T	LAL
	DESCAR-T
Rémission objective obtenue à 3 mois, chez les patients évaluable (N=12)	
Meilleure rémission obtenue, n (%)	
<i>Rémission complète hématologique</i>	2 (16,7)
<i>Rémission complète moléculaire</i>	8 (66,7)
<i>Maladie progressive</i>	1 (8,3)
<i>Non évalué</i>	1 (8,3)
ORR chez les patients évaluable à 3 mois (%)	83,3
[IC ₉₅]	[51,6 ; 97,9]
Meilleure rémission obtenue depuis l'administration de Kymriah, chez les patients traités (N=15)	
Meilleure rémission obtenue, n (%)	
<i>Rémission complète hématologique</i>	7 (46,7)
<i>Rémission complète moléculaire</i>	8 (53,3)
<i>Réfractaire</i>	0 (0)
<i>Maladie progressive</i>	0 (0)
<i>Décès</i>	0 (0)
Durée de la réponse	
DOR médiane [IC ₉₅] (mois)	10,1 [2,6 ; NE]

La survie sans progression (SSP) pouvait être évaluée à partir de 2 dates différentes, à savoir :

- par rapport à la date d'éligibilité. Pour cette évaluation, la médiane de survie sans progression était de 12,7 mois (IC_{95%} [4,7 ; NE]), avec une probabilité de survie sans progression de 62,9% à 12 mois,
- par rapport à la date d'administration du tisagenlecleucel. Pour cette évaluation, la médiane de survie sans progression était de 11,4 mois (IC_{95%} [4,6 ; NE]), avec une probabilité de survie sans progression de 42,2% à 12 mois.

Tableau 12 : Survie sans progression (analyse du 1er septembre 2020 ; population éligible et traitée)

DESCAR-T	LAL	
	DESCAR-T (N=18)	
	Par rapport à l'éligibilité	Par rapport à l'administration
n événements, %	7 (38,9)	7 (38,9)
SSP médiane [IC ₉₅] (mois)	12,7 [4,7 ; NE]	11,4 [4,6 ; NE]
Probabilité de survie sans progression, % [IC ₉₅] :		
6 mois	78,6 [47,2 ; 92,5]	76,9 [44,2 ; 91,9]
12 mois	62,9 [32,8 ; 82,6]	42,2 [14,9 ; 67,7]

► Tolérance

Les résultats ci-dessous sont présentés pour les 16 patients avec des données disponibles au cours du suivi.

Quatre patients (25,0%) ont présenté des EI hématologiques persistants jugés liés au traitement (neutropénie [18,8%], anémie [12,5%] et thrombopénie [6,3%]). Un seul patient (6,3%) a présenté des EI non-hématologiques jugés liés au traitement, à savoir des affections gastro-intestinales et cutanées. Enfin, chez 4 patients (25,0%) ont présenté des infections de grade ≥3 ont été rapportées. À noter qu'aucun patient n'a présenté de syndrome de lyse tumorale, de maladie auto-immune ou de mutagenèse insertionnelle.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Six patients (37,5%) ont présenté un SRC, dont 1 cas de grade 3 et 5 de grade 1-2. L'événement était survenu en médiane 3,5 jours (Min-Max : 0-9) après l'administration du CAR-T et était résolu pour tous les patients, avec une durée médiane de l'EI de 7,0 jours (Min-Max : 3-11).

Par ailleurs, 4 de ces patients (66,6%) ont reçu un traitement anti-IL6 (tocilizumab et siltuximab) pour la prise en charge du SRC et 3 ont été admis en unité de soins intensif pour une médiane de 6 jours.

Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Un patient a présenté un SAM. Cet EI a été résolu en 4 jours.

Neurotoxicité

Un patient a présenté une neurotoxicité de grade 2. La durée de cet événement était de 5 jours et il a été résolu au jour 10 post-administration sans complication neurologique.

Décès

Deux patients sont décédés au cours du suivi à cause d'une progression de la maladie. Aucun de ces 2 cas n'était jugé lié au traitement par CAR-T. Le décès était survenu 8,74 mois et 6,18 mois après l'administration du CAR-T respectivement et les 2 patients avaient reçu un autre traitement de la LAL suite à une progression.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Données issues de l'autorisation temporaire d'utilisation

Pour rappel, KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn) depuis le 20 janvier 2017 et a bénéficié d'une ATU de cohorte (ATUc) du 25 juillet 2018 au 15 novembre 2019 dans l'indication :

- **Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement (indication évaluée dans le présent avis)**
- Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement (non détaillé dans cet avis).

Lors de la première évaluation par la Commission, seul un rapport intermédiaire de l'ATU était disponible. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé le rapport final comprenant des données de suivi jusqu'en novembre 2019.

Au total, 24 demandes d'ATU ont été reçues dans l'indication LAL parmi lesquelles 23 ont été acceptées et 21 patients ont été effectivement traités (un patient en attente, un patient ayant abandonné l'ATU après la livraison du CAR-T après décision du clinicien). Le délai moyen entre l'accord et l'injection du traitement a été de 64,7 jours (écart type = 19,18) jours (n=19) dans cette indication. Le délai moyen entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production du traitement et le retour du produit final sur site a été de 34,89 (écart type = 5,47) jours (n=21). Pour 2 patients, une pathologie infectieuse (digestive pour un des patient et urinaire et pulmonaire pour l'autre) a retardé l'administration du traitement. Sur les 21 patients traités 2 ont reçu des lots non-conformes. La non-conformité est considérée comme mineure : la viabilité cellulaire dans les lots de médicament produits pour ces deux patients était inférieure à la spécification requise de 70 %, soit respectivement 68,6 % et 66,2 %.

Par ailleurs, avant la mise en place de l'ATU de cohorte, 13 ATU nominatives avait été accordées depuis le 20/01/2017 dans l'indication de la LAL B.

Les principales caractéristiques des patients traités dans le cadre des ATU ainsi que leurs antécédents de traitement sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients de l'ATU de cohorte

Indication LAL	Patients inclus dans les ATU de cohorte N= 23
Patients inclus	23
Patients traités	21
Age moyen (années) à la demande de l'ATU	17,6

Nombre de lignes antérieures	
1	3
2	5
3	6
4	4
5	3
GCSH antérieure (19 évaluables)	13
Indice de performance de Karnofsky ≥ 70 (14 patients de 16 ans et plus évaluables)	13
Indice de performance de Lansky ≥ 90 (4 patients de moins de 6 ans évaluables)	4

Compte tenu du nombre de données manquantes et du suivi hétérogène des patients, les données d'efficacité sont à interpréter avec précaution : une rémission complète a été observée chez 14 patients sur 19 évaluables (73,7%) (dont les 2 patients ayant reçu les lots non-conformes) et la rémission complète avec récupération incomplète de l'hémogramme chez 3 patients (15,8%). Pour 1 patient il a été rapporté la progression de la maladie et pour 1 autre patient la maladie était réfractaire au traitement. Pour 2 patients les données étaient manquantes.

Au total, 5 patients ont présenté une rechute après l'obtention d'une rémission complète. Sur les 21 patients traités, 4 patients sont décédés. La médiane [IC95%] de survie sans événement était de 5,98 [5,52 ; 7,82] mois et la médiane de survie globale de 7,39 [4,34 ; NE] mois.

8.5.2 Étude PASS CCTL019B2401 issue des registres EBMT et CIBMTR

Pour rappel, dans le cadre de l'AMM européenne de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), une étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle de recueil de données issues d'un registre maladie a été demandée par l'EMA afin de caractériser de manière plus approfondie sa sécurité, notamment à long terme, chez des patients atteints de LAL et LNH. Dans ce cadre l'étude CCTL019B2401 a été mise en place (N° d'enregistrement : EUPAS32497).

► Méthodes

L'étude CCTL019B2401 est une étude observationnelle, multicentrique, non comparative, basée sur l'utilisation secondaire de deux bases de données :

- une base de données nord-américaine (CIBMTR - *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) ;
- une base de données européenne (EBMT - *European Society for Blood and Marrow Transplant*).

L'objectif principal de cette étude est de collecter des données de tolérance à 15 ans chez les patients atteints d'une prolifération maligne de cellules B (LAL-B ou LNH, y compris LDGCB) ayant reçu après commercialisation KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) pour une indication valide de son AMM. Parmi les objectifs secondaires, l'étude prévoit certaines analyses d'efficacité.

Il est prévu d'inclure environ 2 500 patients sur 5 ans, dont environ 1 000 enfants et jeunes adultes atteints de LAL). Une période de 15 ans de suivi est prévue pour chaque patient.

Les données détaillées dans le présent avis sont issues d'une extraction des données en date du 29 mai 2020 (CIBMTR) et du 8 juin 2020 (EBMT).

► Caractéristiques des patients et conditions d'utilisation

A la date d'extraction des données, 376 patients enfants ou jeunes adultes atteints d'une LAL B en rechute ou réfractaire et traités par tisagenlecleucel avaient été inclus dans cette étude (347 issus du CIBMTR et 29 de l'EBMT dont deux français). Sur ces 376 patients, 341 avaient un suivi suffisant pour l'analyse de l'efficacité et 315 pour la tolérance.

La majorité des patients a reçu une seule administration du tisagenlecleucel (93,9%). Toutefois, 45 patients atteints d'une LAL B ont reçu des doses supplémentaires à la demande du médecin traitant (CIBMTR).

Les patients étaient en médiane âgés de 13,8 ans (min 0,4 ; max 26,2) dans le CIBMTR et de 16,1 ans (min 1,2 ; max 25,6 ans) dans l'EBMT. Dans les 2 registres, les patients étaient majoritairement

des hommes (CIBMTR : 58,2% ; EBMT : 69,0%) et avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (CIBMTR : 86,7% ; EBMT : 94,4%). Le pourcentage de patients ayant reçu au moins une GCSH antérieure était plus élevé dans l'EBMT (65,5%) que dans le CIBMTR (29,4%). Plus de la moitié des patients du CIBMTR (57,6%) avaient reçu ≥ 3 lignes de traitements antérieurs (autres que GCSH). Le nombre élevé de données manquantes sur ce critère (n=18/29) ne permet pas d'analyser les traitements antérieurs reçus dans l'EBMT.

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du produit a été de 49 jours (min 0 ; max 1196) dans le CIBMTR et de 40 jours (min 0 ; max 414) dans l'EBMT.

► Résultats d'efficacité

Les données préliminaires d'efficacité concernant les réponses complètes sont résumées dans le tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 : Pourcentage de rémissions complètes et durée de la réponse (bases CIBMTR et EBMT)

B2401	LAL	
	CIBMTR (N=315)	EBMT (N=26)
Meilleure rémission obtenue au cours du suivi dans l'étude		
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
<i>Rémission complète</i>	269 (85,4)	21 (80,8)
<i>Absence de réponse</i>	46 (14,6)	5 (19,2)
Percentage (%)	85,4	80,8
[IC ₉₅]	[81,0 ; 89,1]	[60,6 ; 93,4]
Patients avec statut de MRD disponible au cours du suivi	144	ND
<i>Négative</i>	142 (98,6)	
<i>Positive</i>	2 (1,4)	
Meilleure rémission obtenue à 100 jours		
Meilleure rémission obtenue, n (%)		
<i>Rémission complète</i>	266 (84,4)	21 (80,8)
<i>Absence de réponse</i>	49 (15,6)	5 (19,2)
Pourcentage (%)	84,4	80,8
[IC ₉₅]	[80,0 ; 88,3]	[60,6 ; 93,4]
Patients avec statut de MRD disponible à 100 jours	143	ND
<i>Négative</i>	141 (98,6)	
<i>Positive</i>	2 (1,4)	
Durée de la rémission		
n événements/N répondeurs (CR + PR), %	140/269 (52,0)	ND
Type d'événement :		
<i>Décès lié à la maladie primaire</i>	1 (0,4)	
<i>Décès lié à une autre raison que le cancer</i>	4 (1,5)	
<i>GCSH</i>	44 (16,4)	
<i>Nouvelle administration de tisagenlecleucel</i>	26 (9,7)	
<i>Administration d'un autre CAR-T</i>	2 (0,7)	
<i>Rechute</i>	63 (23,4)	
DOR médiane [IC ₉₅] (mois)	23,91 [12,24 ; NE]	ND
Probabilité de maintien de la réponse, % [IC ₉₅] :		ND
<i>6 mois</i>	77,1 [70,4 ; 82,4]	
<i>12 mois</i>	62,8 [53,9 ; 70,4]	
<i>18 mois</i>	55,8 [43,2 ; 66,6]	
<i>24 mois</i>	41,8 [17,5 ; 64,7]	
<i>30 mois</i>	NE	

A la date d'extraction des données du 29 mai 2020, 120 (38,1%) des 315 patients atteints d'une LAL suivis dans le cadre du CIBMTR ont présenté un événement de rechute, d'échec de traitement ou de décès toutes causes confondues, et 76 (24,1%) ont reçu un autre traitement pendant qu'ils étaient en rémission. La survie sans événements médiane était de 12,3 mois (IC₉₅[9,34 ; NE]).

Un total de 60 décès a été observé dans le CIBMTR (19,0%). La médiane de survie globale n'était pas atteinte à la date d'extraction (IC₉₅[20,63 ; NE]) et la probabilité de survie était estimée à 79,7% à 12 mois et de 58,6% à 24 mois. Aucune donnée issue de l'EBMT concernant ces critères n'est disponible à ce jour.

► Résultats de tolérance

Les données préliminaires de tolérance sont résumées dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 : Données de tolérance (base CIBMTR et EBMT)

B2401 n (%)	CIBMTR				EBMT
	Dans les 100 jours	Entre 101 jours et 12 mois	Après 12 mois	À n'importe quel moment	Dans les 100 jours
	LAL (N=319)	LAL (N=274)	LAL (N=98)	LAL (N=319)	LAL (N=26)
Syndrome de relargage des cytokines	180 (56,4)	1 (0,4)	0	181 (56,7)	15 (57,7)
Échelle ASTCT		ND	ND	ND	
Grade 3	35 (11,0)				0
Grade 4	20 (6,3)				0
Grade 5	2 (0,6)				0
Neurotoxicités	90 (28,2)	0	0	90 (28,2)	2 (7,7)
Grade 3	15 (4,7)	ND	ND	ND	0
Grade 4	16 (5,0)				0
Grade 5	1 (0,3)				0
Cancers secondaires	4 (1,3)	2 (0,7)	0	6 (1,9)	0
Hypogammaglobulinémie	158 (49,5)	30 (10,9)	1 (1,0)	171 (53,6)	3 (13,6)
Syndrome de lyse tumorale	7 (2,2)	1 (0,4)	0	8 (2,5)	0
Grade 3	3 (0,9)	0	0	3 (0,9)	0
Grade 4	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	0
Grade 5	0	0	0	0	0
Autre toxicité	21 (6,6)	3 (1,1)	0	24 (7,5)	ND
Infections cliniquement significatives	95 (29,8)	80 (29,2)	6 (6,1)	147 (46,1)	9 (34,6)

► Données spécifiques relatives au sous-groupe des patients âgés de moins de 3 ans issus du registre CIBMTR

Ces données ont été collectées dans le cadre de la demande de l'EMA d'étude post-autorisation d'efficacité (PAES). Au total, 16 patients âgés de moins de 3 ans et atteints de LAL ont été inclus dans le registre CIBMTR à la date d'extraction du 29 mai 2020.

Les résultats de tolérance chez ces patients étaient les suivants :

- 8 patients (50,0%) ont eu un SRC (1 patient [6,3%] avec un SRC de grade 4, tous les autres étant de grade 1-2). Trois patients (18,8%) ont reçu un traitement pour la prise en charge du SRC (tocilizumab pour 2 patients et un autre traitement non spécifié pour le dernier) ;
- 1 patient (6,3%) a rapporté une neurotoxicité de grade 3. Cet EI est survenu 12 jours après l'administration et a duré 3 jours ;
- 7 patients (43,8%) avec une hypogammaglobulinémie ;
- 1 patient (6,3%) a présenté un syndrome de lyse tumorale ;
- 5 patients (31,3%) et 3 patients (18,8%) ont rapporté des infections cliniquement significatives, respectivement d'origine bactérienne et virale ;
- aucune toxicité d'organe de grade 3 ou 4 n'a été rapportée.

Les données d'efficacité ont permis d'observer des résultats comparables à ceux rapportés chez les patients plus âgés : 81,3% (IC₉₅[54,4 ; 96,0]) des patients ont obtenu une rémission complète.

A la date d'extraction, 53,8% (7/13) des patients répondeurs étaient en vie et sans rechute et parmi l'ensemble des 16 patients, 12 (75,0%) étaient en vie. Les médianes de durée de rémission et de survie globale n'étaient pas atteintes à cette date.

8.5.3 Autres données d'utilisation

Dans le cadre de ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données extraites du logiciel CellChain utiliser pour le support logistique pour la production et la livraison de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Ainsi, entre le 07/05/2019 et le 22/01/2021, le laboratoire a reçu 74 demandes de traitements en France :

- 1 demande venait d'être soumise et est en attente d'approbation,
- 8 demandes ont été annulées et non délivrées aux établissements hospitaliers,
- 65 demandes de traitement ont été approuvées réparties comme suit :
 - o 58 lots produits et livrés aux établissements de santé,
 - o 7 demandes non livrées aux établissements de santé :
 - 1 demande pour laquelle aucune aphérèse n'a été réalisée et aucun lot KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) n'a été produit
 - 1 demande pour laquelle une aphérèse a été réalisée et aucun lot n'a été produit
 - 2 demandes pour lesquelles une aphérèse a été réalisée et un lot produit mais sans livraison du produit fini
 - 1 demande pour laquelle une aphérèse récente a été réalisée et est en attente de production
 - 2 demandes récentes pour lesquelles les patients sont en attente de leur aphérèse.

Les délais de traitement et les délais de production n'ont pu être calculés que sur les 52 lots produits et livrés :

- le délai médian entre la demande approuvée de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et la livraison a été de 37 jours,
- le délai médian entre le départ des cellules de l'établissement et la réception de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par l'établissement = 30 jours.

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) à la demande de la Commission. KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est un médicament de thérapie innovante indiqué dans le traitement d'enfants et de jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

8.6.1 Rappels de la première évaluation

Lors de la première évaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) en date du 12/12/2018, la Commission avait considéré que les données disponibles issues d'études non comparatives montraient un pourcentage de rémission globale (avec ou sans récupération de la numération sanguine) à court terme (3 à 6 mois) élevé chez les patients ayant reçu le tisagenlecleucel dans des situations cliniques où le pronostic des patients est connu pour être défavorable. Ces rémissions avaient été maintenues chez certains patients (environ 1/2 à 1/3) après un suivi médian compris entre 6 et 9 mois.

La Commission avait souligné toutefois les éléments de discussion et les réserves suivants :

- la quantification précise de l'effet clinique était délicate en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle, dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable,
- les patients des études ont été lourdement prétraités (3,5 lignes antérieures en moyenne) et très peu de patients réfractaires primaires (6 dans l'étude ELIANA et 5 dans l'étude ENSIGN) ou en 1^{ère} rechute après GCSH allogénique ont été inclus,
- aucune donnée ne documentait l'efficacité et la tolérance du tisagenlecleucel chez les patients avec un état général altéré (inclusion restreinte aux patients avec un score de Karnofsky/Lansky ≥ 50),

- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme ne permettait pas de déterminer si les patients toujours en rémission lors de la dernière analyse de suivi peuvent être considérés comme guéris,
- le pourcentage élevé de rechutes observées pendant le suivi des études (29% dans l'étude ELIANA et 31% dans l'étude ENSIGN) indiquait que le bénéfice clinique de tisagenlecleucel est transitoire pour certains patients. La stratégie optimale de prise en charge de ces rechutes, associées à une forte mortalité (entre 56% et 68%) et l'intérêt d'un nouveau traitement par tisagenlecleucel ne sont pas connus à ce jour,
- les facteurs prédictifs de réponse n'étaient pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,
- les risques importants associés à tisagenlecleucel pouvaient menacer le pronostic vital du patient à court terme et/ou entraîner des complications à long terme (hypogammaglobulinémie),
- en raison du faible recul, il persistait des incertitudes sur la tolérance à long terme,
- enfin, les délais de production (entre 41 et 46 jours en médiane dans les études depuis la leucaphérèse) impliquaient qu'une proportion non négligeable n'a pas pu recevoir le traitement par tisagenlecleucel (18,6% dans l'étude ELIANA et 20,5% dans l'étude ENSIGN) principalement en raison du décès du patient avant l'administration ou de problème de production. En conséquence, la Commission avait souligné qu'il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (MITT), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de KYMRIA (tisagenlecleucel).

Sur la base des données alors disponibles, la Commission a conclu à un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. **Toutefois, compte tenu de ces incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement** (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR T puis la surveillance post perfusion), **la Commission a demandé des données complémentaires de plusieurs ordres** (données de suivi de l'étude pivot et de l'ATU, données issues d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T et données issues du dispositif post-ATU). La Commission a précisé qu'elle réévaluerait KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la base des données demandées devant être déposées annuellement. De plus, la Commission a souligné qu'elle serait attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel).

8.6.2 Nouvelles données

Suite à cette demande, le laboratoire Novartis a déposé un dossier de réévaluation comprenant les nouvelles données suivantes :

- des données de suivi issues des essais cliniques de phase II non comparatives (étude pivot ELIANA et étude support ENSIGN),
- l'actualisation de la comparaison indirecte (MAIC) prenant en compte les dernières données disponibles issues des études ELIANA et ENSIGN ainsi qu'une nouvelle étude de comparaison indirecte versus blinatumomab en population pédiatrique ;
- des résultats préliminaires du registre français DESCAR-T commun aux médicaments à base de cellules CAR-T et mis en place afin de répondre à la demande de la Commission ;
- et d'autres données d'utilisation, notamment celles issues du rapport final d'ATU et une étude de sécurité post-autorisation menée sur la base des registres américain (CIBMTR) et européen (EBMT).

Sur la base de ces données le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et une ASMR II.

► Efficacité

- Étude ELIANA

Un total de 97 patients a été inclus dans l'étude ELIANA : 79 ont été traités par tisagenlecleucel et 18 n'ont pas reçu le traitement en raison du décès avant l'administration (n=7), de problèmes de production (n=8) ou d'événement indésirable avant l'administration (n=3). Le suivi médian pour

l'analyse de la survie globale était de 30,2 mois lors de la dernière analyse en juillet 2019 contre 19,1 mois lors de la précédente évaluation par la Commission.

Parmi les patients traités par tisagenlecleucel, l'âge moyen était de 12 ans (min : 3 ans ; max 24 ans) et l'âge moyen au diagnostic de 6 ans (min : 0 ; max : 21 ans). La majorité de ces patients était en rechute après 3,5 lignes de traitements antérieures en moyenne et 6 patients avaient une maladie réfractaire primaire. Environ 60% avaient déjà eu une GCSH allogénique et six en avaient reçu deux. Le pourcentage de rémission globale (critère de jugement principal incluant les rémissions complètes – RC – et les RC sans récupération de la numération sanguine – RCi) à 3 mois a été de 82,3% (n=65/79) parmi les patients traités par tisagenlecleucel (analyse principale en population ITTm) et de 67,0% (n=65/97) parmi l'ensemble des patients inclus (analyse de sensibilité en population ITT).

Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et son administration effective, il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), qui s'apparente à une population per protocole dans le contexte d'une administration unique.

Aucun nouveau patient n'a été inclus dans cette analyse actualisée réalisée en juillet 2019. Par conséquent, les résultats concernant le critère de jugement principal (rémission complète à 3 mois) n'a pas été modifié (82,3% n=65/79). Concernant les critères de jugement secondaires :

- après un suivi médian de 10,56 mois, 24 des 66 (36,4%) patients ayant obtenu une RC ou une RCi ont présenté une rechute pendant le suivi. Ces rechutes sont survenues entre 36 et 1 255 jours après l'infusion de tisagenlecleucel. La médiane de durée de la rémission n'est toujours pas atteinte. Lors de cette dernière analyse de suivi, 23 patients (35%) étaient encore en rémission et 19 (29%) ont été censurés de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement ou parce qu'ils n'étaient plus évaluable.
- Alors qu'elle n'était pas atteinte lors de la précédente analyse, la médiane de survie sans événement a été de 23,7 mois (IC95% = [9,2 ; NE]), après un suivi médian de 9,1 mois.
- Un total de 28 patients est décédé (35,4%), la médiane de survie globale n'est toujours pas atteinte après un suivi médian de 30,2 mois.

S'agissant des données disponibles de qualité de vie, compte tenu du caractère non comparatif de l'étude et du nombre important de données manquantes, aucune conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie ne peut être retenue.

- **Étude ENSIGN**

Depuis la dernière analyse, deux patients supplémentaires ont été inclus dans cette étude et les patients traités sont désormais tous évaluable. Ainsi, un total de 75 patients a été inclus dans l'étude support ENSIGN : 64 ont été traités par tisagenlecleucel et 11 n'ont pas reçu le traitement en raison du décès avant l'administration (n=6), de problèmes de production (n=5). Les principales caractéristiques des patients traités étaient similaires à celles des patients de l'étude ELIANA.

Le suivi médian pour l'analyse de la survie globale était de 15,1 mois lors de la dernière analyse en mai 2019 contre 6,6 mois lors de la précédente évaluation par la Commission.

Lors de l'analyse finale de suivi, en date du 24/05/2019 :

- le pourcentage de rémission globale (RC + RCi) à 6 mois (critère de jugement principal) parmi les patients évaluable a été de 70,3% ; IC95% [57,6 ; 81,1]. Il est de 69,0% (n=29/42) ; IC95% = [52,9 ; 82,4] lors de la précédente analyse.
- Dans la population ITTm, après un délai médian de suivi de 11 mois, sur les 45 patients ayant eu une réponse complète, 13 ont eu une rechute (29,9%). La médiane de durée de la rémission n'est toujours pas atteinte.
- La médiane de survie sans événement a été de 15,6 mois IC95% [6,4 ; NE], après un suivi médian de 5,8 mois contre 7,9 mois IC95% [6,4 ; NA] lors de la dernière analyse.
- Un total de 30 (46,9%) patients sont décédés, la médiane de survie globale a été de 29,9 mois [15,1 ; 42,4] après un suivi médian de 15,1 mois, contre 23,8 IC95% [8,8 ; NA] lors de la dernière analyse.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée dans cette étude.

- **Données de comparaison indirecte versus données historiques (MAIC) ou blinatumomab**

L'actualisation des données de comparaison indirecte ajustées n'est pas susceptible de modifier la précédente évaluation à savoir qu'aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge historique ne peut être faite à partir de ces comparaisons indirectes.

- **Données issues du registre français DESCAR-T**

Afin de répondre à la demande de la Commission, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, non comparative, comportant un volet rétrospectif puis prospectif. Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Toutefois, à la date d'extraction des données, sur les onze centres français qualifiés à l'usage de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), seuls 6 ont été activés dans le registre DESCAR-T pour les patients LAL (CHU de Montpellier, CHU de Nantes, hôpital de la Pitié-Salpêtrière Paris, CHU de Toulouse, CHU de Rennes-Hôpital Pontchaillou et hôpital Saint-Louis Paris). La représentativité de cet échantillon par rapport à l'ensemble de la population éligible à un traitement par CAR-T en France n'est donc pas assurée. De plus le monitoring des données pour les centres récemment activés n'était pas encore effectif, impactant la qualité et l'exactitude des données.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020 après un suivi médian de 9,6 mois. À cette date, le registre contenait les données de 18 patients atteints de LAL considérés comme éligibles au traitement et tous traités par tisagenlecleucel.

Le délai médian entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production du traitement et le retour du produit final sur site n'était calculable que chez 4 patients. Celui-ci était de 42 jours (Min-Max : 35 ; 45).

Au total, 2 (11,1%) des 18 patients atteints de LAL suivis dans le cadre du registre DESCAR-T étaient décédés (toutes causes confondues) à la date d'extraction de la base. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Le pourcentage de rémission globale des patients à 3 mois n'était évaluable que chez 12 patients (6 n'ayant pas une durée de suivi suffisante). Celui-ci était de 83,3% avec 2 patients (16,7%) ayant une rémission hématologique complète et 8 patients (66,7%) ayant une rémission moléculaire complète. Chez les patients répondeurs, 7 ont eu une progression de la maladie pendant le suivi, la durée de rémission médiane était de 10,1 mois.

Les données concernant la composition des poches et la persistance des cellules CAR-T ne sont pas disponibles, bien que demandées par la Commission.

- **Données issues de l'ATU**

Au total, 24 demandes d'ATU ont été reçues dans l'indication LAL parmi lesquelles 23 ont été acceptés et 21 patients ont été effectivement traités (un patient en attente, un lot non fourni par le laboratoire). Le délai moyen entre l'accord et l'injection du traitement a été de 64,68 jours (écart type = 19,18) jours (n=19) dans cette indication. Le délai moyen entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production du traitement et le retour du produit final de sur site a été de 34,89 (écart type = 5,47 jours) (n=21).

Le nombre de données manquantes et l'hétérogénéité du suivi disponible limite l'interprétation des données d'efficacité issues de l'ATU de cohorte.

- **Autres données d'utilisation**

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) CCTL019B2401, une étude observationnelle, multicentrique, non comparative, basée sur l'utilisation secondaire de la base de données nord-américaine CIBMTR et européenne EBMT dont l'objectif est de collecter des données de tolérance à 15 ans chez les patients atteints d'une prolifération maligne de cellules B (LAL-B ou LNH, y compris LDGCB) ayant reçu après commercialisation KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

A la date d'extraction des données (29 mai 2020 pour le CIBMTR et 8 juin 2020 pour l'EBMT), 376 patients enfants ou jeunes adultes atteints d'une LAL B en rechute ou réfractaire et traités par

tisagenlecleucel avaient été inclus dans cette étude (347 issus du CIBMTR et 29 de l'EBMT dont deux français). Sur ces 376 patients, 341 avaient un suivi suffisant pour l'analyse de l'efficacité et 315 pour la tolérance. Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du produit a été de 49 jours (min 0 ; max 1196) dans le CIBMTR et de 40 jours (min 0 ; max 414) dans l'EBMT. Le pourcentage de rémission complète a été de 85,4% [81,0 ; 89,] dans l'étude CIBMTR et de 80,8% [60,6 ; 93,4] dans l'EBMT. Seul le CIBMTR rapporte des données concernant la durée médiane de la réponse (23,9 mois [12,4 ; NE]), la survie sans événement (médiane = 12,3 mois [9,3 ; NE]) et les décès (19%, médiane non atteinte).

► Tolérance

La totalité des patients traités par tisagenlecleucel dans les essais de phase II (ELIANA + ENSIGN), ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Le pourcentage d'EI grave a été 80% et d'EI de grade 3 ou 4 de 90%. Dans l'étude ELIANA, les EI les plus fréquents (>40% des patients) ont été les suivants : syndromes de relargage des cytokines (77,2%), hypogammaglobulinémie (40,5%), et fièvres (43%). Enfin, les risques importants associés à un traitement par tisagenlecleucel et identifiés au PGR restent : syndrome du relargage des cytokines, infections, toxicité neurologique grave, syndrome de lyse tumorale, déplétion prolongée en cellules B (hypogammaglobulinémie) et cytopénie hématologique non résolue à J28.

Les données en vie réelle, bien que parcellaires, rapportent un profil de tolérance cohérent avec les données rapportées dans les études cliniques. Celui-ci est marqué principalement par des SRC fréquents (CIBMTR : 56,7% ; EBMT : 57,7% ; DESCAR-T : 37,5 %), des événements neurologiques graves (CIBMTR : 28,2% ; EBMT : 7,1%) des hypogammaglobulinémies (CIBMTR : 53,6% ; EBMT : 13,6%) et des infections (CIBMTR : 46,1% ; EBMT : 34,6%).

8.6.3 Discussion

Au total, les données actualisées issues des essais cliniques montrent que les remissions complètes observées après l'administration du tisagenlecleucel restent durables chez certains patients (environ 1/3 à 1/2) avec un suivi médian supplémentaire d'environ 10 à 12 mois. Bien que des rechutes à distance soient possibles, la majorité des rechutes a été observée dans les 8 mois suivant la réinjection de tisagenlecleucel. La médiane de survie globale semble se confirmer dans l'étude ENSIGN (30 mois environ) et n'est toujours pas atteinte dans l'étude ELIANA.

Les données observationnelles en conditions réelles d'utilisation de KYMRIA[®] semblent cohérentes avec les résultats des études cliniques. Toutefois la Commission regrette l'imaturité des données issues du registre Français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité ne sont pas assurées à ce jour (N=18 patients éligibles et traités avec un suivi médian de 9,6 mois depuis l'éligibilité). Ces données sont donc à interpréter avec précaution et ne permettent de lever toutes les incertitudes soulevées par la Commission dans son avis du 12/12/2018.

Des données préliminaires issues des essais cliniques ELIANA et ENSIGN documentant le lien possible entre la composition des poches et l'efficacité ou la tolérance du tisagenlecleucel ont été déposées sous la forme d'un abstract non publié. Ces données ne permettent pas de lever les incertitudes identifiées sur la composition des poches, compte tenu de leur caractère exploratoire et du niveau de détail limité. Par conséquent, de nombreuses questions de recherche et de stratégie thérapeutique liées à la composition exacte des poches persistent faute de communication de la part du laboratoire sur ces éléments.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour toujours aucune donnée sur :

- l'impact du délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR-T sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,
- l'impact éventuel des chimiothérapies stabilisatrices administrées entre l'aphérèse et l'administration du traitement par CAR-T,
- et les facteurs prédictifs de réponse et les causes d'échec au traitement par CAR-T,

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues de deux phase II non comparatives montrant un taux de rémissions complètes de 67% qui semblent durables après un avec un suivi médian supplémentaire d'environ 10 à 12 mois, mais un nombre élevé de rechutes (au moins 1 patient sur 3), il est attendu un impact supplémentaire à court terme de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la morbi-mortalité. L'impact de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour faute de données robustes. En raison des nombreuses incertitudes sur le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme et du caractère préliminaire des données issues du registre DESCAR-T ne permettant pas de s'assurer de la transposabilité des données à la pratique courante, KYMRIA (tisagenlecleucel) apporte une réponse partielle au besoin médical mal couvert identifié, en l'état actuel du dossier.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Description	Nombre de patients	Disponibilité du rapport final
CCTL019B2001X Expanded Access Program for r/r pediatric/young adults ALL patients Etude de phase IIIb	Étude confirmatoire d'évaluation de l'efficacité et le profil de tolérance chez l'enfant et jeune adulte ayant une LAL-B en rechute ou réfractaire.	FPFV : 2 octobre 2017 10 patients inclus en France	2024
CCTL019A2205B (PAVO) Etude de suivi à long terme des patients inclus dans les essais cliniques évaluant le tisagenlecleucel. Durée de suivi de 15 ans	Cette étude a été mise en place afin de suivre pendant 15 ans les patients ayant reçu une thérapie CAR-T CD19 murine (CTL019) et/ou humanisé (CTL119) dans le cadre d'une étude clinique sponsorisée par Novartis ou par l'Université de Pennsylvanie, ou d'un programme d'accès au traitement géré par Novartis, quelle que soit l'indication étudiée. L'objectif principal de cette étude est de décrire une sélection d'effets indésirables différés suspectés d'être liés à la thérapie avec CAR-T CD19 précédemment reçue, selon les directives en vigueur des Autorités de Santé.	18 patients ont été inclus en France (nov. 2020) ; 68 patients à inclure en France (estimations en fonctions des inclusions dans les autres études ouvertes ou à ouvrir en France) Nombre de patients inclus estimés = 732	2036

8.7.2 Dans d'autres indications

Nom et type d'étude	Description	Patients	Disponibilité des résultats
Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH)			
CCTL019E2202 – ELARA A phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	To evaluate the efficacy and safety of CTL019 therapy as measured by complete response rate (CRR) as determined by a Blinded independent review committee (BIRC) assessment in the full analysis set (FAS)	113 patients to enroll/90 patients infused	Global FPFV: Q4 2018 Global LPFV : Q1 2020 Rapport en 2021

Nom et type d'étude	Description	Patients	Disponibilité des résultats
CCTL019C2202 – BIANCA A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory mature B-cell non-hodgkin lymphoma (NHL)	To evaluate the efficacy of tisagenlecleucel therapy in aggressive r/r B-NHL as measured by overall response rate (ORR), which includes Complete Response (CR) and Partial Response (PR). The primary endpoint analysis will be performed on FAS comprising aggressive r/r B-NHL subjects.	35 patients to enroll / 26 patients infused	Global FPFV : Q1 2019 Global LPFV : Q4 2020 Rapport en 2024
CCTL019H2301 – BELINDA Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial	<i>Endpoints to be confirmed:</i> To compare CTL019 therapy to standard of care salvage therapy (chemotherapy followed by autologous HSCT or local standard of care) with respect to progression-free survival (PFS) response criteria as determined by an independent review committee (IRC).	318 patients to enroll / randomized patients	Global FPFV : Q2 2019 Global LPFV : Q1 2020 Rapport en 2024
CCTL019J2101 – PORTIA Phase Ib study of tisagenlecleucel in combination with pembrolizumab in relapsed/refractory (r/r) Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) patients	To evaluate the safety and efficacy of the administration of tisagenlecleucel in combination with pembrolizumab in patients with r/r DLBCL who have received 2 or more lines of systemic therapy, including an anti-CD20 and anthracycline based chemotherapy and having failed or are not candidates for or not consenting to ASCT.	Planned 32 adult patients	FPFV Q4 2018 LPFV Q3 2021 Rapport en 2024
CCTL019L12101C– CTL019 + Ibrutinib A phase Ib, multicenter study to determine the safety and tolerability of tisagenlecleucel in combination with ibrutinib in adult patients with relapsed and/or refractory diffuse large B-cell lymphoma	To characterize safety and tolerability of CTL019 in combination with ibrutinib (incidence and severity of AEs and SAEs including changes in lab values)	Planned number of patients: 40	Global FPFV: Q2 2020
Leucémie aigüe lymphoblastique			
CCTL019G2201J – CASSIOPEIA A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	To assess the efficacy and safety of CTL019 in first line high-risk pediatric and young adult patients with B cell ALL who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation therapy	160 patients to enroll / 140 patients infused	Global FPFV: Q2 2019 Cut off: March 2021 (40 patients infused)
PASS			
CCTL019B2401 Prospective registry to assess long term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with CTL019	Cette étude a été mise en place afin de suivre pendant 15 ans les patients (enfant, jeunes adultes et adultes) atteints de prolifération maligne des cellules B ayant reçu ou devant recevoir le tisagenlecleucel pour une indication valide de son AMM.	FPFV 2020 Q2	2038

Nom et type d'étude	Description	Patients	Disponibilité des résultats
	L'objectif principal de ce registre sera d'évaluer la tolérance du tisagenlecleucel en vie réelle, mesurée par le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables (incluant les cancers secondaires) et des anomalies biologiques (grade 3-4 uniquement). Les autres objectifs visent notamment à évaluer l'efficacité à long terme de ce traitement.		

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement de la LAL B, la stratégie thérapeutique repose sur ⁶:

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie intensive à base de vincristine, corticostéroïdes, anthracyclines et asparaginase, son objectif est obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle $\leq 5\%$) et si possible une maladie résiduelle (MRD) indétectable ($< 10^{-4}$) ;
- une phase de consolidation après l'obtention d'une rémission complète d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction (mercaptopurine, thioguanine, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide ou cytarabine)
- une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses généralement à base de methotrexate et mercaptopurine par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome Philadelphie.

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale (par methotrexate généralement) est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associé à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition. Le pronostic après une première ligne de traitement tient compte des caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques...), de l'âge et de la sensibilité aux traitements notamment appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après une première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisée chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%), les 5 à 10% restant correspondant aux patients décédés en raison des effets indésirables liés aux chimiothérapies ou aux patients réfractaires d'emblée (ou réfractaire primaire). Le pronostic de ces derniers est généralement défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'est pas standardisé mais peut inclure :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
- l'ilotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- le blinatumomab, chez les adultes (18-25 ans) en cas de LAL B Philadelphie négative en rechute ou réfractaire (cf. avis du 25/10/2019) et chez les moins de 18 ans ayant une LAL B Philadelphie négatif, exprimant le CD19, réfractaire ou en rechute après au moins deux

- traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf. avis du 08/01/2020).
- des soins de support à visée palliative.

Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de première rechute en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes en cours de traitement)^{14 15 16}. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)¹⁷ et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1^{ère} rechute, une deuxième greffe peut être discutée.

Place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique :

KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute. D'après les critères d'inclusions des essais cliniques, cette indication correspond aux patients :

- en 2^{ème} rechute médullaire ou plus,
- ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel,
- ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie,
- ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,
- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+,
- ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GCSH par le patient.

En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIA, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

Faute de donnée comparative robuste, la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à ses alternatives thérapeutiques, et en particulier le blinatumomab (BLINCYTO) n'est pas connue. Néanmoins, prenant en compte les résultats des comparaisons indirectes ajustées et dans la mesure où des rémissions durables sont observées avec KYMRIA (tisagenlecleucel), chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégié.

La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients prétraités par BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas établie. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude de support ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion).

Il persiste des inconnues ou des incertitudes quant à l'expression tumorale du CD19 qui, dans les essais cliniques, devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant

l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue.

Les données d'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic restent limitées, ces patients ayant été exclus des essais cliniques.

Enfin, la Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,**
- KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,**
- et que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.**

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

010.1 Service Médical Rendu

► La LAL à cellules B de l'enfant et du jeune adulte est une hémopathie grave. Cette maladie est susceptible d'engager le pronostic vital des patients à court terme en cas de maladie réfractaire, ou en rechute après une GCSH ou après la 2^{ème} rechute ou plus.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important à court et moyen terme. Il reste à déterminer plus long terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatible avec le délai d'attente avant l'administration de KYMRIA[®].

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- la gravité de la LAL B chez les patients réfractaires, en rechute après une GCSH ou après la 2^{ème} rechute ou plus et de sa faible prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle de réponse à ce besoin, prenant en compte :
 - l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme avec une transposabilité à la pratique courante de soin non assurée en raison des données encore limitée issues du registre français commun aux cellules CAR-T,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données pertinentes,
 - les limites méthodologiques de la comparaison indirecte du tisagenlecleucel rendant la quantification précise de l'effet clinique délicate,
 - et les incertitudes persistantes sur les conséquences cliniques, notamment en terme d'efficacité, des délais de production et de la composition exacte des poches,
- de l'absence de l'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier) du fait :
 - des hospitalisations dans un centre qualifié, parfois à distance domicile du patient, avec des séjours en réanimation possibles (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques),
 - de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins, considérant la nécessité :
 - d'habilitation des établissements selon des critères précis,
 - de coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),

KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est important dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B

réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité actualisées des études cliniques ELIANA et ENSIGN qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de pourcentage de rémissions complètes (60 à 67% de la population ITT maintenues chez au moins un tiers des patients après un suivi médian de plus de 3 ans) et de survie globale (médiane de 29,9 mois chez les patients traités dans ENSIGN et toujours non atteinte dans ELIANA), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital à court terme pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une guérison,
- de l'actualisation des résultats des comparaisons indirectes qui, malgré leurs limites, suggèrent un bénéfice de KYMRIAH (tisagenlecleucel) par rapport aux traitements standards,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme,
- mais des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier :
 - la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste,
 - de l'efficacité en vie réelle au regard de l'immaturité des données du registre DESCAR-T (18 patients traités, 6 centres activés, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats des études cliniques,
 - le maintien de l'efficacité clinique à moyen et long terme, notamment sur l'obtention de guérisons pour les patients en rémission durable,
 - et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme

la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, KYMRIAH (tisagenlecleucel) apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

010.3 Population cible

Les nouvelles données épidémiologiques disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 12/12/2018, à savoir que la population cible de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus est **au maximum de 50 patients par an**.

À titre d'information, entre le 07/05/2019 et le 22/01/2019, le laboratoire a indiqué avoir validé 65 demandes de traitements (cf. paragraphe 9.2.3).

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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, ainsi que précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

► Demandes de données

Malgré sa demande initiale, la Commission constate que les données en vie réelle recueillies sont encore insuffisantes pour lever les incertitudes. La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats des études PASS et PAES, et de toute nouvelle donnée disponible, qui devront lui être soumis annuellement.

Elle réévaluera KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

La Commission précise qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR. Concernant le contenu exact des poches, les données déposées ne permettant pas de conclure de façon robuste sur le lien possible entre la composition de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et l'efficacité ou la tolérance de ce médicament. La Commission souhaiterait donc que ces données, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherches et de stratégie thérapeutique, soient collectées en pratique courante.

► Autres demandes

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.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KYMRIAH 1,2x10 ⁶ – 6x10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion 1 ou plusieurs poches de 50 ml (CIP : 34009 550 578 1 9)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2018 (après avis positif du CHMP le 28 juin 2018). <u>Engagements dans le cadre de l'AMM (pour l'indication dans la LAL B) :</u> Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme : <u>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) :</u> recueil de données issues d'un registre de maladie (EBMT et CIBMTR) (rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038). <u>Études d'efficacité post-autorisation (PAES) :</u> recueil issu d'un registre de maladie de données d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints de LAL B et âgés de moins de 3 ans (rapports annuels intermédiaires, rapport final en décembre 2023)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>Désignation de médicament orphelin</u> dans : - la LAL B : 29 avril 2014 ; - le lymphome diffus à grandes cellules B : 14 octobre 2016. <u>Désignation de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP).</u> <u>ATU de cohorte</u> octroyée par l'ANSM le 17 juillet 2018 et entrée en vigueur le 25 juillet 2018 dans le : - Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement ; - Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. 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 KYMRIAH doit être administré dans un établissement de santé qualifié L'arrêté du 8 août 2019 publié au Journal Officiel du 20 août 2019 précise les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par cellules CAR T en onco-hématologie en France
Code ATC	L01XX71