



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

► Quel progrès ?

Maintien d'un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules

souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission.

En 2^{ème} ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » (généralement R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (patients chimiosensibles), de la chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés.

Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

Place du médicament

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence.

KYMRIA (tisagenlecleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides

sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérese.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T, la leucaphérese, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (90% 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,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

► Recommandations particulières

L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 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 les incertitudes qui persistent 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 patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. ¹
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité actualisées dans la population ITT de l'étude pivot JULIET qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (environ 24 % des patients inclus dont 16 % étaient toujours en réponse avec un suivi médian de 40,3 mois) et de survie globale (médiane de 8,2 mois ; probabilité de survie à 40,3 mois de 27 %), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, - 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 : <ul style="list-style-type: none"> o la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste, o l'efficacité en vie réelle de KYMRIA (tisagenlecleucel) au regard de l'immatunité des données du registre français DESCAR-T (11 centres activés, 44 patients traités, suivi médian de 3,3 mois depuis l'éligibilité, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats de l'étude pivot JULIET, 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, <p>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 mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.</p>
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	<p>Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence.</p> <p>KYMRIA (tisagenlecleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.</p> <p>Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques</p>

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).

soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3ème ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

En raison des délais de mise à disposition du produit (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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (90% 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,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

Population cible

La population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) est estimée à environ 800 patients par an, dans un contexte où 480 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T.

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 DES MEDICAMENTS A BASE DE CELLULES CAR-T

La première évaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par la Commission de la Transparence dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B réfractaire ou en rechute (R/R) en 3^{ème} ligne et plus, a eu lieu en décembre 2018. Pour rappel, l'AMM et le périmètre de remboursement de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sont restreints au lymphome diffus (LDGCB) alors que ceux de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) couvrent également le lymphome médiastinal primitif (LMPGCB).

Lors de de cette première évaluation, basée principalement sur les résultats des études pivots de phase II non comparatives JULIET et ZUMA-1, la CT avait conclu à des taux de réponse jamais obtenus dans des situations cliniques engageant le pronostic vital 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 ces médicaments en l'absence de comparaison directe à la prise en charge usuelle,
- l'absence de donnée sur l'impact du délai de production des CAR-T chez des patients dont le pronostic vital est engagé à court terme,
- la nécessité de disposer de données sur un effectif plus important avec 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,
- 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 ces deux médicaments. 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 ces deux médicaments intervient 2 ans après son avis initial et s'appuie sur l'actualisation des résultats des études pivots, 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 (seulement 11 centres activés, peu de patients inclus au regard des patients traités en pratique, suivi très court [3,3 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 pivots, qui sont les plus robustes à ce stade avec des suivis médians de plus de 3 ans, confirment les taux de réponse obtenus sur la population ITT (de l'ordre de 36 % dont 27 % de RC dans JULIET et de 68 % dont 50 % de RC dans ZUMA-1) ainsi que des réponses prolongées (16 % des patients toujours en réponse à 40 mois dans JULIET et 35 % à 27 mois dans ZUMA-1). 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 (36 % des patients en vie à 36 mois dans JULIET et 44 % à 48 mois dans ZUMA-1) et qu'un plateau de survie semble se dessiner dans les études pivots, les résultats ne permettent pas à ce stade de conclure avec certitude à des guérisons 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, au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que :

- les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes (EI de grade \geq 3 dans 90 % des cas dans JULIET et 98 % dans ZUMA-1), notamment neurologiques (12,8 % vs 30 %),
- KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dispose d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérese.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

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 5 à 7 semaines, mais qui semblent aujourd'hui similaires entre les deux médicaments. 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 d'attente, 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation, à la demande de la Commission, de la spécialité **KYMRIAH (tisagenlecleucel), $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion**, inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son AMM obtenue le 23 août 2018 dans le « traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la 2^{ème} ligne ou plus d'un traitement systémique ».

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 mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies (cf. rubrique 07 du présent avis). La Commission a également indiqué qu'il s'agissait d'un traitement de 3^{ème} ligne ou plus chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients éligibles et que les patients éligibles à KYMRIAH (tisagenlecleucel) devaient avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec les délais de traitement (depuis la détermination de l'éligibilité du patient jusqu'à la réinjection).

Compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance et de la complexité du processus de traitement, la Commission a formulé la demande de données complémentaires suivante :

- être destinataire des données de suivi de l'étude pivot JULIET, des données de l'ATU et de l'étude d'efficacité post-autorisation (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 dans l'indication de l'AMM et le passage d'une ASMR IV à une ASMR III (modérée).

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) est également indiqué dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la 2^{ème} rechute ou plus. Cette indication est également en cours de réévaluation et fera 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/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf

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/>

A noter que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) une autre thérapie génique constituée de cellules CAR-T anti-CD19 autologues, est également en cours de réévaluation par la Commission. Pour rappel, dans son avis du 5 décembre 2018, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute après la 2^{ème} ligne ou plus.

02 INDICATIONS

« **KYMRIAH est indiqué pour le traitement des :**

- Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans 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

« **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 [du RCP]). La fabrication et la libération de KYMRIAH prend habituellement 3-4 semaines.

Posologie

[...]

Posologie chez les adultes atteints de LDGCB

- **De 0,6 à 6 x 10⁸ 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/ μ L.

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 débuter 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/ μ L, il convient de retraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration de KYMRIAH.

[...]

LDGCB

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (25 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 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 :

- Bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours).

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable si le taux de globules blancs (GB) du patient est ≤ 1 000 cellules/μL la semaine avant la perfusion de KYMRIAH.

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 [du RCP]).

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

Depuis le précédent avis rendu par la Commission de la Transparence concernant KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans la prise en charge du LDGCB, le besoin médical n'a pas été modifié.

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas⁵). On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH⁵.

► **Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)**

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %⁵) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus)⁵. Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (TFL). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé.

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018⁶ à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic.

Ce type de lymphome agressif est caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Les LDGCB sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des problèmes diagnostiques posés par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

► Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques^{7,8} proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (*anti-CD19 CAR-T cells*), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission⁷.

En 2^{ème} ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » (généralement R-DHAP⁹, R-ICE¹⁰ ou R-GDP¹¹) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), de la chimiothérapie haute dose (intensification)¹² et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés. Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un

⁶ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁷ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 116-25

⁸ NCCN Guidelines Version 1.2021. B-Cell Lymphomas

⁹ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹⁰ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹¹ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

¹² Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹³ en cas d'éligibilité du patient (ou autogreffe). L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

► Besoin médical

Si une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas, le pronostic est réservé lors de rechutes multiples et péjoratif en cas de maladie réfractaire et chez les patients non éligibles à la greffe. **De ce fait, en 3^{ème} ligne et plus, et au regard des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance des CAR-T récemment disponibles, de la complexité du processus de fabrication et d'administration, le besoin médical dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est considéré comme partiellement couvert.**

¹³ Très peu de patients sont actuellement traités (< 100 patients allogreffés / an en France). Le registre des greffes de la SFGM-TC n'a enregistré que 24 allogreffes dans le traitement du DLBCL en 2016, et majoritairement chez des patients chimio-sensibles

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans l'indication de l'AMM correspondant au périmètre du remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIAH (tisagenlecleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 3^{ème} ligne et plus dans le traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). A partir de ces lignes de traitement, la stratégie thérapeutique n'est pas standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques (cf. paragraphe 04 du présent avis). Par conséquent, il n'est pas possible de segmenter les différentes situations cliniques pour décrire les comparateurs cliniquement pertinents.

05.1 Médicaments

Chez les patients en échec à au moins deux lignes de chimiothérapie et à une autogreffe si le patient y était éligible, la prise en charge actuelle repose sur :

- un traitement par CAR-T selon l'éligibilité : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) cf. tableau ci-dessous.
- une polychimiothérapie (sans qu'aucun protocole standard ne soit recommandé) suivie d'une consolidation à base d'une chimiothérapie haute dose suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles ;
- diverses chimiothérapies dont PIXUVRI (pixantrone) (cf. tableau ci-dessous)
- un traitement palliatif chez les sujets ayant, notamment, des comorbidités importantes ;

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
PIXUVRI (pixantrone) <i>Servier</i>	Non	« Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement. » <i>AMM conditionnelle depuis le 10/05/2012</i>	09/11/2016	Faible	Considérant que : - aucune nouvelle étude n'a été fournie dans le cadre de cette réévaluation, - les incertitudes persistent sur la transposabilité des données, de l'étude initialement évaluée, à la pratique clinique, avec un niveau non optimal de la démonstration de l'efficacité, la Commission considère que PIXUVRI (pixantrone), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, en 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne.	Oui

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) Gilead Sciences	Oui	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. AMM du 23/08/18	<i>En cours de réévaluation</i>
---	-----	--	---------------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité POLIVY (polatuzumab) a obtenu une AMM en janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des données disponibles¹⁴. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en consolidation de la chimiothérapie, est proposée⁷ aux patients répondeurs à cette chimiothérapie, sous réserve d'éligibilité (âge inférieur à 65-70 ans, absence de comorbidité importante, existence d'un donneur identifié).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans le traitement du LDGCB sont YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation de la chimiothérapie ainsi que diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé et les soins palliatifs.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 1^{er} mai 2018 avec un libellé superposable : *“Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma. Limitation of Use: KYMRIA is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma”*.

► Prise en charge en Europe

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
Angleterre/Pays de Galles	Oui	Population de l'AMM
Ecosse	Oui	
Allemagne	Oui	
Danemark	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Finlande	Oui	
Norvège	En cours	
Autriche	Oui	
Belgique	Oui	
Suède	En cours	
Espagne	Oui	
Italie	Oui	
Suisse	Oui	
République Tchèque	Oui	
Croatie	Oui	
Slovénie	Oui	
Roumanie	Oui	
Grèce	Oui	
Portugal	Oui	Patient par patient

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	12 décembre 2018 (inscription)
Indication	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
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	KYMRIA est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles . 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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à

	<p>KYMRIAH doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.</p> <p>Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (90 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients sur les risques encourus est primordiale.</p> <p>KYMRIAH 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.</p>
<p>ASMR (libellé)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 24% de la population ITT) et sur la survie globale avec une médiane de suivi d'environ 7 mois, dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, - des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme, - de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme, <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, KYMRIAH apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.</p>
<p>Etudes demandées</p>	<p>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 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>à être destinataire des données :</u> <ul style="list-style-type: none"> - de suivi de l'étude JULIET, - de l'ATU (nominative et de cohorte), - de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES), chez les patients avec un LDGCB en rechute/réfractaire, qui doit être mise en place (voir paragraphe 8.6.1) conformément aux engagements prévus par l'AMM, 2. <u>la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T :</u> <p>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.</p> <p>Ces données devront également permettre de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), <p>La Commission demande que le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CART anti-CD19 ...) soit relevé.</p> <p>Le recours au registre européen de l'EBMT, dont la qualification a été réalisée par l'EMA, pourrait être envisagé.</p>

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 l'évaluation initiale de KYMRIAH (tisagenlecleucel), les données prises en compte par la Commission dans l'avis du 12 décembre 2018 et rappelées dans le présent avis ont concerné :

- les résultats de l'étude pivot de phase II non comparative JULIET,
- les résultats de l'étude complémentaire de phase II non comparative monocentrique A2101J portant sur 14 patients traités ayant un LDGCB ;
- les résultats de comparaisons indirectes ajustées (MAIC) entre les données de l'étude JULIET et celles des traitements de rattrapage utilisés dans l'étude SCHOLAR-1 (qui regroupe les résultats de 2 études cliniques et 2 cohortes), dans les études d'extension CORAL ou celles de la pixantrone (études PIX301 et Eyre).

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

- une **actualisation des données de l'étude JULIET** au 20 février 2020 avec un suivi médian théorique (de l'injection à la date d'analyse) de 40,3 mois pour l'évaluation de la réponse et de 9,4 mois pour la survie (cf. rubriques 08.1 et 08.3 du présent avis) ;
- une **actualisation des résultats de l'étude complémentaire A2101J** avec un suivi médian de 60,7 mois ;
- les **résultats intermédiaires de l'étude prospective de suivi à long terme PAVO** (CCTL019A2205B) chez des patients traités par CAR-T anti-CD19 murin (tisagenlecleucel = CTL019) ou humain (CTL119) dans le cadre d'une étude clinique menée par Novartis, l'université de Pennsylvanie ou un programme d'accès précoce. Dans la mesure où l'analyse de l'efficacité a été menée dans une population groupée avec seulement 7 % de patients atteints de LDGCB et de l'inclusion de patients traités par un CAR-T non conforme à KYMRIAH (tisagenlecleucel), les résultats ne sont pas présentés.
- Des résultats de comparaisons indirectes (cf. rubrique 08.1 du présent avis) :
 - une **actualisation des résultats des comparaisons indirectes ajustées (MAIC) versus SCHOLAR-1 et CORAL** en prenant en compte les résultats actualisés au 20 février 2020 de l'étude JULIET¹⁵,
 - des **comparaisons indirectes de KYMRIAH (tisagenlecleucel) à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)** ;
- des **résultats préliminaires issus du registre français DESCAR-T** demandé par la Commission dans son avis du 12 décembre 2018 (cf. rubrique 08.4 du présent avis) ;
- et d'autres données en conditions réelles d'utilisation (cf. rubrique 08.5 du présent avis) issues :
 - du **rapport final d'ATU de cohorte**,
 - de l'**étude PASS B4201** demandée par l'EMA et alimentée par les bases de données EBMT et CIBMTR,

¹⁵ Novartis Study report. Indirect Treatment Comparisons of Efficacy for Tisagenlecleucel versus Comparators among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. October 2020.

- d'études observationnelles menées dans des centres français¹⁶, nord-américains¹⁷ et britanniques¹⁸ (cf. rubrique 08.5 du présent avis). A noter que les résultats des études menées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni sont issus de résumés de présentations orales et ne sont par conséquent pas présentés.

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. Aucune donnée n'est par ailleurs disponible à la date du présent avis concernant l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES). Le rapport final de cette étude est prévu en 2023 et les rapports intermédiaires seront inclus dans les rapports de la PASS non interventionnelle basée sur les données recueillies dans le registre européen EBMT.

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude pivot JULIET

La méthode et les résultats de l'étude JULIET, précédemment évaluée par la Commission, sont rappelés de façon succincte. Pour plus d'informations sur l'évaluation initiale, se reporter à l'avis de décembre 2018².

8.1.1.1 Rappel de la méthode

L'étude JULIET est une étude de phase II non comparative réalisée chez des patients en bon état général (score ECOG \leq 1) avec une espérance de vie estimée \geq 12 semaines et ayant un LDGCB, en rechute ou réfractaire après \geq 2 lignes de traitement (incluant du rituximab et une anthracycline), et après échec d'une autogreffe ou étant non éligible à une autogreffe ou refusant de la réaliser. Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B était un des critères de non-inclusion.

L'objectif principal de cette étude de phase II non comparative était d'évaluer l'efficacité de KYMRIA^H (tisagenlecleucel) dans la cohorte principale de patients traités par le médicament provenant du site de fabrication aux Etats-Unis.

Après réalisation d'une leucaphérèse nécessaire à la fabrication de KYMRIA^H (tisagenlecleucel) les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration par voie IV pendant 3 jours consécutifs de fludarabine à la dose de 25 mg/m²/j et de cyclophosphamide à la dose de 250 mg/m²/j (chimiothérapie non requise pour les patients présentant un nombre de leucocytes \leq 1 000 cellules/ μ l dans la semaine précédant l'administration du tisagenlecleucel). Puis les patients recevaient ensuite le tisagenlecleucel en une seule administration à la dose de 5x10⁸ cellules T CAR+ viables selon le protocole, avec une variation considérée comme acceptable comprise entre 1x10⁸ et 5x10⁸ en perfusion IV d'environ 5-10 min.

8.1.1.2 Résultats : rappel et actualisation

► Effectifs et analyses (cf. tableau 1)

L'avis d'inscription de KYMRIA^H (tisagenlecleucel) en date du 12/12/2018², reposait sur les analyses réalisées aux dates d'extraction suivantes :

- 20/12/2016 : analyse intermédiaire prévue au protocole lorsque 51 patients de la cohorte principale devaient avoir reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible (suivi médian de 3,7 mois) ;

¹⁶ Sesques P. et al. Commercial anti-CD19 CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. Am J Hematol. 2020 ; 95 :1324-1333.

¹⁷ Riedell PA, et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Clinical Outcomes, Toxicities, and Patterns of Use in Institutions Utilizing Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. Transplantation and cellular Congress, Orlando, 2020.

¹⁸ Kuhn A. et al. Outcome of high-grade lymphoma patients treated with CD19 CAR-T – Updated real-world experience in the UK. EHA Library. 2020; 295063; S243.

- 08/03/2017 : analyse principale prévue lorsque 80 patients de la cohorte principale devaient avoir reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible (suivi médian de 5,6 mois). Au moment de l'analyse principale, les inclusions sont toujours en cours ;
- 08/12/2017 : analyse actualisée réalisée lorsque les 81 patients de l'analyse principale avaient un suivi d'au moins 12 mois (suivi médian de 13,9 mois pour l'évaluation de la réponse et de 6,7 mois pour l'évaluation de la survie globale). Elle porte sur 111 patients traités (ITTm) parmi 165 inclus (ITT) et 238 sélectionnés ;
- 21/05/2018 : analyse supplémentaire portant sur 115 patients traités (ITTm) parmi 167 inclus (ITT) et avec un suivi médian de 19,3 mois pour l'évaluation de la réponse et de 7,4 mois pour l'évaluation de la survie globale.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une nouvelle analyse supplémentaire (extraction de la base de données au 20 février 2020) avec un suivi médian théorique de 40,3 mois (calculé entre la date d'injection et la date de cut-off).

Tableau 1. Résumé des analyses effectuées (étude JULIET)

Etude JULIET	Données disponibles en 2018			Nouvelles données déposées
	Analyse principale 08/03/2017	Analyse actualisée 08/12/2017	Analyse supplémentaire 21/05/2018	Analyse Supplémentaire 20/02/2020
Nombre de patients inclus (ITT)	147	165	167	167
Nombre de patients traités (ITTm)				
- Cohorte principale**	92	95	99	99
- Population totale***	99	111	115	115
Nombre de patients traités et évaluables [‡]				
- Cohorte principale**	81	93	99	99
- Population totale***	83	109	115	115
Suivi médian théorique* pour l'évaluation de la réponse	5,6 mois	13,9 mois	19,3 mois	40,3 mois
Suivi médian pour l'analyse de la survie sans progression (mois)	2,1 mois	2,5 mois	2,6 mois	2,8 mois
Suivi médian pour l'analyse de la survie globale (mois)	3,6 mois	6,7 mois	7,4 mois	9,4 mois

[‡]Evaluation disponible à au moins 3 mois ; **provenance du traitement du site américain ; *** provenance du traitement du site américain et du site allemand ; * durée entre l'injection et la date de cut-off.

Au total, à la date de la dernière analyse évaluée par la Commission (21/05/2018), 238 patients avaient été sélectionnés et 167 avaient été inclus (ayant eu une leucaphérèse avant la phase d'inclusion = population ITT) parmi lesquels 115 (68,9 %) avaient été traités par tisagenlecleucel (population ITTm). Les principaux motifs d'arrêt précoce de l'étude (n = 52) étaient le décès (n = 16 ; 30,8 %), la décision de l'investigateur (n = 16 ; 30,8 %), et l'échec de fabrication du tisagenlecleucel (n = 13, 25 %).

A la date de l'analyse supplémentaire en date du 20 février 2020, parmi les 115 patients de la population ITTm traités par tisagenlecleucel, 79 (68,7 %) étaient sortis de l'étude. Les raisons principales de la sortie d'étude étaient le décès (n = 54 ; 68,4 %) et la progression de la maladie (n = 12 ; 15,2 %)

► Délai d'administration

Pour rappel, le délai médian entre l'inclusion et la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur le site de l'étude a été de 54 jours (de 30 à 357 jours) pour 99 patients. Le délai médian entre le screening et la perfusion du tisagenlecleucel a été de 115 jours (min = 49 ; max = 396).

► Traitements concomitants et ultérieurs

Dans l'attente de l'administration de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la majorité des patients (103 patients, 89,6 %) ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie. Les plus utilisés étaient le cyclophosphamide (n = 90), le rituximab (n = 61) et la fludarabine (n = 59),

Avant l'administration du tisagenlecleucel, 107 patients sur 115 ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive, dont 85 patients ont reçu un schéma de chimiothérapie lymphodéplétive à base de fludarabine.

A la date de l'analyse du 20 février 2020, 52 patients (45,2 %) ont reçu un traitement anticancéreux après le traitement par KYMRIA (tisagenlecleucel), principalement des anticorps monoclonaux (31,3 %), et 7 patients (6,1 %) ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques post-KYMRIA (tisagenlecleucel)

► **Principales caractéristiques des patients inclus**

Tous les patients inclus dans la cohorte principale étaient atteints de LDGCB à un stade majoritairement avancé (76,6 % des de stade III ou IV) avec un pronostic défavorable (69,1 % de score IPI \geq 2). La moitié des patients traités était en rechute et l'autre moitié était réfractaire. Les patients avaient reçu dans la majorité des cas au moins 2 lignes de traitements anticancéreux (93,8 %). Près de la moitié des patients avait reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (47 %). Néanmoins, les patients sélectionnés et traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) étaient plus jeunes (57 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général (ECOG 0 : 51% ou ECOG 1 : 49 %) qu'attendu à ce stade avancé de la maladie. Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B était un des critères de non-inclusion

► **Critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale (selon le comité centralisé)**

Pour rappel, l'analyse principale a porté sur la cohorte principale, à savoir 81 patients traités à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain parmi les 99 patients ayant reçu le traitement et disposant d'un suivi d'au moins 3 mois.

Dans un contexte où un écart important est observé entre les effectifs de patients sélectionnés (n = 238), inclus (n = 167) et traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) (n = 115) au moment de l'analyse au 21/05/2018, et dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA (tisagenlecleucel) et son administration effective du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection), la Commission a considéré qu'il était cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (ITTm), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de KYMRIA (tisagenlecleucel).

Avec un suivi médian de 5,6 mois, dans la population effectivement traitée (ITTm), le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 53,1 % (43/81) dont 39,5 % (32/81) de réponses complètes.

Des pourcentages du même ordre avaient été observés avec un recul supplémentaire :

- avec un suivi médian de 13,9 mois (au 08/12/2017) : 51,6 % (48/93) de réponse globale avec 39,8 % (37/93) de réponse complète (dans la population ITTm c'est-à-dire la population traitée). Avec une analyse conservatrice dans la population incluse (ITT, n = 165), ces pourcentages passent à 33,9 % (56/165) pour la réponse globale et à 24,2 % (40/165) pour la réponse complète ;
- avec un suivi médian de 19,3 mois (au 21/05/2018) : 53,5 % (53/99) de réponse globale avec 40,4% (40/99) de réponse complète (dans la population ITTm). Les résultats en ITT n'étaient pas décrits dans le dossier fourni.

A la date de la nouvelle analyse du 20 février 2020, un patient supplémentaire a obtenu une réponse complète par rapport à la dernière analyse (21 mai 2018). A cette date, dans la population ITTm de la cohorte principale (n = 99), le taux de réponse globale est donc de 54,5 % (n = 54 ; IC_{95%} [44,2 ; 64,6]) dont 41,4 % (n = 41) de réponses complètes. Dans la population ITT totale (n = 167), le taux de réponse globale est de 36,5 % (n = 61 ; IC_{95%} [29,2 % ; 44,3 %]) avec 26,9 % (n = 45) de réponses complètes.

A la date de l'analyse, avec un suivi médian de 40,3 mois, parmi les 61 patients ayant eu une RC ou une RP :

- 26 patients (42,6 %) étaient toujours en réponse (soit 22,6 % des patients traités)
- 20 patients (32,8 %) avaient progressé (soit 17,4 % des patients traités),
- 9 patients (14,8 %) avaient reçu un nouveau traitement anticancéreux (soit 7,8 % des patients traités) ;
- 4 patients (6,6 %) étaient décédés, dont 2 pour une raison autre que le cancer,
- 1 patient avait retiré son consentement
- et l'information n'était pas disponible pour 1 patient.

Le tableau 2 ci-dessous résume les résultats sur le critère de jugement principal aux différentes analyses.

Tableau 2. Résumé des résultats sur le critère de jugement principal (étude JULIET)

Critères de jugement	Population ITTm (cohorte principale)			Population ITT	
	Analyse principale au 08/03/2017 (n = 81)	Analyse supplémentaire au 21/05/2018 (n = 99)	Analyse supplémentaire au 20/02/2020 (n = 99)	Analyse actualisée au 08/12/2017 (n = 165)	Analyse supplémentaire au 20/02/2020 (n = 167)
ORR - % (n) IC _{95%}	53,1 % (43/81) [41,7 ; 64,3]	53,5 % (53/99) [43,2 ; 63,6]	54,5 % (54/99) [44,2 ; 64,6]	33,9% (56/165) [26,8 ; 41,7]	36,5% (61/167) [29,2 ; 44,3]
Meilleure réponse obtenue, % (n)					
CR	39,5% (32/81)	40,4% (40/99)	41,4 % (41/99)	24,2% (40/165)	26,9% (45/167)
PR	13,6% (11/81)	13,1% (13/99)	13,1 % (13/99)	9,7% (16/165)	9,6% (16/167)
SD	13,6% (11/81)	13,1% (13/99)	12,1 % (12/99)	ND	9,0% (15/167)
PD	22,2% (18/81)	25,3% (25/99)	25,3 % (25/99)	ND	18,0% (30/167)
Inconnu	11,1% (9/81)	8,1% (8/99)	8,1 % (8/99)	ND	36,5% (61/167)

► Critères de jugement secondaires

➤ Durée de réponse

Pour rappel, parmi les patients de la cohorte principale ayant obtenu une réponse complète ou partielle, le délai médian d'obtention de la réponse a été de 0,9 mois (IC_{95%} [0,9 ; 1,0]) quelle que soit la date d'analyse. Lors de l'analyse principale, la durée médiane de réponse n'était pas encore atteinte. La majorité des rechutes a eu lieu au cours des six premiers mois. La probabilité de maintien de la réponse a été de l'ordre de 65 % à 12 mois avec les analyses actualisées.

A la date de la nouvelle analyse du 20 février 2020, la durée médiane de réponse n'était toujours pas atteinte. La probabilité de maintien de la réponse a été de l'ordre de 60 % à 36 mois.

➤ Survie sans progression (SSP)

Pour rappel, la médiane de SSP dans la population totale traitée (n = 99) était de 2,9 mois quelle que soit la date d'analyse (avec une durée médiane de suivi de 2,1, 2,5 ou 2,6 mois). La majorité des événements de progression ou de décès toutes causes confondues était survenue au cours des 3 premiers mois, principalement chez les patients n'ayant pas atteint une réponse complète. Lors de l'analyse principale (n = 99 patients traités), les pourcentages de survie sans progression ont été estimés à 6 mois à 40 %, à 9 mois à 37 % et à 12 mois à 37 %. Avec les analyses actualisées, les pourcentages de survie sans progression ont été du même ordre.

A la date d'analyse du 20 février 2020, sur les 115 patients traités par tisagenlecleucel, 71 (62 %) ont eu un événement de progression ou de décès. Avec un suivi médian de 2,6 mois, la SSP médiane était toujours de 2,9 mois (IC_{95%} [2,3 ; 5,2]). La probabilité de survie sans progression était de 35,2 % à 18 mois.

➤ **Survie sans événement (SSE)**

Dans le premier avis d'inscription de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la médiane de SSE a été de 2,6 (IC_{95%} [2,1 ; 3,1]) mois chez l'ensemble des patients traités (n = 99), avec une durée médiane de suivi de 2,2 mois.

A la date d'analyse du 20 février 2020, sur les 115 patients traités par tisagenlecleucel, 87 (75,7 %) ont présenté un événement de progression de la maladie, une rechute, ont initié un traitement anticancéreux ou sont décédés. Avec un suivi médian de 2,8 mois, la médiane de SSE était de 2,8 mois (IC_{95%} [2,1 ; 3,1]). La probabilité de survie sans événement était de 27,4% à 18 mois.

➤ **Survie globale (SG)**

Lors de l'analyse principale du 08/03/2017, la médiane de SG n'était pas atteinte.

Dans l'analyse actualisée du 08/12/2017, après un suivi médian de 6,7 mois celle-ci était de :

- 11,1 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] dans la population ITTm ;
- 8,2 mois IC_{95%} [5,8 ; 11,7] dans la population ITT.

Dans l'analyse supplémentaire du 21/05/2018 également fournie dans le dossier d'inscription, seuls les résultats en ITTm (n = 115 patients traités parmi les 167 inclus) avaient été déposés par le laboratoire. La médiane de survie globale était de 11,1 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] avec un suivi médian de 7,4 mois.

A la date d'analyse du 20 février 2020, 70 patients étaient décédés (60,9 %) sur les 115 patients traités. Avec un suivi médian de 9,4 mois, la médiane de SG dans la population ITTm était toujours de 11,1 mois (IC_{95%} [6,6 ; 23,9] ; cf. figure 1 ci-dessous). Dans la population ITT (n = 167), 101 patients étaient décédés (60,5 %) et la médiane de SG était de 8,2 mois (IC_{95%} [5,8 ; 11,7]).

La probabilité de survie globale à 36 mois était de 36,2 % dans la population ITTm et de 29,0 % dans la population ITT.

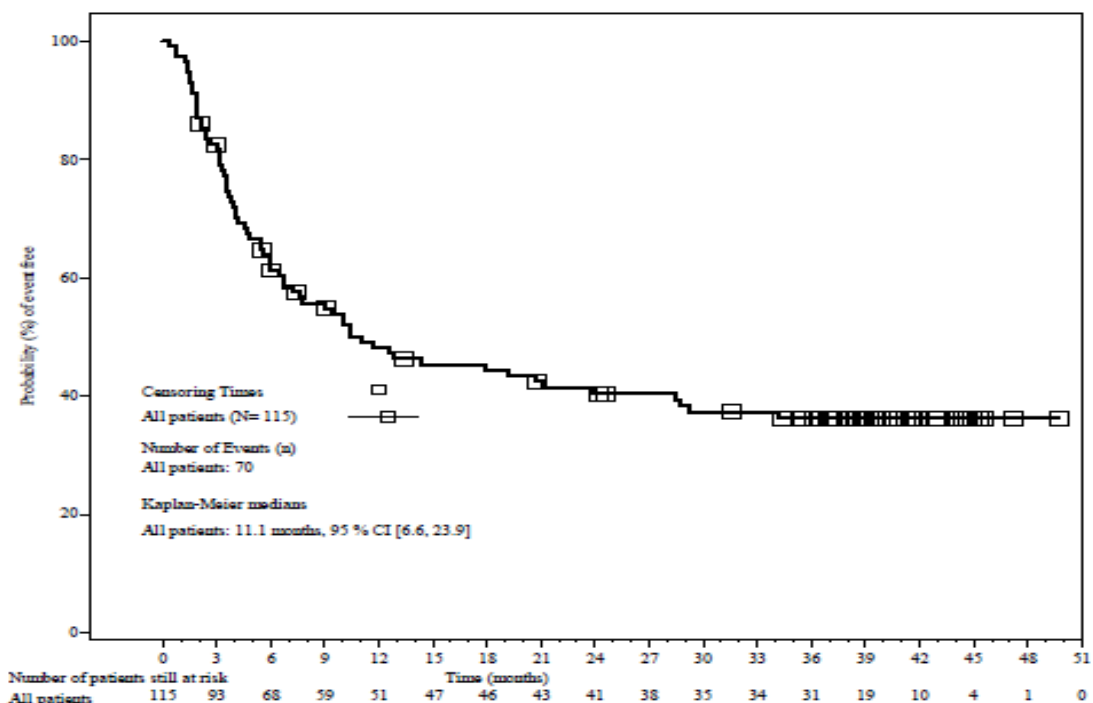


Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (étude JULIET ; population ITTm ; analyse du 20 février 2020)

Le tableau 3 ci-dessous résume les résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité de l'étude JULIET lors des différentes analyses.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires aux différences analysées (étude JULIET ; populations ITTm et ITT)

Critères de jugement	Population ITTm (cohorte principale)			Population ITT	
	Analyse principale au 08/03/2017 (n = 81)	Analyse supplémentaire au 21/05/2018 (n = 99)	Analyse supplémentaire au 20/02/2020 (n = 115)	Analyse actualisée au 08/12/2017 (n = 165)	Analyse supplémentaire au 20/02/2020 (n = 165)
Durée de réponse n événements* (%) Suivi médian, mois DRm, mois [IC _{95%}]	ND	17/53 (32,1) 8,74 NE [10 ; NE]	19/54 (35,2) 14,64 NE [10,0 ; NE]	NA	NA
Survie sans progression n événements (%) Suivi médian - mois SSPm, mois [IC _{95%}]	47 (47,5) 2,14 2,9 [2,2 ; NE]	68 (59,1) 2,5 2,9 [2,3 ; 4,2]	71 (61,7) 2,63 2,9 [2,3 ; 5,2]	NA	NA
Survie sans événements n événements (%) Suivi médian (mois) SSEm, mois [IC _{95%}]	59 (59,6) 2,17 2,6 [2,1 ; 3,1]	ND	87 (75,7) 2,76 2,8 [2,1 ; 3,1]	NA	NA
Survie globale n décès (%) Suivi médian, mois SGm, mois [IC _{95%}]	29 (29,3) 3,6 NA [6,5 ; NA]	61 (53,0) 7,4 11,1 [6,6 ; NA]	70 (60,9) 9,4 11,1 [6,6 ; 23,9]	84 (50,9) 6,7 8,2 [5,8 ; 11,7]	101 (60,5) 9,4 8,2 [5,8 ; 11,7]

* n événements / n répondants ; DRm : durée de réponse médiane ; SSPm : survie sans progression médiane ; SSEm : survie sans événement médiane ; SGm : survie globale médiane ; ND : non disponible

8.1.2 Etude complémentaire A2101J

8.1.2.1 Rappel de la méthode

Il s'agit d'une étude de phase II monocentrique réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis, non comparative qui a inclus des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B ou folliculaire sans alternative curative, présentant un pronostic sombre (survie estimée < 2 ans) et chez lesquels une réponse partielle ou une maladie stable avait été obtenue au cours du dernier traitement. Les patients atteints de LDGCB devaient être en rechute ou présenter une maladie résiduelle après une autogreffe ou ne pas être éligible à une greffe. Les patients ont reçu le tisagenlecleucel entre le 11/03/14 et le 02/08/16.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le pourcentage de réponse globale (ORR) à 3 mois, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR). La réponse était évaluée au TEP-SCAN selon les critères de l'*International Working Group* de 1999. Les objectifs secondaires incluaient notamment la tolérance, les durées médianes de réponse (DOR), de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS).

8.1.2.2 Résultats

Lors de la précédente évaluation par la Commission, les résultats ont été présentés avec un suivi médian de 28,6 mois.

Au total, 38 patients avaient été recrutés et 28 avaient reçu le traitement à la dose médiane de 5×10^8 (min : $1,79 \times 10^8$ - max : $5,00 \times 10^8$). Parmi eux, 23 étaient atteints d'un LDGCB dont 14 ont reçu le traitement.

Les 14 patients étaient âgés en médiane de 58 ans et étaient à un stade avancé de la maladie avec 94 % des patients présentant un stade III ou IV. La majorité (86 %) était réfractaire à leur précédent traitement. La moitié des patients avait reçu respectivement une autogreffe et 3 lignes antérieures de traitement.

Au total, 7 patients avaient obtenu une réponse complète ou une réponse partielle à 3 mois (critère de jugement principal), représentant un pourcentage de réponse globale de 50 % (IC_{95%} [23 ; 77]).

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte. La médiane de survie sans progression était de 3,2 mois (IC_{95%} [0,9 ; NA]). La survie globale médiane était de 22,2 mois.

Lors de l'analyse complémentaire réalisée à 5 ans (suivi médian de 60,7 mois), 49 patients ont été inclus (dont 32 patients atteints de LDGCB) et 38 ont été traités (77,6 %) parmi lesquels 24 étaient atteints de LDGCB. Les 24 patients étaient âgés de 55 ans en médiane (min-mx : 25-77), étaient à majorité des hommes (n = 17 ; 71 %), étaient de stade avancé pour 71 % d'entre eux et 92 % étaient réfractaires. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 traitements antérieurs et 46 % avaient déjà bénéficié d'une autogreffe. Au total, 54 % ont reçu un traitement dans l'attente de l'injection par KYMRIAH (tisagenlecleucel).

Parmi les 24 patients atteints de LDGCB traités (population ITTm), 14 patients ont obtenu une réponse complète ou partielle (58 %) dont 11 (46 %) ont eu une réponse complète. La durée médiane de réponse était de 61,4 mois (IC_{95%} [3,2 ; NA]) avec plus de 60 % des patients répondeurs, toujours en réponse à 5 ans. La survie sans progression médiane était de 5,8 mois (IC_{95%} [1,6 ; 64,2]) avec 31 % des patients sans progression ou décès à 5 ans.

Concernant la persistance du CAR, parmi les 12 patients (atteints de LDGCB et de LT) avec une réponse complète et pour lesquels l'information était disponible, le transgène était continuellement détectable par qPCR chez 6 patients (50 % ; durée médiane de 39,4 mois). Parmi les 23 patients ayant eu une rechute et pour lesquels l'information était disponible, 4 (17,4 %) n'avaient plus de transgène détectable.

8.1.3 Comparaisons indirectes

8.1.3.1 MAIC versus traitements de rattrapage historiques

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de KYMRIAH (tisagenlecleucel), le niveau de preuve des résultats de ces comparaisons indirectes a été jugé discutable pour les raisons suivantes :

- l'étude Eyre (comparaison à la pixantrone) n'a pas été citée dans la revue systématique de la littérature réalisée par le laboratoire en mai 2017, alors que cet article a été publié en 2016, ce qui pose la question de l'exhaustivité. Cette comparaison indirecte a été réalisée dans un deuxième temps.
- choix des études servant de groupes contrôles non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude JULIET ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) dans SCHOLAR-1 ;
- 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 durées médianes de suivi très différentes ;
 - sur les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables, la proportion de patients en rechute et réfractaires ;
 - sur les antécédents de traitement (autogreffe) et le nombre de lignes de traitement antérieures ;

En conséquence, ces comparaisons indirectes n'ont été présentées qu'à titre indicatif dans l'avis de 2018.

La méthode et les principaux résultats analysés sont rappelés ci-dessous ainsi qu'une actualisation des résultats avec les données de l'étude JULIET à la date d'analyse du 20/02/2020.

Aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge actuelle n'a pu être faite à partir de ces comparaisons indirectes.

► Rappel de la méthode

En l'absence de données cliniques comparatives disponibles dans le développement clinique de KYMRIAH (tisagenlecleucel), des comparaisons indirectes ont été réalisées entre les données de l'étude non comparative JULIET (avec un suivi médian d'environ 7 mois pour la survie globale) et des données historiques relatives aux traitements actuellement utilisés pour la prise en charge des

patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, non éligibles à une greffe, à partir de la 3^{ème} ligne ont été identifiées par une revue systématique de la littérature réalisée le 10/05/2017. Quatre sources de données (résumées/données individuelles non disponibles) ont ainsi été retenues comme étant des groupes contrôles historiques :

- les traitements de rattrapage évalués dans l'étude SCHOLAR-1 ;
- les traitements de rattrapage évalués dans les études d'extension CORAL chez les patients :
 - o en rechute d'une autogreffe de 2^{ème} ligne (CORAL I, N=75)
 - o réfractaires au protocole de rattrapage de 2^{ème} ligne (CORAL II, N=203)
- l'étude pivot PIX301 sur la pixantrone.

► Résultats

➤ JULIET versus sous-groupes de SCHOLAR-1

Le suivi médian de l'étude SCHOLAR-1 était plus long que celui de l'étude JULIET. Il n'était pas possible d'ajuster sur toutes les caractéristiques pertinentes. Seules les caractéristiques observées et systématiquement rapportées dans les deux études ont été incluses dans l'ajustement. Les critères pris en considération pour réaliser les ajustements ont été : diagnostic primaire (LDGCB vs non-LDGCB), score IPI, caractère réfractaire (primaire, secondaire, rechute dans les 12 mois suivants l'autogreffe). Pour réaliser ces ajustements, seuls 77 patients de l'étude JULIET ont été pris en compte parmi les 99 de la cohorte principale. Les variables telles que le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures et les ASCT antérieures n'ont pas pu être comparées en raison d'informations limitées ou incomplètes dans la publication SCHOLAR-1.

Le moment de recueil des données sur les caractéristiques initiales des patients différait également entre les deux études : des données ont été recueillies lors de l'inclusion dans l'étude JULIET, tandis que SCHOLAR-1 mesurait les caractéristiques au moment du diagnostic pour les cohortes d'observation et au moment de la randomisation pour les essais randomisés. De plus, l'étude SCHOLAR-1 ne donne aucune information sur la fenêtre de temps entre l'évaluation initiale et le début du traitement.

Les résultats d'efficacité étaient uniquement évaluables chez certains patients traités dans SCHOLAR-1 (523/636 avec réponse rapportée et 603/636 avec survie rapportée), ce qui pouvait entraîner un biais de sélection dû à la survie ou à d'autres raisons. Aucune imputation n'a été effectuée pour les patients de SCHOLAR-1 dont les réponses étaient manquantes. Aucune information n'est disponible sur la nature des traitements de rattrapage dans SCHOLAR-1.

Dans SCHOLAR-1, le pourcentage de réponse objective a été de 26 % IC_{95%} [21 ; 31] dont un pourcentage de réponse complète de 7 % IC_{95%} [3 ; 15]. La médiane de survie globale a été de 6,3 mois IC_{95%} [5,9 ; 7,0].

Les comparaisons indirectes après ajustement entre les résultats de l'étude JULIET (en ITTm) et ceux de l'étude SCHOLAR-1 montrent en termes de :

- pourcentage de réponse globale : 49 % versus 26 %, $p < 0,01$;
- pourcentage de réponse complète : 38,9 % versus 7 %, $p < 0,01$;
- survie globale : HR = 0,66 IC_{95%} [0,48 ; 0,90], $p < 0,05$.

Avec les données issues de l'analyse en date du 20/02/2020 dans la population effectivement traitée (ITTm) de l'étude JULIET, les comparaisons indirectes après ajustement suggèrent :

- **un pourcentage de réponse globale de 50,6 % versus 26,0 % ; $\Delta = 24,6$ % ; IC_{95%} [13,1 ; 36,1] ; $p < 0,01$,**
- **un pourcentage de réponse complète de 40,0 % versus 7,0 % ; $\Delta = 33,0$ % ; IC_{95%} [22,1 ; 44,0] ; $p < 0,01$,**
- **une médiane de survie globale de 11,7 mois (IC_{95%} [6,5 ; 28,5]) versus 6,3 mois (IC_{95%} [5,9 ; 7,0]) ; HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,49 ; 0,89] $p < 0,01$.**

➤ JULIET versus études groupées d'extension CORAL I et II

Les études d'extension CORAL I et II correspondent au suivi rétrospectif des patients âgés de moins de 65 ans au moment des inclusions entre 2003 et 2008 dans l'étude de phase III CORAL (N=477).

Cette étude avait pour objectif de comparer deux protocoles de rattrapage (en 2^{ème} ligne, R-ICE versus R-DHAP) suivis d'une autogreffe pour les patients éligibles.

Le suivi médian des patients en échec de l'autogreffe (N=75) a été de 32,8 mois (étude d'extension CORAL I) et celui des patients qui ont échoué au traitement de rattrapage (N=203 dont 166 évaluables) a été de 30,1 mois (étude d'extension CORAL II).

Trois caractéristiques des patients ont été prises en compte pour les ajustements : sexe masculin, score IPI (<3) et autogreffe comme précédent traitement avec rechute post-autogreffe. Les données du score IPI n'étaient disponibles que pour 115 des 203 patients n'ayant pu bénéficier d'une autogreffe, et pour 67 des 75 en rechute après autogreffe dans les études d'extension CORAL, pouvant entraîner une confusion résiduelle due au score IPI de base.

Les ajustements ne permettaient pas de prendre en compte toutes les différences entre études. Par exemple, la répartition du nombre de traitements antérieurs a été différente entre les études bien que les critères d'inclusion prévoyaient l'inclusion de patients prétraités par deux lignes de traitement ou plus. Dans l'étude JULIET, environ la moitié (49,3%) ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieur, alors que les patients inclus dans l'étude CORAL devaient être candidats à la chimiothérapie de troisième intention (ils étaient tous prétraités par 2 lignes de traitements).

Il est important de souligner que le mode de calcul de la durée de la survie globale n'était pas identique entre l'étude JULIET et les études d'extension CORAL. Dans l'étude JULIET, il était calculé à partir de la date d'injection de KYMRIAH alors que dans les études d'extension, il était estimé à partir de la date de rechute post-autogreffe pour l'étude d'extension CORAL I et à partir de l'échec du traitement d'induction pour l'étude d'extension CORAL II. Par conséquent, la durée de survie dans l'étude JULIET a été recalculée pour réduire les biais.

Comme pour toute comparaison de groupes de traitements non randomisés, cette comparaison était sujette à un biais potentiel dû à des facteurs de confusion non observés ou non mesurables.

Avec les données issues de l'analyse en date du 21/05/18 dans la population effectivement traitée (ITTm) de l'étude JULIET (N=99 pour les pourcentages de réponse et N=115 pour la survie globale), les comparaisons indirectes montrent en termes de :

- pourcentage de réponse globale : 53,6 % versus 40,3 %, $p < 0,05$;
- pourcentage de réponse complète : 41 % versus 28,4 %, $p < 0,05$;
- survie globale : HR = 0,42 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,55], $p < 0,01$.

Lorsque les analyses sont réalisées en ITT (population incluse de l'étude JULIET), les pourcentages de réponses sont du même ordre et les médianes de survie globale sont les suivantes (JULIET versus CORAL) :

- population traitée (ITTm) : 16,3 mois ; IC_{95%} [11,5 ; NR] versus 5,8 mois ; IC_{95%} [4,7 ; 7,2]
- population incluse (ITT) : 10,6 mois ; IC_{95%}, [8,3 ; 16,3] versus 5,8 mois ; IC_{95%} [4,7 ; 7,2].

Avec les données issues de l'analyse en date du 20/02/2020 dans la population effectivement traitée (ITTm) de l'étude JULIET, les comparaisons indirectes après ajustement suggèrent :

- **un pourcentage de réponse globale de 54,8 % versus 40,3 % ; $\Delta = 14,5$ % ; IC_{95%} [3,3 ; 25,6] ; $p < 0,05$,**
- **un pourcentage de réponse complète de 42,1 % versus 28,4 % ; $\Delta = 13,7$ % ; IC_{95%} [2,9 ; 24,5] ; $p < 0,05$,**
- **une médiane de survie globale (depuis la dernière rechute) de 16,3 mois (IC_{95%} [11,6 ; 35,5]) versus 5,8 mois (IC_{95%} [4,7 ; 7,2]) ; HR = 0,44 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,56] $p < 0,01$,**
- **une médiane de survie globale (depuis l'administration) de 11,1 mois (IC_{95%} [7,2 ; 28,7]) versus 5,8 mois (IC_{95%} [4,7 ; 7,2]) ; HR = 0,56 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,74] $p < 0,01$.**

➤ **JULIET versus PIX301 (pixantrone)**

La comparaison indirecte entre les études JULIET et 30 patients parmi les 140 de l'étude PIX301 (pixantrone) n'a pas été discutée dans la mesure où :

- elle manque de robustesse en l'absence d'ajustement (caractéristiques du sous-groupe de 30 patients non disponibles) ;
- seuls les pourcentages de réponse (ORR et CR) ont été considérés dans la comparaison non ajustée, car les courbes de Kaplan Meier de la survie globale (et de la survie sans

progression) n'étaient pas disponibles pour les patients traités par la pixantrone avec une exposition antérieure au rituximab dans l'étude PIX301.

➤ **JULIET versus Eyre 2016 (pixantrone)**

L'étude Eyre est une étude rétrospective réalisée au Royaume-Uni ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la pixantrone entre 2014 et 2015 chez 90 patients ayant un LDGCB en rechute ou réfractaire. Les patients étaient âgés en médiane de 65,9 ans et 85 % étaient réfractaires. Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avait été réalisée chez 14 patients et une allogreffe chez 2 patients.

Dans l'avis d'inscription, les résultats issus de l'analyse du 21/05/2018 montraient un HR = 0,38 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,65] pour la survie globale. **Cette analyse n'a pas été actualisée dans le dossier déposé.**

8.1.3.2 Comparaisons indirectes KYMRIA (tisagenlecleucel) versus YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

A l'appui des réévaluations de KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), une comparaison indirecte ajustée (MAIC) a été réalisée par chacun des laboratoires afin de comparer leur efficacité en utilisant les données des études pivots JULIET et ZUMA-1 :

- la MAIC menée par Novartis (Zhang *et al.*) qui a repondéré les patients de l'étude JULIET afin de les faire correspondre aux caractéristiques des patients de l'étude ZUMA-1 à l'aide des données individualisées de l'étude JULIET et des données agrégées de l'étude ZUMA-1¹⁹. A noter que NOVARTIS a également réalisé une comparaison indirecte en utilisant un modèle prédictif.
- la MAIC réalisée par GILEAD (Oluwole *et al.*) qui a fait correspondre les caractéristiques des patients de l'étude ZUMA-1 à ceux de l'étude JULIET à l'aide des données individualisées de l'étude ZUMA-1 et des données agrégées de l'étude JULIET²⁰.

La méthode des deux MAIC a équilibré les distributions des caractéristiques des patients à l'état initial entre deux études (pondération des patients) afin de réduire les biais de confusion des effets de traitement. Néanmoins le biais potentiel dû à des facteurs pronostiques ou à des facteurs modificateurs d'effet non observés qui pourraient être distribués différemment dans les deux groupes doit être quantifié. Dans la MAIC de Zhang *et al.*, 10 variables ont été considérées dans le modèle, alors que la MAIC réalisée par Oluwole *et al.* n'a considéré que 7 variables. Dans ces deux études, les patients n'ont pas été ajustés en fonction de la leucaphérèse, de la réalisation et du type de chimiothérapie d'attente ou de chimiothérapie lymphodéplétive utilisée.

La deuxième comparaison indirecte réalisée par Zhang *et al.* a utilisé un modèle prédictif de Cox pour étudier l'association entre le traitement et la survenue d'un événement en prenant en compte l'influence d'une ou plusieurs variables pouvant agir comme facteur de confusion. Les valeurs des paramètres du modèle sont calculées à partir de l'ensemble des observations. Néanmoins le modèle doit être validé pour s'assurer que les hypothèses de celui-ci soient bien respectées.

Les résultats de ces comparaisons indirectes sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas présentés compte tenu :

- des nombreuses différences entre les études JULIET et ZUMA-1, en termes notamment de chimiothérapie d'attente autorisée, du type de chimiothérapie lymphodéplétive utilisée, des types de lymphomes inclus, ou encore du pourcentage de patients retraités,
- du caractère post-hoc de ces comparaisons utilisant des techniques d'ajustement incomplètes, en lien avec le caractère limité des ajustements possibles, l'utilisation de données résumés et le biais de confusion résiduel non estimable, lié aux différents modificateurs d'effets inconnus,
- et des résultats contradictoires obtenus avec les différentes méthodes utilisées.

¹⁹ Zhang J. *et al.* A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR-T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible? *Adv Ther.* 2020 ; 37:3040-3058.

²⁰ Oluwole O *et al.* Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Sep;26(9):1581-1588.

08.2 Qualité de vie

Pour rappel, la qualité de vie des patients atteints de LDGCB et traités par KYMRIAH (tisagenlecleucel) a été évaluée dans l'étude JULIET à l'aide des questionnaires de qualité de vie FACT et SF-36.

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude JULIET, les données disponibles ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats ne sont par conséquent pas présentés.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude pivot JULIET

Les données de tolérance à la date d'analyse du 20/02/2020 portent sur la population totale des patients ayant reçu le traitement (population traitée, n = 115, quelle que soit la provenance du traitement).

► Evénements indésirables (EI)

A cette date, 100 % des patients ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents (> 20% des patients) sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Patients avec au moins un événement indésirable (étude JULIET ; population totale traitée)

Evénement, n (%)	N=115
Syndrome de relargage des cytokines	66 (57,4)
Anémie	55 (47,8)
Fièvre	41 (35,7)
Diminution des leucocytes	41 (35,7)
Diminution des neutrophiles	40 (34,8)
Diminution des plaquettes	39 (33,9)
Diarrhée	36 (31,3)
Nausée	33 (28,7)
Fatigue	30 (26,1)
Hypotension	29 (25,2)
Hypokaliémie	26 (22,6)
Céphalées	24 (20,9)
Neutropénie	23 (20,0)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère (grade ≥ 3) était de 90,4 % (n = 104). Les EI sévères le plus fréquents (> 10 % des patients) étaient les anémies (39,1 %), la diminution des neutrophiles (33,9 %), des neutropénies (20,0 %) et neutropénies fébriles (16,5 %) ainsi que la diminution des leucocytes (32,2 %), la diminution des plaquettes (27,8 %) et des thrombopénies (12,2 %) et le syndrome de relargage des cytokines (22,6 %).

Les EI de grades 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (85,2 %) en comparaison avec la période débutant à partir de la 8^{ème} semaine après la perfusion (51 %) et la période débutant à partir de la première année (36,2 %).

A noter que le pourcentage de patient avec au moins un EI relié au traitement par l'investigateur était de 88,7 % (n = 102). Le plus fréquents était le SRC (57,4 %), la fièvre (25,2 %), l'hypotension (20,0 %), et les cytopénies (anémie : 19,1 % ; diminution neutrophiles : 18,3 % ; diminution de plaquettes : 17,4 % ; diminution des leucocytes ; 16,5 %)

► Événements indésirables graves (EIG)

A la date de l'analyse, au moins un EIG a été rapporté chez 71,3 % des patients (n = 82). Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) étaient le syndrome de relargage des cytokines (27,0 %), les neutropénies fébriles (8,7 %), la fièvre (7,8 %) et les pneumonies (7,0 %).

Les EIG étaient également plus fréquents durant la première période de traitement (< 8 semaines) que la période allant de la 8^{ème} semaine à la 1^{ère} année et la période > 1 an (48,7 % vs 30,0 % vs 31,9 %).

Ces EIG ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur pour 58 patients (50,4 %) dont 31 patients (27,0 %) avaient un SRC, 7 patients (6,1 %) une neutropénie fébrile et 6 patients (5,2 %) de la fièvre.

► Décès

Parmi les 115 patients traités, un total de 70 décès (60,9 %) a été rapporté après l'administration de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dont la plupart (67/70) ont été rapportés plus de 30 jours après le traitement. Parmi ces derniers, la majorité était liée à la progression de la maladie (54/67 ; 80,6 %), de même que pour les 3 patients décédés dans les 30 jours suivant l'administration. Les 13 autres patients étaient décédés respectivement d'une défaillance multiviscérale (2 cas), d'une leucémie aigüe myéloïde (1 cas), d'une insuffisance cardiopulmonaire (1 cas), d'une hémorragie cérébrale (1 cas), d'une insuffisance rénale chronique (1 cas), d'une hémorragie digestive sur ulcère duodénal (1 cas), d'un carcinome neuroendocrine (1 cas), d'une hémorragie pulmonaire (1 cas), d'un sepsis (1 cas), d'une infection à staphylocoques (1 cas) et de cause indéterminée (2 cas).

Parmi les 52 patients inclus dans l'étude mais n'ayant pas reçu l'administration du KYMRIAH (tisagenlecleucel), 31 sont décédés. Il s'agissait majoritairement de cas de progression de la maladie (26 décès). Les 5 autres patients sont décédés respectivement d'une perforation intestinale, d'une pneumonie, d'une acidose métabolique, d'une lésion cérébrale et d'une insuffisance respiratoire aiguë.

► Événements indésirables d'intérêt

Plusieurs EI d'intérêt particulier ont été analysés. Globalement, ces EI surviennent et se résolvent essentiellement au cours des 8 premières semaines suivant l'administration du KYMRIAH (tisagenlecleucel). La fréquence des EI d'intérêt particulier sur cette période est présentée dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Résultats de tolérance sur les EI d'intérêt (étude JULIET ; population totale traitée)

Événement	Population traitée N = 115
Syndrome de relargage des cytokines, n patients (%)	
Tout grade	66 (57,4)
Grade 3	16 (13,9)
Grade 4	10 (8,7)
Lié au traitement selon investigateur	66 (57,4)
< 8 semaines suivant administration	66 (57,4)
Désordre hématologique dont cytopénie, n patients (%)	
Tout grade	89 (77,4)
Grade 3	21 (18,3)
Grade 4	66 (57,4)
Lié au traitement selon investigateur	57 (49,6)
< 8 semaines suivant administration	88 (76,9)
Infection, n patients (%)	
Tout grade	70 (60,9)
Grade 3	33 (28,7)
Grade 4	7 (6,1)
Lié au traitement selon investigateur	21 (18,3)
< 8 semaines suivant administration	43 (37,4)

Événement neurologique graves, n patients (%)	
Tout grade	27 (23,5)
Grade 3	10 (8,5)
Grade 4	5 (4,3)
Lié au traitement selon investigateur	17 (14,8)
< 8 semaines suivant administration	23 (20,0)
Hypogammaglobulinémie, n patients (%)	
Tout grade	22 (19,1)
Grade 3	8 (7,0)
Grade 4	0
Lié au traitement selon investigateur	18 (15,7)
< 8 semaines suivant administration	7 (6,1)
Syndrome de lyse tumorale, n patients (%)	
Tout grade	2 (1,7)
Grade 3	1 (0,9)
Grade 4	1 (0,9)
Lié au traitement selon investigateur	2 (1,7)
< 8 semaines suivant administration	2 (1,7)

➤ **Syndrome de relargage cytokinique (SRC)**

Parmi les 115 patients ayant reçu le traitement, 66 (57,4 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines au cours des 8 premières semaines après l'administration du KYMRIAH (tisagenlecleucel). Celui-ci a été de grade ≥ 3 dans 22,6 % des cas. Tous ces EI étaient liés au traitement selon l'investigateur. Le délai médian avant la survenue de cet EI a été de 3 jours (min-max : 1 - 51) et ce quelle que soit la réponse obtenue.

La durée médiane du SRC a été de 7 jours (min-max : 2 - 30). La prise en charge a nécessité une hospitalisation en soins intensifs pour 40,9 % des patients (n = 27) ayant présenté un syndrome de relargage des cytokines (séjour d'une durée moyenne de 8,5 jours) et 7,6 % (n = 5) ont nécessité une dialyse (durée moyenne de 29,5 jours).

Ce syndrome était souvent associé à d'autres EI tels qu'une fièvre élevée (92,4 % des patients concernés), une hypotension nécessitant une prise en charge (43,9 %), une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie (42,4 %), ainsi qu'à d'autres EI moins fréquents tels que des saignements (6,1 %) et une coagulation intravasculaire disséminée (6,1 %). Ces différents EI ont été notamment pris en charge par une oxygénothérapie (avec nécessité d'une intubation pour 12,1 % des patients) et l'utilisation de vasopresseurs (à haute dose pour 10,6 % des patients).

En outre, parmi les patients ayant présenté un syndrome de relargage des cytokines, 19 patients (28,8 %) ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab (n = 18) et/ou des corticoïdes (n = 11). Aucune évolution fatale n'a été rapportée.

➤ **Événements neurologiques graves**

Au total, 27 (23,5 %) patients ont présenté un EI neurologique grave dont 23 patients (20,0 %) au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement. Ces événements ont eu lieu le plus souvent de façon concomitante à un syndrome de relargage des cytokines et ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur pour 17 patientes (14,8 %). Au total, pour 8 et 5 patients cet événement était de grade 3 et 4 respectivement. Quatre patients ont présenté une encéphalopathie de grade 4 et 1 patient une somnolence de grade 4. Les plus fréquents ont été des états confusionnels (7,8 %), une encéphalopathie (6,1 %) et une dysphagie (3,5 %). Au moment de l'analyse, l'EI était résolu pour la majorité des patients sans intervention spécifique.

La durée médiane d'apparition des événements neurologiques était 6 jours et la durée médiane de résolution était de 13 jours.

Parmi les 4 patients ayant eu un EI plus de 8 semaines après l'administration, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

➤ **Infections**

Au total, 70 patients (60,9 %) ont eu au moins un EI infectieux dont 40 patients (34,8 %) de grade ≥ 3 . Cet EI a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur pour 21 patients (18,3 %) et est survenu au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement pour 43 patients (37,4 %). Parmi ceux-ci, les infections les plus fréquemment rapportées ont été des pneumonies (5 patients),

des infections à *Clostridium difficile* (4 patients), des infections des voies respiratoires hautes (4 patients) et des infections urinaires (4 patients).

Pendant la période entre 8 semaines et 1 an après l'administration, 41 patients (41,0 %) ont présenté un EI infectieux. Les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires hautes (9,0 %), des rhinopharyngites (6,0 %) et des infections urinaires (5,0 %).

Pendant la période au-delà d'1 an après l'administration, 19 patients (40,4 %) ont présenté un EI infectieux. Les plus fréquents étaient des gripes (5,0 %), des pneumopathies (5,0 %) et des sinusites (5,0 %).

➤ **Syndrome de lyse tumorale**

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez 2 patients (1,7 %) au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement. Il s'agissait d'un EI de grade 3 et d'un EI de grade 4, tous deux considérés comme liés au traitement et résolus par une prise en charge standard.

➤ **Déplétion prolongée en cellules B ou agammaglobulinémie**

Au total, 7 patients (6,1 %) ont présenté au moins une déplétion prolongée en cellules B ou une agammaglobulinémie dans les 8 semaines suivant l'administration, 13 patients (13,0 %) entre 8 semaines et un an après administration et 3 patients (6,4 %) plus d'un an après l'administration.

Une agammaglobulinémie a été rapporté chez 3 patients au cours des 8 semaines suivant l'administration 5 patients entre 8 semaines et un an post-administration et 2 patients plus d'un an après l'administration. Aucun de ces cas d'agammaglobulinémie n'était résolu à la date d'extraction des données du 20 février 2020.

➤ **Affections hématologiques incluant les cytopénies**

Des affections hématologiques ont été rapportées chez 89 patients (77,4 %). Il s'agissait d'EI de grade 3 pour 21 patients (18,3 %) et de grade 4 pour 66 patients (57,4 %). A titre informatif ces EI ont été considérés comme liés au traitement pour 57 patients (49,6 %).

Les affections hématologiques ont été majoritairement rapportées au cours des 8 premières semaines ayant suivies l'administration du tisagenlecleucel (n = 88, 76,5 %). Chez 32 patients (32,0 %), elles sont survenues entre 8 semaines et 1 an suivant l'administration et plus d'un an après chez 9 patients (19,1 %).

- **Cytopénies hématopoïétiques non résolues au jour 28**

Des cytopénies hématopoïétiques non résolues 28 jours après le traitement par KYMRIA (tisagenlecleucel), évaluées à partir des examens biologiques, ont été rapportées chez 52 patients (45,2 %). Elles étaient de grade 3 pour 17,4 % et de grade 4 pour 16,5 %. Ces événements regroupaient notamment des diminutions du nombre de plaquettes (45 patients [39,1 %]), de lymphocytes (33 patients [28,7 %]), de neutrophiles (29 patients [(25,2 %)], de leucocytes (24 patients [20,9 %]) et de l'hémoglobine (16 patients [13,9 %]).

- **Neutropénie fébrile**

Au total, 17 patients (14,8 %) ont présenté une neutropénie fébrile au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement, de grades ≥ 3 dans 14,7 % des cas.

8.3.2 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance sont également issues des quatre rapports de pharmacovigilance (PSUR 1 à 4) couvrant la période du 23 août 2018 au 12 août 2020. Durant cette période :

- 870 patients ont été exposés à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le cadre de son développement clinique dont 134 patients atteints d'un LDGCB,
- l'exposition internationale cumulée est estimée à 2 161 patients dont 1 267 atteints de LDGCB et 747 exposés à KYMRIA (tisagenlecleucel) en Europe,
- un total de 7 435 événements indésirables (EI) a été rapporté de KYMRIA (tisagenlecleucel), dont 6 869 EI graves (92 %),

- parmi les EI graves, 2 258 sont issus de notifications spontanées (dont littérature et autorités de santé) et 4 611 de notifications sollicitées (études post-marketing et registres),
- les EI les plus fréquemment rapportés étaient les syndromes de relargage des cytokines (799 EI), la fièvre (613 EI), les hypogammaglobulinémies (298 EI), une neurotoxicité (272 EI), une diminution du nombre de lymphocytes (166 EI), de neutrophiles (141 EI), de plaquettes (139 EI) et de leucocytes (125 EI) ;
- Des modifications du RCP concernant la tolérance ont été réalisées, notamment :
 - ajout de précisions sur les symptômes liés aux syndromes de relargage des cytokines et aux effets indésirables neurologiques dans la section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » ;
 - ajout de précisions sur les EI hématologiques les plus fréquents (diminution des globules blancs, de l'hémoglobine, des neutrophiles, des lymphocytes et des plaquettes) dans la section 4.8 « Effets indésirables » ;
 - Ajout des effets indésirables « très fréquents » hémorragie et neutropénie ;
 - Modification de la fréquence de l'EI arythmie (passage de « fréquent » à « très fréquent ») ;
 - Ajout des EI « fréquents » suivants : réaction liée à la perfusion, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, déficit moteur, ataxie, déficience visuelle, thrombose, douleur oropharyngée, congestion nasale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, douleur musculosquelettique ;
 - Modification de la fréquence des EI suivants (passage de « très fréquent » à « fréquent ») : leucopénie, lymphopénie, hypoalbuminémie, hyperglycémie, hyperuricémie, sensation de vertige, œdème pulmonaire, épanchement pleural, tachypnée, dorsalgies, myalgies, augmentation de l'ALAT, augmentation de la bilirubinémie, perte de poids, augmentation du rapport international normalisé (INR) ;
 - Suppression des EI épistaxis, pétéchies, syndrome du compartiment abdominal ;
 - Ajout de l'EI « peu fréquent » aplasie des cellules B ;
 - Modification de la fréquence des EI suivants (passage de « fréquent » à « peu fréquent ») : infarctus cérébral ischémique, bouffées congestives ou vasomotrices et infiltration pulmonaire ;
- Le PGR a été modifié pour regrouper le risque important identifié « **cytopénie hématopoïétique non résolue au jour 28** » et le risque important potentiel « **affections hématologiques** », en un seul risque important identifié « **désordres hématologiques incluant les cytopénies** »,
- Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

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

KYMRIAH (tisagenlecleucel) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 3.0 du 20 mars 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de relargage des cytokines - Effets indésirables neurologiques sévères - Infections - Syndrome de lyse tumorale - Diminution prolongée en cellules B normales/agammaglobulinémie - Désordres hématologiques incluant des cytopénies
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Œdème cérébral - Production de lentivirus compétents pour la réplication - Tumeurs secondaires (incluant l'oligo/monoclonalité due au site d'insertion du vecteur) - Nouvelle occurrence ou exacerbation d'affection auto-immune - Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte - Transmission d'agents infectieux

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

En plus de la surveillance des risques susmentionnés, le PGR prévoit des activités et mesures additionnelles de pharmacovigilance et de minimisation des risques, notamment :

- un programme de distribution contrôlée afin de s'assurer que les centres pour lesquels le tisagenlecleucel sera disponible sont spécialement qualifiés pour utiliser ce médicament
- un programme d'éducation incluant du matériel d'entraînement pour les professionnels de santé et un guide patient afin de limiter le risque des EI sévères et pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient (notamment syndrome de relargage des cytokines et EI neurologiques),
- ainsi que les deux études suivantes (cf. rubrique 08.7 du présent avis) afin de caractériser la tolérance à long terme de KYMRIA (tisagenlecleucel) :
 - o CCTL019A2205B (étude PAVO),
 - o CCTL019B2401 (étude PASS).

08.4 Données du registre DESCAR-T demandé 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 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 ...) et avait précisé que le recours au registre européen de l'EBMT (*European Bone Marrow Transplant*) pouvait être envisagé.

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 des groupes coopérateurs académiques (LYSA et LYSARC en collaboration avec GRAALL, IFM, FILO et SFCE) et en partenariat avec GILEAD le laboratoire commercialisant YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 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 charge³ 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	Etude 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	Evaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : Décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse : 1 ^{er} septembre 2020 La durée du registre est de 20 ans (5 ans de recrutement et 15 ans de suivi)
Lieu de l'étude	A la date d'extraction des données, parmi les 16 centres français qualifiés à l'usage des cellules CAR-T KYMRIA [®] et YESCARTA, <u>11 centres ont été activés pour les patients atteints d'un lymphome dans le registre DESCAR-T</u> (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)
Principaux critères d'inclusion	<u>Inclusion rétrospective</u> (entre le 1 ^{er} juillet 2018 et l'activation du registre dans le centre) : <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Patients décédés traités 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) : <ul style="list-style-type: none"> - 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* *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.
Schéma de l'étude	<p>Parmi la population incluse, on distingue 4 sous-populations comme indiqué dans l'algorithme ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Algorithme de récupération des données de vraie vie des patients éligibles à un CAR-T en France</p> <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>

	<p>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.</p> <p>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.</p>
Traitements étudiés	Médicaments à base de cellules CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) administré en pratique réelle dans le cadre de leur AMM.
Critère de jugement principal	- Survie globale depuis l'éligibilité , définie comme le délai entre la date d'éligibilité (RCP) et le décès toutes causes confondues.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Principaux critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective évalué par l'investigateur défini comme le pourcentage de patients avec une réponse globale (= réponse complète ou partielle) à 3 mois selon les critères Lugano 2014 ; - Survie globale depuis l'administration du CAR-T, définie comme le délai entre la date d'administration 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 toutes causes confondues ; - Survie sans progression depuis l'administration, définie comme le délai entre la date d'administration et la date de progression ou de décès toutes causes confondues ; - Durée de réponse, défini comme le délai entre la date d'une première réponse (réponse complète ou partielle) et la date de progression ou de décès ; - Tolérance
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	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les critères de jugement seront analysés par sous-type d'hémopathie maligne. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T ne sera effectué.</p> <p>Les patients traités ou éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de même que les patients atteints d'une autre hémopathie que le lymphome ont été exclus de la présente analyse.</p> <p>Une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les médianes d'OS, de PFS et de durée de réponse ainsi que leurs IC_{95%}.</p> <p>Des analyses en sous-groupe chez les patients traités par un CAR-T et les patients non traités étaient prévues au protocole.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <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 de la population incluse non leucaphérésés ou leucaphérésés mais non traités par CAR-T. - <i>Population traitée</i> : patients de la population incluse leucaphérésés et traités par CAR-T.

8.4.2 Résultats

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020 avec une participation médiane de 4,2 mois des 11 centres qualifiés pour l'administration des CAR-T en France et activés dans le registre DESCAR-T pour la récolte de données de patients atteints de lymphome (sur un total de 16 centres qualifiés à la date de l'extraction des données).

► Effectif, suivi et exposition au traitement

A la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), le traitement par un CAR-T a été évoqué en RCP pour 97 patients affiliés à la sécurité sociale française (population du registre et population RCP), dont 96 pour lesquels l'éligibilité à l'administration d'un CAR-T a été validée par un hématologue (population éligible).

La population incluse comportait 91 patients car 5 patients ont été inclus dans une étude clinique. A noter que 73 (80,2 %) avaient été inclus rétrospectivement et 18 (19,8 %) de façon prospective.

Au total, parmi ces 91 patients, 83 (91,2 %) ont eu une leucaphérèse et 44 ont finalement été traités (48,3 %). Les raisons de la non-réalisation de la leucaphérèse (n = 8) et de la non-administration du CAR-T (n = 39) sont détaillées ci-dessous.

Concernant les 47 patients de la population non traitée :

- la leucaphérèse était en cours pour 3 patients (6,4 %),
- la leucaphérèse avait échoué pour 1 patient (2,1 %),
- 29 patients (61,7 %) avaient eu une leucaphérèse mais la fabrication ou la commande du CAR-T était en cours,
- 5 patients (1,1 %) avaient eu une leucaphérèse mais la fabrication ou la livraison du CAR-T avait échoué,
- 4 patients (8,5 %) sont décédés (1 avant la leucaphérèse et 3 avant l'administration)
- 3 patients (6,4 %) ont progressé (2 avant la leucaphérèse et 1 avant l'administration),
- 1 patient (2,1 %) a eu une infection non contrôlée empêchant l'administration du CAR-T,
- 1 refus de patient avant la leucaphérèse.

Au total, parmi les 91 patients inclus, le taux d'échec (pourcentage de patients qui n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas) était donc au minimum de 16,5 % (n = 15). Les raisons étaient le décès (n = 4), la progression (n = 3), l'échec de production ou de livraison (n = 5), infection non contrôlée (n = 1), l'échec de la leucaphérèse (n = 1) et le refus du patient (n = 1)

Parmi les 83 patients ayant eu une leucaphérèse, le taux d'échec était au minimum de 12 % (n = 10). Les raisons étaient le décès (n = 3), la progression (n = 1), l'échec de production ou de livraison (n = 5) et infection non contrôlée (n = 1)

A la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), le suivi médian était de 3,3 mois (IC_{95%} [2,0 ; 5,1] ; min-max [0,0 -18,5]) dans la population éligible (n = 91), de 8,2 mois (IC_{95%} [5,3 ; 13,8] ; min-max [1,4 -18,5]) dans la population traitée (n = 44) et de 1,3 mois (IC_{95%} [1,0 ; 1,6] ; min-max [0,0 -3,8]) non traitée (n = 47).

La distribution des patients selon les étapes est représentée dans la figure 2 ci-dessous.

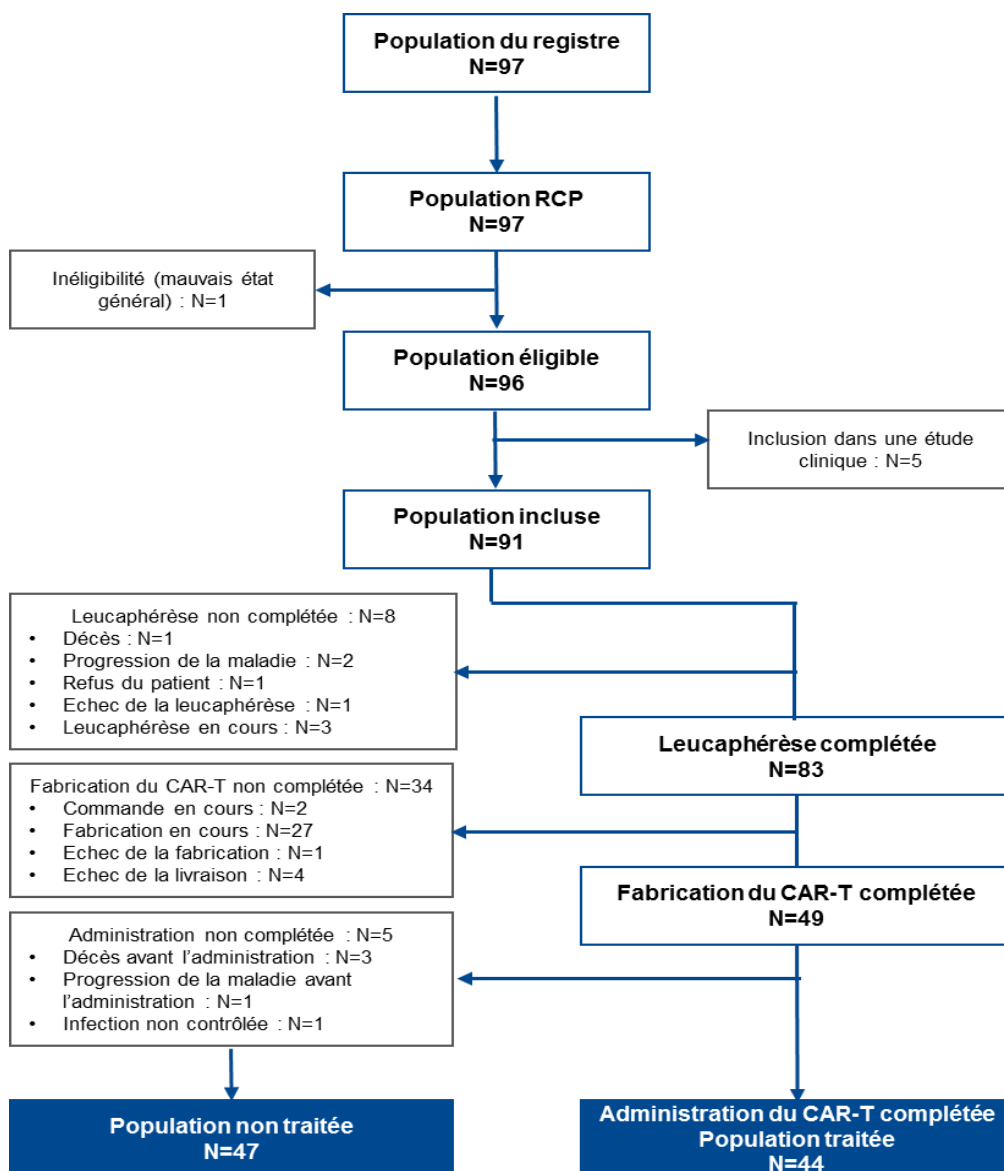


Figure 2. Disposition des patients (registre DESCAR-T ; analyse du 1^{er} septembre 2020)

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans le registre DESCAR-T sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (registre DESCAR-T)

Caractéristiques	Patients traités (N = 44)	Patients non traités (N = 47)	Population incluse (N = 91)
Âge			
Médian – ans (Min-Max)	61,5 (20-77)	62,0 (20-75)	62,0 (20-77)
18 - 64 ans – n (%)	25 (56,8)	27 (57,4)	52 (57,1)
65 - 74 ans – n (%)	16 (36,4)	20 (42,6)	36 (39,6)
≥ 75 ans – n (%)	1 (2,3)	0	1 (1,1)
Donnée manquante	2 (4,5)	0	2 (2,2)
Sexe - n (%)			
Femme	12 (27,3)	15 (31,9)	27 (29,7)
Homme	32 (72,7)	32 (68,1)	64 (70,3)
Sous-type de la maladie à l'inclusion - n (%)			
LDGCB	17 (38,6)	5 (10,6)	22 (24,2)
Lymphome T/lymphome à grandes cellules B riche en histiocyte	1 (4,8)	0	1 (3,9)

LMPGCB	2 (9,5)	0	2 (7,7)
Lymphome à cellules B de haut grade*	1 (4,8)	0	1 (3,9)
Donnée manquante	23 (52,9)	42 (89,4)	65 (71,4)
Indice de performance ECOG - n (%)			
0	12 (27,3)	3 (6,4)	15 (16,5)
1	15 (34,1)	3 (6,4)	18 (19,8)
2	4 (9,1)	1 (2,1)	5 (5,5)
3	1 (2,3)	0	1 (1,1)
Donnée manquante	12 (27,3)	40 (85,1)	52 (57,1)
Stade clinique d'Ann Arbor - n (%)			
I	3 (6,8)	0	3 (3,3)
II	3 (6,8)	1 (2,1)	4 (4,4)
III	2 (4,5)	1 (2,1)	3 (3,3)
IV	21 (47,7)	5 (10,6)	26 (28,6)
Donnée manquante	15 (34,1)	40 (85,1)	55 (60,4)
Indice aalPI, n (%)			
0	1 (2,3)	0	1 (1,1)
1	12 (27,3)	2 (4,3)	14 (15,4)
2	13 (29,5)	5 (10,6)	18 (19,8)
Donnée manquante	18 (40,9)	40 (85,1)	58 (63,7)
LDH > LSN - n (%)			
Oui	14 (31,8)	2 (4,3)	16 (17,6)
Non	17 (38,6)	5 (10,6)	22 (24,2)
Donnée manquante	13 (29,5)	40 (85,1)	53 (58,2)
Nombre de traitements antérieurs			
Moyenne (ET)	2,8 (1,39)	0,7 (1,70)	NA
Médiane (min-max)	3,0 (0-6)	0,0 (0-7)	NA (0-7)
0 ou inconnu	4 (9,1)	39 (83,0)	43 (47,3)
1	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,1)
2	12 (27,3)	0 (0,0)	12 (13,2)
3	17 (38,6)	3 (6,4)	20 (22,2)
4	4 (9,1)	2 (4,3)	6 (6,6)
≥ 5	6 (13,6)	3 (6,4)	9 (9,9)
Délai entre la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au CAR-T			
Médiane – mois (min-max)	0,85 (-10,8-47,8)	0,3 (0,04,2)	NA (-10,8-47,8)
Donnée manquante – n (%)	5 (11,4)	40 (85,1)	45 (49,5)

*(avec réarrangements des gènes MYC, BCL2 et/ou BCL6) ; LSN : limite supérieure de la normale ; aalPI : aalPI : index pronostique international adapté à l'âge ; ET : écart-type ; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* (échelle du statut de performance)

► Conditions d'utilisation

Parmi les 44 patients traités par KYMRIAH (tisagenlecleucel), 28 (63,6 %) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T, principalement une chimiothérapie ou un anticorps monoclonal. Parmi ces 28 patients, 12 (42,9 %) avaient une maladie contrôlée suite au traitement d'attente (RC, RP ou MS).

Pour les 44 patients ayant reçu une administration de KYMRIAH (tisagenlecleucel) :

- Le délai médian entre l'éligibilité (RCP) et l'aphérèse était de 15,5 jours (min-max : -43 ; 469,0)
- le délai médian entre la commande et la réception du traitement sur site était de 47 jours (min-max : 5-438, données non monitorées).
- Le délai médian entre le départ des cellules du patient et la réception du traitement était de 35,5 jours (min-max : 29-87)
- Le traitement était conforme aux spécifications dans 77,3 % des cas (n = 34) et la conformité n'était pas connue pour 7 patients

Aucun patient n'a reçu de deuxième dose de traitement.

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

A la date d'extraction des données (1^{er} septembre 2020), avec un suivi médian de 3,3 mois, parmi les 91 patients éligibles à KYMRIAH (tisagenlecleucel), 24 patients (26,4 %) étaient décédés et 67 patients (73,6 %) étaient censurés. La SG médiane était estimée à 7,7 mois (IC_{95%} [6,5 ; 14], figure 3).

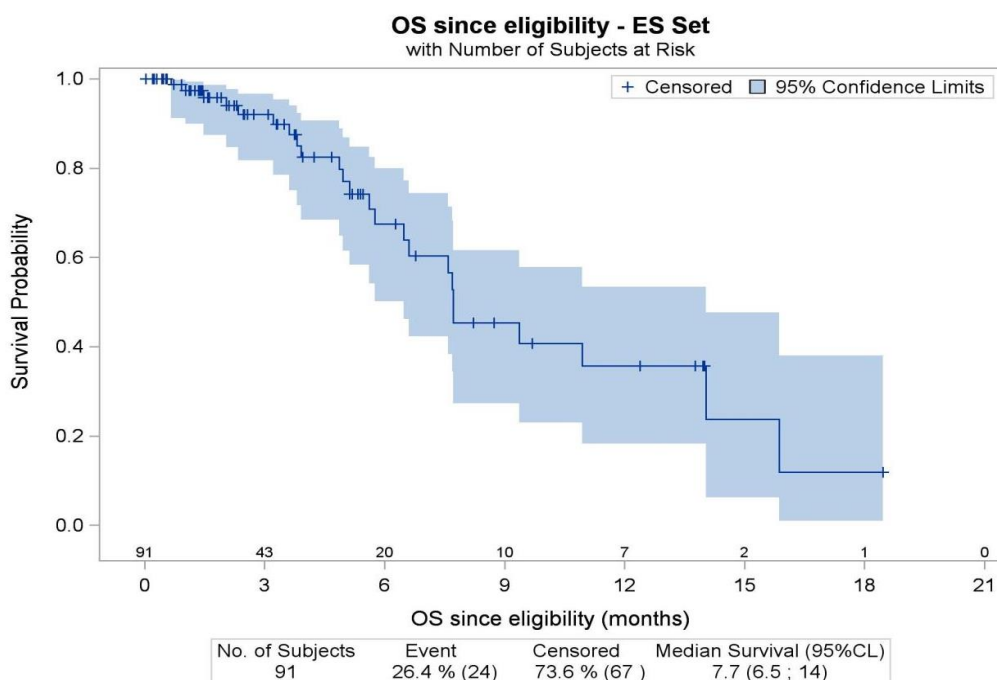


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale depuis l'éligibilité (registre DESCAR-T ; analyse du 1^{er} septembre 2020 ; population éligible)

Dans la population de patients traités (n = 44), 17 patients étaient décédés à la date d'analyse (38,6 %) et la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 9,4 mois (IC_{95%} [6,6 ; 15,9]). Dans la population de patients non traités (n = 47), avec seulement 7 événements (14,9 %), la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 3,6 mois (IC_{95%} [2,3 ; NA])

► Principaux critères de jugement secondaires

Les principaux résultats d'efficacité chez les 44 patients traités sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous.

➤ Taux de réponse objective à 3 mois

Le pourcentage de patient avec une réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) à 3 mois était de 40,6 % (13/32 patients évalués ; IC_{95%} [23,7 ; 59,4]). Au total, 10 (31,3 %) avaient une réponse complète et 3 (9,4 %) une réponse partielle.

➤ Durée de réponse globale

A la date de l'analyse principale, 22 patients (sur les 34 patients traités et évalués) avaient eu une réponse globale (réponse complète ou réponse partielle).

Chez ces patients répondeurs, la durée de réponse médiane a été de 5,8 mois (IC_{95%} [2,0 ; NE]).

➤ Survie globale (SG) depuis l'administration

A la date de l'analyse, parmi les 44 patients traités, 17 patients étaient décédés (38,6 %). La survie globale médiane depuis l'administration était de 6,4 mois (IC_{95%} [4,6 ; 12,7]). Le pourcentage de survie globale à 12 mois était de 28,1 % avec seulement 3 patients à risque.

➤ Survie sans progression (SSP) à partir de l'éligibilité

A la date de l'analyse, parmi les 91 patients éligibles, 34 patients avaient progressé ou étaient décédés (37,4 %). La SSP médiane depuis l'éligibilité était de 4,4 mois (IC_{95%} [3,5 ; 5,7]). Le pourcentage de SSP à 3 mois était de 72,2 % (IC_{95%} [58,2 ; 82,2]) avec 33 patients à risque.

Dans la population de patients traités (n = 44), 27 patients étaient décédés ou avaient progressé à la date d'analyse (61,4 %), la SSP médiane depuis l'éligibilité était estimée à 4,6 mois (IC_{95%} [3,6 ; 5,7]) et la SSP à 3 mois était de 78,4 % (IC_{95%} [61,8 ; 87,9]).

➤ **Survie sans progression (SSP) depuis l'administration**

A la date de l'analyse, parmi les 44 patients traités, la SSP médiane depuis l'administration de KYMRIAH (tisagenlecleucel) était de 2,8 mois (IC_{95%} [1,2 ; 6,9]). Le pourcentage de SSP à 3 mois était de 42,7 % (IC_{95%} [25,6 ; 58,7]) avec 11 patients à risque.

Tableau 7. Principaux résultats relatifs aux critères de jugement secondaires d'efficacité (étude DESCAR-T ; analyse du 1^{er} septembre 2020)

Critère de jugement	Patients traités (n = 44)
Réponse objective à 3 mois (n = 32 patients évaluable)	
Meilleure rémission obtenue, n (%)	
<i>Réponse complète</i>	10 (31,3 %)
<i>Réponse partielle</i>	3 (9,4 %)
<i>Maladie stable</i>	2 (6,3 %)
<i>Maladie progressive</i>	10 (31,3 %)
<i>Décès</i>	6 (18,8 %)
<i>Non évalué</i>	1 (3,1 %)
ORR chez les patients évaluable à 3 mois, n (%) [IC _{95%}]	13 (40,6 %) [23,7 ; 59,4]
Durée de la réponse	
Médiane	5,8 mois
IC _{95%}	[2,0 ; NE]
Survie globale depuis l'administration	
Décès, n (%)	17 (38,6 %)
Médiane	6,4 mois
IC _{95%}	[4,6 ; 12,7]
Survie sans progression depuis l'administration	
Événements, n (%)	30 (33,3 %)
Médiane	2,8 mois
IC _{95%}	[1,2 ; 6,9]

➤ **Tolérance**

Au total, à la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), parmi les patients ayant reçu une injection de KYMRIAH (tisagenlecleucel), les données de tolérance étaient disponibles pour 38 patients (86,4 %).

Parmi ceux-ci, 34 patients (63,2 %) ont eu au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement entre les jours 1 et 10 après l'injection, dont 23 (60,5 %) ont eu un syndrome de relargage des cytokines, 5 (13,2 %) une neurotoxicité et 1 patient (2,6 %) un syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Sur la période de 12 mois de suivi post-traitement, 17 patients (43,6 %) ont eu une toxicité hématologie persistante, dont 15 une neutropénie (38,5 %), 3 patients (7,7 %) une toxicité non hématologique et 13 patients (33,3 %) une infection de grade ≥ 3. A noter également que des hypogammaglobulinémies ont été retrouvées chez 9 patients (23,1 %).

Concernant les syndromes de relargage des cytokines (SRC), parmi les 23 patients concernés (60,5 %), l'événement a été considéré comme sévère pour 3 patients (13,0 %). A 10 jours de l'injection, tous les événements étaient résolus sauf un. Le temps médian d'apparition des symptômes était de 2 jours, et celui de résolution était de 7 jours. Tous les événements étaient résolus au moment du cut-off.

Concernant les neurotoxicités, parmi les 5 patients concernés (13,2 %), aucun événement a été considéré comme sévère. A 10 jours post-injection, l'événement était résolu pour 4 patients. Le temps médian de résolution était de 3 jours.

Un seul patient a présenté un SAM, apparu 6 jours après l'injection et résolu en 23 jours.

Parmi les 24 patients (83,3%) qui ont présenté un EI d'intérêt particulier, 20 ont reçu un traitement pour cet EI. La majorité de ces patients (95,0 %) ont reçu un anti-IL-6 (tocilizumab dans tous les cas). Les autres traitements fréquemment administrés étaient des corticoïdes (40 %) et des anticonvulsivants (20 %).

Un patient (2,3 %) a développé une leucémie aigüe myéloïde (LAM). Concernant les décès, parmi les 17 décès à la date de l'analyse, 14 étaient liés à la progression de la maladie, 1 décès était lié à une hémorragie cérébrale associée à une thrombopénie et 2 patients sont décédés de cause inconnue.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Données issues de l'ATU de cohorte

Pour rappel, KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est 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 du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.* »

Le laboratoire a fourni le rapport périodique final d'ATUc couvrant la période du 01/07/2019 au 15/11/2019.

Au total, depuis la mise en place de l'ATUc, 40 demandes d'ATU ont été reçues dans l'indication LDGCB et 38 ont été acceptées et ont donné lieu à une leucaphérèse. Parmi ces 38 patients, 31 (81,6 %) ont reçu le traitement dont 2 ont reçu un lot non conforme (dose inférieure à l'intervalle spécifié et taux de viabilité cellulaire inférieur au taux de viabilité requis de 70 %). Parmi les 7 patients n'ayant pas reçu l'injection (18,4 % d'abandon), 2 ont abandonné l'ATUc avant le début de la production, et 5 avant la livraison du produit fini.

Caractéristiques des patients traités

Concernant les caractéristiques démographiques des 31 patients traités, il s'agissait en majorité d'hommes (n = 22 ; 71 %), d'âge médian à l'inclusion de 56,9 ans (Q1-Q3 : 44,5–67,3). L'IMC médian était de 24,0 kg/m² (Q1-Q3 : 21,8-27,7). Un patient (3,2 %) présentait un indice de performance ECOG de 2, 14 patients (45,2 %) présentaient un ECOG de 1 et les 16 autres patients un ECOG de 0. Dix-huit (58,06 %) patients présentaient au moins une comorbidité, la plus fréquente étant une hypertension (8 patients ; 25,8 %).

Concernant les caractéristiques de la maladie, l'ancienneté médiane du diagnostic histologiquement confirmé était de 1,6 ans (Q1-Q3 : 0,7-2,4). La majorité des patients présentait un LDGCB non spécifié (n = 21 ; 67,7 %), 19,4 % (n = 6) avaient un LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire transformé et de façon non conforme à l'indication de l'ATU et de l'AMM, 3 patients (9,7 %) étaient atteints d'un lymphome médiastinal primitif à grade cellules B, 1 patient (3,2 %) d'un lymphome B de haut grade. La maladie était au stade IV pour 20 patients (69,0 %) et 21 patients (67,7 %) présentaient une localisation extra-ganglionnaire. Aucun n'avait une localisation active du SNC.

Concernant les antécédents de traitement, le nombre médian de lignes de traitement antérieurs était de 3,0 (min-max : 2,0 – 8,0). A noter que 11 patients (35,5 %) avaient au moins un traitement en cours au moment de la demande. Quatorze patients (48,3 %) sur 29 (données manquantes pour 2 patients) étaient en situation de maladie réfractaire aux traitements antérieurs incluant l'autogreffe, dont 7 (58,3 %) patients en situation de maladie réfractaire primaire et 26 (89,7 %) en situation de rechute parmi lesquels 8 (32,0 %, donnée manquante pour 1 patient) ont eu une rechute après la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Délais de traitement

Le délai médian (Q1 ; Q3) entre l'inclusion et la cytophérèse était de 1,0 jour [min-max : 0,0 ; 6,0] (à noter qu'1 patient a eu 2 cytophérése et 1 patient en a eu 3).

Au total, 28 patients (90,3 %) avaient reçu de la chimiothérapie en attente du traitement par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dont 6 patients (21,4 %) ont reçu 2 lignes de chimiothérapie. Au total

35 % des patients avaient une réponse complète (3/26) ou partielle (6/26). En outre tous les patients ont reçu une chimiothérapie lympho-déplétive avant l'administration de KYMRIA (tisagenlecleucel), en moyenne 5,7 jours (ET : 1,6) avant l'administration.

Le délai entre le départ des cellules du patient de l'hôpital et le retour du produit final sur site, a été de 37,8 jours (ET : 16,63) en moyenne et de 33,0 jours en médiane [min-max : 30,0-38,0].

L'injection de KYMRIA (tisagenlecleucel) a été réalisée en moyenne en 55,3 jours (ET : 20,2) après l'inclusion. Il est rapporté que l'injection de KYMRIA (tisagenlecleucel) a été reportée pour 3 patients en raison d'une pathologie infectieuse.

Efficacité

Le pourcentage de patients avec une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) était de 55,6 % (n = 15) sur les 27 patients évaluable à la semaine 4, et de 61,5 % (n = 8) sur les 13 patients évaluable à 6 mois. De la même façon, le pourcentage de patients avec un contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) était de 77,8 % à la semaine 4 et de 61,5 % au 6^{ème} mois. La meilleure réponse objective était une réponse complète pour 12 patients sur 29 (41,4 %) et une réponse partielle pour 7 patients (24,1 %).

Le taux de survie sans progression (rechute, progression ou décès) était de 56,7 % (IC_{95%} [37,3 ; 72,1]) à 3 mois et de 44,4 % (IC_{95%} [25,6 ; 61,6]) à 6 mois, avec une médiane estimée de 3,32 mois (IC_{95%} [1,68 ; NA]) avec 7 patients à risque à 6 mois.

La survie globale était de 72,8 % (IC_{95%} [52,8 ; 85,4]) à 3 mois et de 67,9 % (IC_{95%} [46,9 ; 82,1]) à 6 mois avec 10 patients à risque à 6 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Tolérance

Les analyses de tolérance fournies ne portent que sur les effets indésirables (donc considérés comme liés au traitement).

Sur la période couverte par l'ATUc, 23 cas de pharmacovigilance ont été rapportés pour 122 effets indésirables. Parmi les 23 patients avec au moins un effet indésirable, 20 patients ont eu au moins un effet indésirable grave et 1 patient un effet ayant conduit au décès. Parmi les 122 effets indésirables, 89 ont été graves (73 %) et 3 ont conduit au décès du patient (chez le même patient). Parmi les effets indésirables les plus fréquents on note des syndromes de relargage des cytokines (n = 18), de la fièvre (n = 15), des neutropénies (n = 8), des neutropénies fébriles (n = 7), des augmentations du rythme cardiaque (n = 7) ainsi que des hypotensions et diminutions de la pression sanguine (n = 6).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la fièvre (n = 9), les neutropénies (n = 7) et neutropénies fébriles (n = 7), l'augmentation du rythme cardiaque (n = 7), certains syndromes de relargage des cytokines (n = 4), et les hypotensions et diminutions de la pression sanguine (n = 6). Au total, 14 effets indésirables inattendus ont été rapportés (dont 7 pour le même patient) et 9 patients sont décédés dont 1 patient pour lequel le décès a été lié à un effet indésirable.

8.5.2 Autres données observationnelles

8.5.2.1 Etude 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).

► Méthode

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 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 1 500 adultes atteints de LNH. 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**

Aux dates d'extraction, 762 patients ont reçu une injection de KYMRIA (tisagenlecleucel) dont 386 patients adultes atteints d'un LNH en rechute ou réfractaire (population traitée). Parmi ceux-ci :

- 356 (92,2 %) étaient atteints d'un LDGCB (284 issus du CIBMTR et 72 de l'EBMT)
- 30 patients (7,8 %) étaient atteints d'un autre type de LNH (23 issus du CIBMTR et 7 de l'EBMT).

Au total, 8 patients français atteints de lymphome ont été inclus dans cette étude.

Parmi les 386 patients traités, 306 patients (237 patients CIBMTR et 69 patients EBMT) ont été suivis au moins 100 jours (constituant la population d'efficacité et de tolérance). A noter qu'un patient américain (CIBMTR) atteint d'un LNH a reçu une injection supplémentaire à la demande du médecin.

L'âge médian des patients atteints d'un LNH ayant reçu une administration de KYMRIA (tisagenlecleucel) était respectivement de 66,1 ans (min-max : 18,5-89,0) dans le CIBMTR et de 61,8 (min-max : 20,1-80,1) dans l'EBMT, avec une proportion plus importante de patients ayant au moins 65 ans lors de l'administration dans le registre CIBMTR (54,1 %) par rapport à l'EBMT (39,2 %). Dans les deux registres, les patients étaient majoritairement des hommes (CIBMTR : 61,6 % ; EBMT : 59,5 %) et avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (CIBMTR : 87,0 % ; EBMT : 85,8 %).

Le LNH était majoritairement en rechute ou en progression avant l'administration du tisagenlecleucel (CIBMTR : 61,6 % ; EBMT : 75,9 %). Concernant les caractéristiques du LNH, la quasi-totalité des patients étaient atteints d'un LDGCB (92,2 %). La majorité des patients étaient à un stade avancé de la maladie avec 22,5 % des patients avec un LNH de stade III et 34,4 % de stade IV (données CIBMTR uniquement). Plus de la moitié des patients européens (58,6 %) présentaient des critères biomoléculaires d'agressivité de la maladie, avec des *double* ou *triple-hits*. Lors de la 1^{ère} administration du tisagenlecleucel, un quart des patients atteints avait reçu au moins une GCSH antérieure (CIBMTR : 27,0 % ; EBMT : 27,8 %) et dans la majorité des cas au moins 3 lignes de traitements anticancéreux (autres que GCSH) (CIBMTR : 68,4 % ; EBMT : 60,3 %).

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du produit a été de 40 jours (min : 0 ; max : 414) dans le CIBMTR et de 53 jours (min : 34 ; max : 204) dans l'EBMT.

Aux dates d'extraction, le délai médian depuis l'administration était respectivement de 13,9 pour le CIBMTR et 9,7 mois pour l'EBMT. Néanmoins la durée médiane de suivi dans l'étude était de 5,8 et 3,5 mois respectivement. Environ 56% et 74% des patients du CIBMTR et de l'EBMT avaient moins de 6 mois de suivi dans l'étude.

► **Données d'efficacité**

Le taux de meilleure réponse globale obtenue dans l'étude a été de 59,9 % (142/237 ; IC_{95%} [53,4 ; 66,2]) dans le registre CIBMTR et de 50,7 % (34/69 ; IC_{95%} [38,2 ; 63,2]) dans le registre EBMT. La durée de réponse médiane était de 8,85 mois IC_{95%} [4,41 ; NE] chez les 59 patients ayant répondu et ayant fait un événement. Elle n'était pas connue pour les patients de l'EBMT.

Dans le registre CIBMTR, à la date d'extraction des données, sur les 237 patients traités, 83 patients étaient décédés et 69 patients avaient progressé. La SSP médiane était de 3,36 mois (IC_{95%} [3,03 ; 4,80]) et la probabilité de survie sans progression était de 57,4% à 3 mois et de 36,8% à 6 mois. La médiane de survie globale était de 13,06 mois et la probabilité de survie était de 70,0 % à 6 mois et de 57,6 % à 12 mois.

► Données de tolérance

Dans le registre CIBMTR, 117 patients atteints de lymphome (49,4 %) ont eu au moins un syndrome de relargage des cytokines dont la majorité (n = 116) a eu lieu dans les 100 jours suivant l'administration. Seuls 11 patients (4,6 %) ont eu un SRC de grade ≥ 3 . La dure médiane d'apparition était de 4 jours et la durée médiane du SRC était de 5 jours.

Parmi les 2 patients (1,2 %) qui ont présenté un SRC au moins 100 jours après l'administration, 1 patient a présenté un SRC après la seconde administration de KYMRIAH (tisagenlecleucel).

Des événements neurologiques graves ont été rapportés chez 47 patients (19,8 %), la totalité ayant été rapportée dans les 100 jours suivant l'administration.

Des hypogammaglobulinémies et des infections ont été rapportées chez 78 patients (32,9 %) et 65 patients (25,4 %) respectivement.

Enfin, 7 patients (3,0 %) ont eu un cancer secondaire et 3 patients un syndrome de lyse tumorale

Dans le registre EBMT, 42 patients atteints de lymphome (60,9 %) ont eu au moins un syndrome de relargage des cytokines dont la majorité ayant eu lieu dans les 100 jours suivant l'administration. Seuls 7 patients (10,1 %) ont eu un SRC de grade ≥ 3 . La dure médiane d'apparition était de 4 jours. A noter que le SRC a été considéré comme la principale cause du décès pour 2 patients.

Des événements neurologiques graves ont été rapportés chez 6 patients (9,1 %).

Des hypogammaglobulinémies et des infections ont été rapportées chez 11 patients (18,3 %) et 16 patients (23,2 %) respectivement.

Enfin, 3 patients (4,3 %) ont eu un cancer secondaire. Aucun syndrome de lyse tumorale n'a été rapporté.

8.5.2.2 Etude de cohorte française : Sesques et al. 2020¹⁶

► Méthode

L'étude de Sesques et al. 2020 est une étude observationnelle, rétrospective française, monocentrique (Hospices civils de Lyon) dont l'objectif est d'évaluer en vie réelle la tolérance et l'efficacité de KYMRIAH (tisagenlecleucel) et de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B (incluant le LDGCB, le LMPGCB, le LFT et le LMT) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs et traités par CAR-T entre janvier 2017 et novembre 2019 (hors essai clinique).

Les critères de jugement étaient la tolérance des CAR-T (en termes de syndrome de relargage des cytokines – SRC et de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules immunitaires effectrices – ICANS) et l'efficacité en termes de taux de réponse globale (ORR) à 1 et 3 mois, de durée de réponse globale (DOR), de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).

Les analyses de survie ont été effectuées sur la population ITT modifiée (ITTm) correspondant aux patients ayant effectivement reçu le traitement. Les analyses du taux de réponse ont été effectuées sur la population de patients encore en vie. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour établir les courbes de délai avant un événement. Les groupes ont été comparés à l'aide d'analyses de log-rank et des analyses univariées et multivariées ont été réalisées afin de déterminer les facteurs prédictifs de réponse. En l'absence de randomisation et considérant le caractère rétrospectif et exploratoire de ces analyses, les résultats de la comparaison ne sont pas présentés.

La publication précise que le choix du CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) dépendait de la disponibilité de la production de slots et non des caractéristiques du patient ou de sa maladie.

► Résultats

Au total, 93 patients ayant reçu une leucaphérèse dans le centre entre janvier 2017 et novembre 2019 ont été évalués pour l'inclusion. Parmi ceux-ci seuls 70 patients ont eu une leucaphérèse dans le cadre d'un CAR-T commercialisé (hors essai clinique) entre janvier 2018 et novembre 2019, correspondant à la population ITT. Parmi ces 70 patients, 61 (87 %) ont effectivement été traités par CAR-T (population ITTm). Parmi les 9 patients ayant eu une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu le CAR-T (12,9 %), les raisons étaient la progression de la maladie (n = 8, 89 %) et une infection sévère (n = 1 ; 11 %).

Tout CAR-T confondu, le délai médian entre la commande et la réception sur site était de 46 jours (min-max : 34 – 132) et le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du CAR-T était de 42 jours (min-max : 23-131).

Parmi les 61 patients ayant reçu un médicament à base de cellules CAR-T, 54 % (n = 33) ont reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 46 % (n = 28) ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Les patients étaient en majorité des hommes (66 %) âgés en médiane de 59 ans. A noter que les patients traités par KYMRIA étaient plus souvent des hommes (72 % vs 57 %) et étaient plus vieux (42 % âgés de > 65 ans vs 32 %). Les caractéristiques du lymphome étaient comparables. Il s'agissait d'un LDGCB pour 62 % des patients. Trois patients (11 %) traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avaient un LMPGCB (vs 1 patients (3%) traités par KYMRIA (tisagenlecleucel). A noter que 30 % des patients ont reçu un CAR-T pour un lymphome folliculaire transformé. Au total, 30 % des patients avaient un statut de performance ECOG \geq 2 et 75 % un stade clinique Ann Arbor III-IV. Plus de patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avaient reçu plus de 4 lignes de traitements précédemment (79 % vs 64 %) et étaient réfractaires primaires (68 % vs 58 %). Dix patients (30 %) traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) et 7 patients (25%) traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avaient eu un greffe autologue préalable. Le temps médian de la commande à la livraison était similaire entre les groupes (45 jours vs 47 jours) mais le temps médian de la leucaphérèse à l'injection était plus long pour les patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) (46 jours vs 38). Tous les patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive (dont 98 % de la fludarabine + cyclophosphamide et 2 % de la bendamustine).

Le taux de réponse globale (ORR) était de 63 % (n = 37/59 patients en vie) à 1 mois et de 45 % à 3 mois (n = 25/56) dont respectivement 48 % et 39 % de réponse complètes. Ces taux semblaient légèrement supérieurs dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (64 % vs 61 % à 1 mois et 48 % vs 42 % à 3 mois).

A noter qu'une analyse univariée suggère que le nombre de ligne de traitement avant la leucaphérèse (\geq 4 vs < 4) et le taux de LDH (> vs \leq LSN) sont les seuls facteurs prédictifs de réponse (OR = 0,19 et 0,16 respectivement)

Après un suivi médian de 5,7 mois :

- la SSP médiane était de 3,0 mois (IC_{95%} [2,8 ; 8,8]). Chez les patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) la SSP médiane était de 3 mois (IC_{95%} [2,1 ; 8,8]) et de 3,1 mois (IC_{95%} [2,9 ; NE]) chez ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel),
- la SG médiane (figure 4) était de 11,8 mois (IC_{95%} [6,0 ; 12,6]). Chez les patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) elle était de 7,4 mois (IC_{95%} [4,8 ; 12,8]) et n'était pas encore atteinte (IC_{95%} [4,6 ; NE]) chez ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

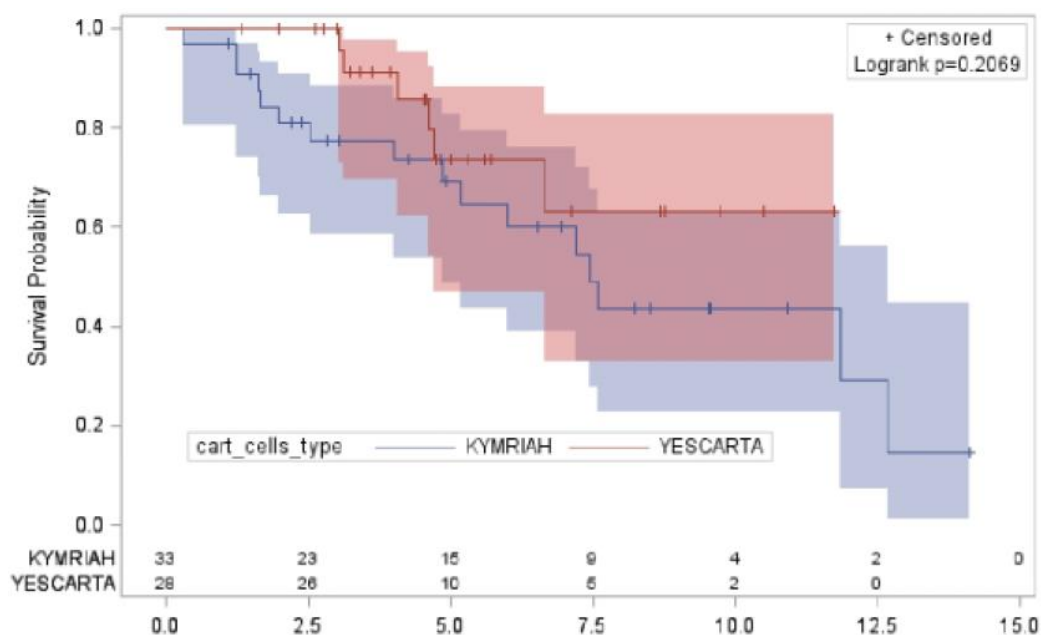


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (étude Sesques et al. 2020 ; population ITTm)

Dans la population ITT (patients leucaphérésés), la SG médiane était de 8,8 mois (IC_{95%} [7,4 ; 15,8]) mais n'était pas connue spécifiquement pour les patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCRATA (axicabtagene ciloleucel)

A noter que parmi les facteurs prédictifs de SSP on retrouve le nombre de lignes de traitements antérieurs (\geq vs $<$ 4 ; HR = 2,45) et la CRP ($>$ 30 mg/ml vs $<$ 30 ; HR = 3,27). Concernant les facteurs susceptibles d'influencer la survie globale on note la masse tumorale ($>$ 10 cm vs $<$ 10 ; HR = 0,009), la CRP ($>$ 30 mg/ml vs $<$ 30 ; HR = 3,08) et les symptômes B (oui vs non ; HR = 3,48)

Concernant la tolérance, un SRC (tous grades) est survenu chez 52 patients (85 %), 79 % des patients ayant reçu du KYMRIA (tisagenlecleucel) dont 9 % étaient de grade 3 ou plus et 93 % de ceux ayant reçu YESCRATA (axicabtagene ciloleucel), dont 7% étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian entre la perfusion et l'apparition du SRC était de 3 jours (respectivement 2 et 4 jours). Le tocilizumab a été administré chez respectivement 55 % et 57 % des patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCRATA (axicabtagene ciloleucel). Aucun patient n'a reçu plus de 2 doses de tocilizumab. Des ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) tous grades confondus sont survenus chez 17 patients (28 %), 24 % des patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 32 % de ceux ayant reçu YESCRATA (axicabtagene ciloleucel), dont respectivement 9 % et 11 % étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian entre la perfusion et l'apparition de l'ICANS était de 7 jours (respectivement 6 et 8 jours). De la dexaméthasone a été administrée chez respectivement 24 % et 46 % des patients.

Une anémie prolongée (soit $>$ 28 jours) a été observée chez 86 % des patients (n = 51), 80 % des patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 96 % de ceux ayant reçu YESCRATA (axicabtagene ciloleucel). Une neutropénie prolongée a été retrouvée chez 65 % des patients (n = 38), respectivement 52 % et 78 % des patients et une thrombopénie chez 88 % (n = 52), respectivement 80 % et 96 % des patients.

A noter que 3 patients (9 %) ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 7 (25 %) ayant reçu YESCRATA (axicabtagene ciloleucel) ont été transférés en unité de soins intensifs. Un décès a été rapporté dans le groupe KYMRIA (tisagenlecleucel)

8.5.2.3 Données d'utilisation issues du logiciel de gestion des CAR-T

Les données issues du logiciel CellChain, support logistique pour le suivi de la fabrication et de la livraison de KYMRIA (tisagenlecleucel) ont été fournies par le laboratoire.

Ces données rapportent qu'entre le début du post-ATU (7 mai 2019) et le 21 février 2021, 278 demandes issues de 17 centres ont été reçues dont 242 approuvées (la raison du refus des 36 demandes n'est pas connue). Parmi les 242 demandes approuvées, 196 lots ont été livrés aux établissements. Parmi les 46 lots non livrés aux établissements on note :

- 5 demandes pour lesquelles aucune aphérèse n'a été réalisée ;
- 16 demandes pour lesquelles une aphérèse a été réalisée et un lot produit mais sans livraison ;
- 17 lots étaient en cours de production ;
- 1 lot était en attente de production ;
- 7 demandes pour lesquelles les patients sont en attente de leur aphérèse.

Le laboratoire indique que parmi les 196 lots livrés aux établissements français, le délai médian entre l'approbation de la demande et la livraison était de 40 jours (calculée à partir de 146 lots). Le délai médian entre le départ des cellules de l'établissement et la réception de KYMRIA par l'établissement était de 30 jours.

08.6 Données sur la composition des poches de tisagenlecleucel

Des données préliminaires ont été fournies par le laboratoire sur la composition des poches de tisagenlecleucel et plus particulièrement sur les caractéristiques cellulaires, notamment le rapport CD4/CD8, le pourcentage de cellules T effectrices (LT CD4 « helper ») et de cellules NK, les pourcentages de cellules sénescents (exprimant le marqueur cellulaire KLRG-1+ notamment) ou avec des marqueurs d'épuisement (TIM-3 ; LAG-3 ; PD1) ainsi que le pourcentage et la maturité des cellules T transduites.

Le laboratoire a réalisé une 1^{ère} analyse afin d'évaluer l'impact potentiel de ces caractéristiques sur l'efficacité et la tolérance du traitement à partir des poches de 50 patients traités aux Etats-Unis inclus dans le registre CIBMTR. Aucune période d'inclusion n'est évoquée. Le choix des patients inclus et leur nombre n'est pas connu. L'analyse descriptive n'a suggéré aucune association entre l'une de ces caractéristiques et les résultats d'efficacité ou de tolérance (CRS et neurotoxicité).

Une 2^{ème} analyse a comparé les caractéristiques évoquées ci-dessus chez 51 patients traités en France entre juillet 2018 et août 2019 avec celles de 51 patients traités en vie réelle aux Etats unis sur une période de temps similaire. Le choix de la période d'analyse et le nombre de patients inclus dans cette analyse ne sont pas justifiés. Selon le laboratoire la composition cellulaire était globalement similaire entre les lots français et américains. On note cependant un ratio CD4/CD8 plus important, et plus de cellules transduites chez les patients français ainsi que des maturités et des marqueurs d'épuisement sensiblement différents. Les conséquences de ces différences ne sont pas connues.

A noter qu'une autre analyse avait initialement été effectuée sur la composition des poches et le devenir des 115 patients (efficacité et tolérance) traités dans l'essai JULIET en utilisant des méthodes d'analyse univariées et multivariées. Cette analyse a été fournie sous la forme d'un abstract non publié dont le niveau de détail est limité et le caractère exploratoire ne permet pas de lever les incertitudes.

08.7 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité **KYMRIAH (tisagenlecleucel) 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, à la demande de la Commission.

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est un médicament de thérapie innovante indiqué depuis le 23 août 2018 dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la 2^{ème} ligne ou plus d'un traitement systémique.

8.7.1 Rappel de la première évaluation

La première évaluation de KYMRIAH (tisagenlecleucel) par la Commission de la transparence en date du 12 décembre 2018 se basait sur les résultats de l'étude pivot JULIET et les résultats de comparaisons indirectes avec ajustement (MAIC) menées par rapport aux chimiothérapies de rattrapages habituellement utilisées à ce stade de la maladie.

Concernant l'étude JULIET (phase II non comparative), l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de KYMRIAH (tisagenlecleucel) en termes de réponse globale. L'analyse principale (08/03/2017) a porté sur la cohorte principale, à savoir 81 patients traités à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain parmi les 99 patients ayant reçu le traitement et disposant d'un suivi d'au moins 3 mois. Le laboratoire avait également fourni une analyse actualisée au 21/05/2015. A cette date 167 patients ayant eu une leucaphérèse avaient été inclus (population ITT) parmi lesquels 115 (68,9 %) avaient été traités (population ITTm),

Tous les patients inclus dans la cohorte principale étaient atteints de LDGCB à un stade majoritairement avancé (76,6 % des de stade III ou IV) avec un pronostic défavorable (69,1% de score IPI \geq 2). La moitié des patients traités étaient en rechute et l'autre moitié étaient réfractaires. Les patients avaient reçu dans la majorité des cas au moins 2 lignes de traitements anticancéreux (93,8 %). Près de la moitié des patients avait reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (47 %). Néanmoins, les patients sélectionnés et traités par KYMRIAH (tisagenlecleucel) étaient plus jeunes (57 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général (ECOG 0 : 51 % ou ECOG 1 : 49 %) qu'attendu à ce stade de la maladie.

Le délai médian entre l'inclusion et la perfusion de KYMRIAH (tisagenlecleucel) sur le site de l'étude a été de 54 jours (de 30 à 357 jours) et la quasi-totalité des patients (89,6 %) ont reçu un traitement dans l'attente de l'administration de KYMRIAH (tisagenlecleucel).

Lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 5,6 mois, dans la population effectivement traitée (ITTm), le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) était de 53,1 % (43/81) dont 39,5 % (32/81) de réponses complètes. Avec une analyse conservatrice (population ITT) actualisée (suivi médian de 13,9 mois), le pourcentage de réponse globale passait à 33,9 % (56/165) dont 24,2 % (40/165) de réponse complète. Des pourcentages du même ordre avaient été observés lors de l'analyse supplémentaire en date du 21/05/2018 avec un suivi médian de 19,3 mois (53,5 % de réponse globale avec 40,4% de réponse complète dans la population ITTm).

En termes de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, lors de l'analyse principale dans la population effectivement traitée (n = 99), avec un suivi médian de 3,6 mois, la médiane de survie globale n'était pas atteinte (IC_{95%} [6,5 ; NA]). Elle était de 11,7 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] (N=111) lors de l'analyse actualisée en date du 08/12/2017 avec un suivi médian de 6,7 mois et de 11,1 mois IC_{95%} [6,6 ; NA] (N=115) lors de l'analyse actualisée du 21/05/2018 avec un suivi médian de 7,4 mois. Dans la population incluse (ITT), la médiane de survie globale était de 8,2 mois IC_{95%} [5,8 ; 11,7].

En termes de tolérance, des événements indésirables de grades ≥ 3 et graves (EIG) avaient été rapportés chez 90 % et 69 % des patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Au cours des 8 premières semaines suivants l'administration de KYMRIA[®] (N=115), le profil de tolérance a principalement été marqué par des syndromes de relargage cytokiniques (57,4% dont 22,6% de grades ≥ 3 et 26,6% nécessitant l'utilisation de tocilizumab et/ou corticoïdes), des effets indésirables neurologiques de grades ≥ 3 (20% des cas), des neutropénies fébriles (14,8%) et des infections de grades ≥ 3 (19 %).

Concernant les comparaisons indirectes ajustées, leur niveau de preuve a été jugé discutable en raison principalement du choix des études servant de groupes contrôles non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude JULIET, de l'hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) dans SCHOLAR-1, de l'absence d'analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses, de l'absence d'argumentaire fourni concernant les facteurs pronostiques considérés et de la disparité entre les études.

Sur la base de ces résultats, la Commission avait souligné les éléments de discussion et les réserves suivants :

- la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle alors qu'une comparaison directe était faisable,
- la pertinence de l'appréciation du bénéfice clinique dans la population en intention de traiter (n = 167) et non uniquement les patients effectivement traités (n = 115) compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR-T. En effet, 16 patients sont décédés parmi les 52 patients non traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et dans l'attente de l'administration du KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), plus de 90% des patients traités ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie. Le pourcentage de réponse globale passe à 33,4 % dont 24,2 % de réponse complète avec un suivi médian de 13,9 mois dans la population en ITT,
- le point crucial portant sur le délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR-T anti-CD19 au patient et son impact sur le contrôle de la maladie et sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,
- la nécessité de disposer de données sur un nombre plus important de patients (n = 115 patients effectivement traités) et avec un recul plus long pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale (suivi médian très court, d'environ 7 mois pour la survie),
- la représentativité des patients en rechute ou réfractaire à plusieurs lignes de traitement qui n'est pas assurée. En effet, bien qu'étant tous considérés comme réfractaires, compte tenu des délais de fabrication avant administration du traitement, les patients inclus dans l'étude ont été particulièrement sélectionnés notamment en fonction de leur état général, de l'évolutivité de la maladie et de son contrôle. Par conséquent, la transposabilité des données de l'étude JULIET n'est pas assurée à l'ensemble des patients au stade avancé de la maladie et préalablement traités par plusieurs lignes de traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse ne sont pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,

- chaque médicament est fabriqué à partir des cellules du patient ce qui conduit à une hétérogénéité des cellules réinjectées en fonction de sa situation clinique ; des informations précises ne sont renseignées ni sur le contenu de la poche par patient ni sur la persistance des cellules CART anti-CD19 alors que ces données pourraient contribuer à mieux documenter l'efficacité et son maintien,
- l'intérêt ou non de la réinjection de KYMRIAH (tisagenlecleucel) n'est pas étudié dans un contexte où plus d'un quart des patients ont progressé (25,8 % après un suivi médian de 13,9 mois dans la population ITTm),
- le profil de tolérance à court terme avec des événements indésirables pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation et pouvant être fatals, et une tolérance inconnue à long terme.

Au total, la Commission avait octroyé à KYMRIAH (tisagenlecleucel) un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR IV (mineure) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies, compte tenu :

- des données d'efficacité à court terme sur la réponse complète (environ 24 %) et sur la survie globale avec un suivi d'environ 7 mois dans des situations cliniques engageant le pronostic vital, pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,
- mais des incertitudes sur :
 - o la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle,
 - o le maintien de l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,
 - o la toxicité significative à court terme.

De plus, en raison des incertitudes mentionnées ci-dessus et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients à la surveillance post perfusion), **la Commission avait 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 avait enfin précisé qu'elle réévaluerait KYMRIAH (tisagenlecleucel) sur la base de ces données qui devraient être déposées annuellement et qu'elle serait particulièrement attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH (tisagenlecleucel).

8.7.2 Nouvelles données

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

- une actualisation des données de l'étude JULIET avec un suivi médian de 40,3 mois (actualisation au 20 février 2020) ;
- une actualisation des résultats des comparaisons indirectes ajustées (MAIC) prenant en compte les données au 20 février 2020 de l'étude JULIET ;
- une comparaison indirecte de KYMRIAH (tisagenlecleucel) à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un autre médicament à base de cellules CAR-T anti-CD19 indiqué dans le traitement des lymphomes à grandes cellules B ;
- des résultats préliminaires du registre français DESCAR-T commun aux médicaments à base de cellules CAR-T (analyse au 1^{er} septembre 2020) 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 mais également d'une étude monocentrique rétrospective française et d'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 III.

► Efficacité

- **Etude JULIET**

Lors de l'analyse actualisée en date du 20 février 2020, l'évolution des résultats d'efficacité a été la suivante :

- Concernant la réponse au traitement (critère de jugement principal) :
 - Dans la population ITTm des patients effectivement traités de la cohorte principale (n = 99), le pourcentage de réponse globale a été de 54,5 % (n = 54 ; IC_{95%} [44,2 ; 64,6]) dont 41,4 % (n = 41) de réponses complètes, avec un suivi médian de 40,3 mois ;
 - Dans la population ITT des patients inclus (n = 167), le pourcentage de réponse globale a été de 36,5 % (n = 61 ; IC_{95%} [29,2 % ; 44,3 %]) avec 26,9 % (n = 45) de réponses complètes
 - la médiane de réponse n'était toujours pas atteinte ;
- S'agissant de la survie globale (critère le plus cliniquement pertinent) :
 - La médiane sur survie globale était de 11,1 mois (IC_{95%} [6,6 ; 23,9]) avec un suivi médian de 9,4 mois dans la population ITTm (n = 99) ;
 - Dans la population incluse (ITT, approche conservatrice), la médiane de survie globale a été de 8,2 mois (IC_{95%} [5,8 ; 11,7]),
 - La probabilité de survie globale à 36 mois était de 36,2 % dans la population ITTm et de 29,0 % dans la population ITT.

Au total, dans l'étude JULIET, à la date du 20/02/2020 avec un suivi médian de 40,3 mois, parmi les 167 patients inclus :

- 115 patients (69 %) ont reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) dont :
 - 54 patients (47 %) n'ont jamais répondu ;
 - 61 patients (53 %) ont obtenu une réponse complète ou partielle parmi lesquels, à la date d'analyse :
 - 26 patients (42,6 %) étaient toujours en réponse (soit 22,6 % des patients traités),
 - 20 patients (32,8 %) avaient progressé (soit 17,4 % des patients traités),
 - 9 patients (14,8 %) avaient initié un nouveau traitement (soit 7,8 % des patients traités) ;
 - 45 patients (39 %) étaient toujours en vie ;
 - 70 patients (61 %) étaient décédés ;
- 52 patients (31 %) n'ont pas reçu le traitement principalement en raison :
 - du décès (31 %),
 - de la progression de la maladie (31 %),
 - de la décision de l'investigateur (25 %).

- **Comparaisons indirectes**

L'actualisation des données de la MAIC versus chimiothérapies de rattrapage 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.

Les différentes comparaisons indirectes réalisées entre KYMRIA (tisagenlecleucel) à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des études pivots JULIET et ZUMA-1 sont contradictoires et les nombreuses différences entre les études rendent l'interprétation des résultats difficiles.

- **Registre 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.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020 après un suivi médian depuis l'éligibilité de 3,3 mois. A cette date, 11 centres

qualifiés pour l'administration des CAR-T en France ont été activés dans le registre pour la récolte de données (parmi un total de 16 centres qualifiés en France à la date de l'analyse). 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.

Au total 91 patients ont été inclus (traitement par CAR-T évoqué en RCP, éligibilité validée par un hématologue et non inclusion dans une étude clinique), 83 (91,2 %) ont eu une leucaphérèse et 44 ont été effectivement traités (48,3 %). Parmi les 91 patients inclus, le taux d'échec (pourcentage de patients qui n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas) était au minimum de 16,5 % (n = 15). Les raisons principales étaient le décès (n = 4), la progression (n = 3) et l'échec de production ou de livraison (n = 5).

Parmi les 44 patients effectivement traités par CAR-T, 28 (63,6 %) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T avec un contrôle de la maladie pour 12 d'entre eux (42,9 %) suite à ce traitement d'attente.

Le délai médian entre la commande et la réception du traitement sur site a été de 47 jours. Le délai médian entre le départ des cellules du patient de l'hôpital et le retour du produit final sur site a été de 35,5 jours (min-max : 29-87). Aucun patient n'a reçu une deuxième dose de traitement.

A la date d'extraction des données (1^{er} septembre 2020), avec un suivi médian depuis l'éligibilité de 3,3 mois, 24 patients sur les 91 éligibles (26,4 %) étaient décédés et 67 patients (73,6 %) étaient censurés. La SG médiane a été estimée à 7,7 mois (IC_{95%} [6,5 ; 14]).

Concernant les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité, le taux de réponse globale à 3 mois a été de 40,6 % (13 / 32 patients évaluable), la durée médiane de réponse chez ces 13 patients de 5,8 mois (IC_{95%} [2,0 ; NE]) et la survie sans progression médiane de 2,8 mois (IC_{95%} [1,2 ; 6,9]).

Les données concernant la composition des poches et la persistance des cellules CAR-T ne sont pas disponibles, bien que faisant partie de la demande de la Commission.

- **Données issues de l'ATU de cohorte**

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, 38 patients répondant à cette indication ont été inclus et ont eu une leucaphérèse mais seuls 31 patients (81,6 %) ont reçu le traitement (dont 2 ont reçu un lot non-conforme). Parmi les 7 patients n'ayant pas reçu l'injection (18,4 % d'abandon), 2 ont abandonné l'ATUc avant le début de la production, et 5 avant la livraison du produit fini.

La majorité des patients présentait un LDGCB non spécifié (n = 21 ; 67,7 %) et 19,4 % (n = 6) avaient un LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire transformé. Le nombre médian de lignes de traitement antérieurs était de 3,0. Près de la moitié des patients étaient en situation de maladie réfractaire aux traitements antérieurs incluant l'autogreffe.

Le délai moyen entre l'inclusion dans l'ATU et l'injection du traitement a été de 55,3 jours (écart type = 20,2 jours) dans cette indication. Le délai entre le départ des cellules du patient de l'hôpital et le retour du produit final sur site, a été de 37,8 jours (ET : 16,63) en moyenne et de 33,0 jours en médiane [min-max : 30,0-38,0].

Le pourcentage de patients avec une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) était de 51,7 % (n = 15) sur les 29 patients évaluable à la semaine 4, et de 57,1 % (n = 8) sur les 13 patients évaluable à 6 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte.

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 LGCB, y compris LDGCB) ayant reçu après commercialisation KYMRIA (tisagenlecleucel).

Aux dates d'extraction (29 mai 2020 pour le CIBMTR et 8 juin 2020 pour l'EBMT), 386 patients adultes atteints d'un LGCB en rechute ou réfractaire ont reçu une injection de KYMRIA

(tisagenlecleucel) dont 92 % étaient atteints d'un LDGCB principalement issus du CIBMTR. Au total, 8 patients français ont été inclus dans cette étude.

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du produit a été de 40 jours (min : 0 ; max : 414) pour les 307 patients traités dans le CIBMTR et de 53 jours (min : 34 ; max : 204) pour les 79 patients traités dans l'EBMT.

Aux dates d'extraction, le taux de meilleure réponse globale obtenue dans l'étude a été de 59,9 % (142/237 ; IC_{95%} [53,4 ; 66,2]) dans le registre CIBMTR et de 50,7 % (34/69 ; IC_{95%} [38,2 ; 63,2]) dans le registre EBMT.

Avec une durée médiane de suivi dans l'étude CIBMTR de 5,8 mois, la SSP médiane était de 3,36 mois (IC_{95%} [3,03 ; 4,80]) et la médiane de survie globale était de 13,06 mois.

Le registre EBMT disposait d'un suivi de 3,5 mois, les médianes de SSP et de SG n'étaient pas atteintes.

Enfin le laboratoire a déposé les résultats d'une étude observationnelle, rétrospective française, menée aux Hospices Civils de Lyon (Sesques et al. 2020) dont l'objectif est d'évaluer en vie réelle, à partir des dossiers patients, la tolérance et l'efficacité de KYMRIA (tisagenlecleucel) et de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B (incluant le LDGCB, le LMPGCB, le LFT et le LMT) et traités par CAR-T entre janvier 2017 et novembre 2019.

Un total de 70 patients a eu une leucaphérèse dans le cadre d'un CAR-T commercialisé (hors essai clinique) entre janvier 2018 et novembre 2019 et 61 (87 %) ont effectivement été traités par CAR-T. Parmi les 9 patients n'ayant pas reçu le CAR-T (12,9 %), les raisons étaient la progression de la maladie (n = 8, 89 %) et une infection sévère (n = 1 ; 11 %). Le délai médian entre la commande et la réception sur site était de 46 jours (min-max : 34 – 132) et le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du CAR-T était de 42 jours (min-max : 23-131).

Parmi les 61 patients en ayant reçu un, 54 % (n = 33) ont reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 46 % (n = 28) ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), selon la disponibilité de la production des lots.

Le taux de réponse globale (ORR) à 3 mois pour les patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) était de 42 % dont 39 % de réponse complètes (48 % et 40 % pour YESCARTA).

Après un suivi médian de 5,7 mois, la SSP médiane était globalement de 3,0 mois (IC_{95%} [2,1 ; 8,8]) avec des résultats similaires pour les 2 CAR-T) et la SG médiane était de 11,8 mois (IC_{95%} [6,0 ; 12,6] ; 7,4 mois chez les patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et non atteinte pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

► Tolérance

Dans l'étude JULIET, des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 90,4 % (104/115) des patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel). Ces EI étaient le plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (85,2 %). Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 71,3 %. Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) étaient le syndrome de relargage des cytokines (27,0 %), les neutropénies fébriles (8,7 %), la fièvre (7,8 %) et les pneumonies (7,0 %).

Le profil de tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) est marqué par des événements indésirables d'intérêt dont :

- les syndromes de relargage cytokinique (57,4% dont 22,6 % de grades ≥ 3), avec 100 % des événements apparus dans les 8 semaines suivant l'administration et considérés comme liés au traitement. La prise en charge a nécessité une hospitalisation en soins intensifs pour 40,9 % des patients (n = 27) et 26,6 % des patients ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab et/ou des corticoïdes,
- des événements neurologiques graves rapportés pour 23,5 % des patients dont 20 % sont apparus dans les 8 premières semaines suivant l'administration, 12,8 % étaient de grades ≥ 3 et 14,8 % ont été considérés comme lié au traitement,
- des désordres hématologiques dans 77,4 % des cas dont 76,5 % rapportés au cours des 8 premières semaines et pour 45,2 % de patients il s'agissait de cytopénies non résolues à J28,
- des neutropénies fébriles pour 14,8 % des patients, toutes de grade 3 ou 4,
- des infections chez 60,9 % des patients dont plus de la moitié étaient considérées comme sévère et 37,4 % sont apparues dans les 8 semaines suivant l'administration,

- et une hypogammaglobulinémie chez 19,1 % des patients.

Les données en vie réelle, bien que parcellaires, rapportent un profil de tolérance en ligne avec les données rapportées dans l'étude JULIET avec principalement :

- des SRC chez plus d'1 patient sur 2 (CIBMTR : 50 % ; EBMT : 60,9 % ; DESCAR-T : 60,5 % ; Sesques et al. : 85 %) apparaissant dans un délai médian de 3 à 5 jours suivant l'administration,
- des événements neurologiques graves (CIBMTR : 19,8 % ; EBMT : 9,1 % ; DESCAR-T : 13,2 % ; Sesques et al. : 24 %),
- des hypogammaglobulinémies (CIBMTR : 32,9 % ; EBMT : 18,3 % ; DESCAR-T : 23,1 %), des infections (CIBMTR : 25,4 % ; EBMT : 23,2 %)
- ainsi que des cytopénies.

Enfin, s'agissant de la composition des poches de tisagenlecleucel, des données préliminaires ont été fournies par le laboratoire, concernant notamment le rapport CD4/CD8, le pourcentage de cellules T effectrices (LT CD4 « helper ») et de cellules NK, les pourcentages de cellules sénescentes (exprimant le marqueur cellulaire KLRG-1+ notamment) ou avec des marqueurs d'épuisement (TIM-3 ; LAG-3 ; PD1) ainsi que le pourcentage et la maturité des cellules T transduites. D'après une analyse descriptive réalisée par le laboratoire à partir de 50 patients traités aux Etats-Unis et inclus dans le registre CIBMTR, aucune association n'a été retrouvée entre ces caractéristiques et l'efficacité ou la tolérance du traitement.

8.7.3 Discussion

Au total, les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur les résultats actualisés au 20 février 2020 de l'étude pivot non comparative JULIET ainsi que plusieurs études menées en conditions réelles d'utilisation, notamment en France avec le registre DESCAR-T mis en place pour répondre à la demande de la Commission formulée en 2018.

L'actualisation des données de l'étude JULIET, qui sont les données les plus robustes à ce stade, rapportent un maintien à plus long terme de l'efficacité du tisagenlecleucel, après une administration unique, avec une réponse globale pour 54,5 % (IC_{95%} [44,2 ; 64,6]) des patients de la cohorte principale, dont une majorité de patients obtenant une réponse complète (41,4 %), et une durée de réponse non évaluable (médiane non atteinte et probabilité à 36 mois de 60 %). A la date d'analyse, avec 40,3 mois de suivi médian, 23 % des patients traités étaient toujours en réponse. Néanmoins, les résultats dans la population ITT (patients éligibles à KYMRIA[®] ayant eu une leucaphérèse) montrent un pourcentage de réponse globale de 36,5 % (n = 61/165 ; IC_{95%} [29,2 % ; 44,3 %]) avec 26,9 % (n = 45) de réponses complètes et 16 % des patients toujours en réponse à 40,3 mois. Cette population permettant l'appréciation la plus pertinente du bénéfice clinique de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR-T (délai médian entre l'inclusion et la perfusion de 54 jours), du pourcentage de décès dans l'attente du traitement (30,8 %) et des traitements reçus dans l'attente du traitement (environ 90 %). La pertinence clinique du critère de jugement principal (taux de réponse globale) reste discutable compte tenu du stade de la maladie.

En termes de survie globale dans la population ITT, la médiane de survie est estimée à 8,2 mois dans la population ITT et la probabilité de survie était de 36 % à 36 mois dans la population ITTm. Compte tenu du recul encore limité et de la survenue de rechutes tardives, il n'est pas encore possible de considérer les patients en rémission durable guéris.

Les données observationnelles en conditions réelles d'utilisation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), semblent cohérentes avec les données issues des essais cliniques. Toutefois, la Commission regrette l'immaturation des données issues du registre français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité ne sont pas assurées à ce jour. En effet, bien que les résultats d'efficacité et de tolérance semblent en ligne avec ceux de l'étude JULIET, ils sont à interpréter avec précaution compte tenu du court suivi (3,3 mois depuis l'éligibilité), du nombre important de données manquantes et non monitorées et du faible nombre de centres activés (n = 11) et de patients inclus (n = 44 patients traités). Dans ce sens, les données issues du logiciel de gestion CellChain,

rapportent qu'entre le début du post-ATU (7 mai 2019) et le 21 février 2021, 196 lots de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) ont été livrés.

La quantification précise de l'effet clinique de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par rapport aux alternatives disponibles est rendue délicate compte tenu des limites des comparaisons indirectes effectuées par rapport aux chimiothérapies de rattrapages ainsi qu'à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Dans ce sens une étude comparative menée par un organisme indépendant sur la base des données individualisées de chaque étude pivot ou une étude randomisée pragmatique pourraient être envisagées.

L'appréciation de la place de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par rapport à son comparateur direct YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est donc difficile en l'absence de comparaison robuste entre les deux médicaments. Toutefois, les taux de réponses observés dans les études semblent inférieurs à ceux observés avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bien que les toxicités aiguës, notamment neurologiques, semblent moins fréquentes. Les données exhaustives et à plus long terme du registre DESCAR-T pourront éventuellement apporter des éléments de réponse sur ces incertitudes. En termes de délais de traitement, ceux-ci semblent comparables entre les deux médicaments d'après les données en vie réelle. Par ailleurs, la Commission souligne que le produit d'aphérèse de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) peut être congelé, ce que lui confère un avantage logistique.

Les données fournies sur la composition des poches du tisagenlecleucel sont préliminaires. La CT souligne leur caractère descriptif et leur non-exhaustivité. Des études plus robustes, sur un échantillon significatif de patients et publiées sont nécessaires pour évaluer l'impact de cette composition et affiner la place de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique. Par conséquent, de nombreuses questions de recherche et de stratégie thérapeutique liées à la composition exacte des poches persistent.

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 traitements d'attente administrés 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, prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité actualisées issues de l'étude pivot JULIET avec un suivi médian de plus de 40 mois et les données observationnelles, notamment basées sur le registre français DESCAR-T, il est attendu un impact de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur la morbi-mortalité à court terme. L'impact de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur la qualité de vie reste non établi faute de données pertinentes. Par conséquent, KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) apporte une réponse au besoin de santé médical mal couvert. Cette réponse reste toutefois partielle, en l'état actuel du dossier, compte tenu du profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 90 % des cas et des hospitalisations en réanimation, des nombreuses incertitudes qui persistent sur la transposabilité des données à la pratique courante ainsi que sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

08.8 Programme d'études

8.8.1 Engagements dans le cadre de l'AMM

Poursuite de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) – étude CCTL019B2401 : Etude multicentrique, observationnelle, prospective, non-interventionnelle, recueil de données issues d'un registre de maladie (EBMT et CIBMTR) avec une durée de suivi de 15 ans afin d'évaluer la tolérance à long terme et en vie réelle de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) (début des inclusions Q2 2021 ; rapports de sécurité annuels ; rapport intermédiaire à 5 ans ; rapport final attendu pour décembre 2038).

- Poursuite des études d'efficacité post-autorisation (PAES) :
 - étude prospective observationnelle de recueil de données issues d'un registre comprenant la mesure des résultats d'efficacité en adéquation avec l'étude C2201 (JULIET), et en incluant les détails des délais de fabrication (délai depuis la dernière rechute ou de la confirmation du statut réfractaire, le délai depuis la décision de traiter, délai entre la leucaphérèse et la perfusion) (juin 2022) ;
 - suivi des patients inclus dans l'étude de cohorte principale pendant 24 mois et suivi de tous les patients perfusés de l'étude C2201 (JULIET) pendant 24 mois (rapports mis à jour : septembre 2019 et novembre 2020, CSR final incluant 5 ans de suivi : août 2023)
 - étude CCTL019H2301 (étude BELINDA) de phase III, randomisée, comparative, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de KYMRIA (tisagenlecleucel) versus soins standards (chimiothérapie de rattrapage + allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) chez les patients adultes atteints de lymphome non-Hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire (318 patients inclus ; début des inclusions : mai 2019 ; fin des inclusions : Q1 2021 ; rapport attendu pour 2024).

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

Nom de l'étude	Type d'étude	Description	Patients	Disponibilité
CCTL019A2205B (PAVO)	Etude de suivi à long terme (15 ans) des patients inclus dans les essais cliniques évaluant le tisagenlecleucel quel que soit l'indication évaluée.	L'objectif principal 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 Nombre total de patients inclus estimés = 732	2036

Données communiquées par le laboratoire

8.8.3 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Type d'étude	Description	Patients	Disponibilité
Lymphomes Non-Hodgkinien (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
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-	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	35 patients to enroll / 26 patients infused	Global FPFV : Q1 2019 Global LPFV : Q4 2020 Rapport en 2024

	hodgkin lymphoma (NHL)	analysis will be performed on FAS comprising aggressive r/r B-NHL subjects.		
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)
CCTL019B2001X	Expanded Access Program for r/r pediatric/young adults ALL patients	Etude 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.	10 patients inclus en France	FPFV : 2 octobre 2017 Rapport en 2024

Données communiquées par le laboratoire

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques^{7,8} proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (*anti-CD19 CAR-T cells*), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission⁷.

En 2^{ème} ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » (généralement R-DHAP⁹, R-ICE¹⁰ ou R-GDP¹¹) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), de la chimiothérapie haute dose (intensification)¹² et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés. Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹³ en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

Place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence.

KYMRIA (tisagenlecleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

En raison des délais de mise à disposition du produit (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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (90% 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,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs dont le pronostic est défavorable en cas de rechutes multiples et de maladie réfractaire à au moins deux lignes de traitement comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

► KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est un traitement à visée curative du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

► Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Le rapport efficacité/effets indésirables de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) reste important uniquement à court terme et reste à déterminer à plus long terme, notamment en termes de maintien des rémissions cliniques et d'obtention de guérisons.

► Les alternatives sont peu nombreuses (cf. rubrique 05 du présent avis)

► KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus, chez les patients réfractaires ou en rechutes, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatible avec le délai d'attente avant l'administration (cf. rubrique 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, tout particulièrement chez les patients réfractaires ou en rechutes, après au moins deux lignes de traitement systémique, engageant le pronostic vital à court terme, comme relayé par les associations de patients et d'usagers,
- de sa prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade la maladie avant l'arrivée des médicaments à base de cellules CAR-T,
- de la réponse partielle à ce besoin en raison :
 - de l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme mais restant à déterminer à long terme, notamment en termes de guérisons ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données pertinentes ;
 - des limites des comparaisons indirectes rendant la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate et des limites des comparaisons indirectes à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)
 - de la transposabilité non assurée aux patients à ce stade de la maladie compte tenu de l'imaturité des données observationnelles issues du registre français DESCAR-T ;
 - de la durée importante entre l'éligibilité du patient et la réinjection des cellules CAR-T, estimée entre 5 et 7 à partir des données en vie réelle, et des incertitudes qui persistent sur les conséquences cliniques, notamment en termes d'efficacité, des différentes étapes de la procédure (de l'éligibilité à l'administration) ;
- de l'absence d'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier) du fait :
 - des hospitalisations y compris en réanimation (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), alors que la prise en charge des lymphomes en 3^{ème} ligne et plus peut être effectuée dans un contexte ambulatoire en hospitalisation de jour,
 - des hospitalisations à distance de leur domicile,

- 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, malgré l'avantage logistique conféré par la possibilité de congeler le produit d'aphérèse de KYMRIA (tisagenlecleucel) considérant la nécessité
 - d'habilitation des établissements selon des critères précis,
 - de coordination 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) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité actualisées dans la population ITT de l'étude pivot JULIET qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (environ 24 % des patients inclus dont 16 % étaient toujours en réponse avec un suivi médian de 40,3 mois) et de survie globale (médiane de 8,2 mois ; probabilité de survie à 40,3 mois de 27 %), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,
- 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 :
 - la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste,
 - l'efficacité en vie réelle de KYMRIA (tisagenlecleucel) au regard de l'immaturation des données du registre français DESCAR-T (11 centres activés, 44 patients traités, suivi médian de 3,3 mois depuis l'éligibilité, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats de l'étude pivot JULIET
 - 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, KYMRIA (tisagenlecleucel) apporte toujours une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.

010.3 Population cible

La population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) est représentée par les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

D'après les données de l'InVS publiées en mars 2019, l'incidence du LDGCB a été estimée à 5 071 nouveaux cas en 2018²¹. Ce chiffre incluant les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B (LMPGCB) il est justifié de les déduire (6 % des LDGCB²² soit 305 patients) puisque KYMRIA (tisagenlecleucel) ne dispose pas de cette indication. En revanche, les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent n'étant pas pris en compte, il convient donc d'ajouter 76 cas de lymphomes indolents transformés en considérant que le risque de transformation en lymphome agressif serait de l'ordre de 2 à 3 % par an²³.

Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront recevoir le traitement de première ligne en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces. D'après une étude réalisée par l'INCa, sur l'extrapolation des données du registre des hémopathies de la Gironde entre 2006 et 2008, la proportion de patients n'ayant pas reçu le traitement de première ligne de traitement à base de R-CHOP serait de 14 %²⁴. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 4 165.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 3^{ème} ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Les lymphomes non hodgkiniens agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. D'après les essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de l'ajout du rituximab en première ligne, le taux de guérison des LNH agressifs serait d'environ 50 à 60 % avec un traitement standard de première ligne (R-CHOP)^{25,26,27}. L'étude réalisée par l'INCa retrouve notamment une proportion de rémission complète de 69 % après une première ligne de traitement, et ajoute que 14 % de ces patients ont rechuté. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 694 patients n'obtiendraient pas de rémission complète après cette première ligne de traitement. Une étude réalisée à partir des données de la base SEER-Medicare (de 2003 à 2011) montre un taux de décès de 10 % à 6 mois de traitement en raison de facteurs de mauvais pronostic²⁸. Il est raisonnable d'exclure ces patients de l'estimation (170 patients) dans la mesure où les patients éligibles à KYMRIA (tisagenleucel) doivent avoir peu de comorbidités et un état général compatible avec les différentes étapes avant réinjection.

Après échec d'une première ligne (que le patient soit en rechute ou réfractaire), trois sous-populations ont été définies pour le calcul de la population cible de YESCARTA :

- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe mais qui n'ont pu en bénéficier (A)

²¹ Santé Publique France, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon & Institut National du Cancer INCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. (2019).

²² EPAR YESCARTA page 13/127

²³ Al-Tourah AJ1, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed nonHodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-9

²⁴ Selon le rapport de l'INCa transmis à la HAS en date du 2/10/2018

²⁵ Coiffier B et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010; 23 (116):2040-2045.

²⁶ Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;1:366-378.

²⁷ Pfreundschuh M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. Lancet Oncol 2011;12:1013-22.

²⁸ Mantripragada KC. Risk Factors for Early Death After Rituximab-Based Immunochemotherapy in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:1121-9.

- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe qui en bénéficient puis qui rechutent (B)
- les patients inéligibles d'emblée à une autogreffe (C).

Ainsi après échec du traitement de première ligne, seulement 1 524 patients devraient recevoir une chimiothérapie de rattrapage suivie, si faisable (selon la chimiosensibilité, l'âge, les comorbidités), d'une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose. D'après une publication de 2011, environ 50 % des patients seraient éligibles à l'autogreffe soit 762 patients²⁹. De plus, des études cliniques ont montré qu'environ 40 à 50 %³⁰ des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus soit 381 patients^{31,32} (A).

Les données issues d'un suivi rétrospectif de patients inclus dans un essai clinique CORAL I suggèrent qu'après une autogreffe, environ 60 % des patients vont rechuter³³, ce qui correspondrait ici à 229 patients éligibles à une troisième ligne de traitement (B).

Parmi les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe, environ 25 % (sur avis d'experts) seraient éligibles aux traitements ultérieurs compte tenu notamment des comorbidités associées, soit 191 patients (C).

Ainsi, 801 patients (381 [A] + 229 [B] + 191 [C]) seraient en échec à un traitement de 2^{ème} ligne. La Commission souligne néanmoins que, dans la mesure où la décision de traitement se fait au cas par cas en tenant compte de plusieurs déterminants (notamment l'état général, les facteurs de comorbidités, l'évolutivité de la maladie et le délai de production), l'effectif relevant réellement de KYMRIA (tisagenlecleucel) sera plus faible que 801 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision. En appliquant les données issues des études ZUMA-1 et JULIET, où, en moyenne, environ 60 % des patients sélectionnés ont effectivement été traités³⁴, il est estimé que 481 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T.

Au total, la population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) est estimée à environ 800 patients par an, dans un contexte où 480 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T en appliquant les données issues des essais cliniques.

A titre d'information, selon les données transmises par les laboratoires concernés :

- entre le 07/05/2019 et le 21/02/2021, 242 demandes ont été acceptées pour KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication LDGCB,
- entre le 01/01/2019 et le 30/10/2020, 342 demandes ont été acceptées pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication LDGCB et LMPGCB.

²⁹ Friedberg, J. W. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology* 2011, 498–505.

³⁰ Cette estimation est cohérente avec le nombre de patients ayant un LDGCB et ayant bénéficié d'une autogreffe selon les données de l'EBMT (333 patients en 2016).

³¹ Crump, M. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3490–3496.

³² Gisselbrecht, C. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4184–4190.

³³ Van Den Neste E. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-21.

³⁴ ZUMA-1 : 101 traités parmi 124 sélectionnés ; JULIET : 99 traités parmi 217 sélectionnés

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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 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'utilisateurs.

► Demandes de données et réévaluation

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.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui (France Lymphome Espoir)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion</u> 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	<p><u>AMM initiale</u> (procédure centralisée) : 23 août 2018 dans deux indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (indication faisant l'objet d'un avis séparé) - 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 (indication faisant l'objet du présent avis). <p><u>PGR européen</u></p> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM (pour l'indication dans le LDGCB en rechute/réfractaire (r/r) :</u> Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <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> : <ul style="list-style-type: none"> - étude prospective observationnelle de recueil de données issues d'un registre comprenant la mesure des résultats d'efficacité en adéquation avec l'étude C2201 (JULIET), et en incluant les détails des délais de fabrication (délai depuis la dernière rechute ou de la confirmation du statut réfractaire, le délai depuis la décision de traiter, délai entre la leucaphérèse et la perfusion) (juin 2022) ; - suivi des patients inclus dans l'étude de cohorte principale pendant 24 mois et suivi de tous les patients perfusés de l'étude C2201 (JULIET) pendant 24 mois. De plus, le demandeur devra soumettre le rapport d'étude clinique final qui inclut les 5 ans de suivi (Rapports mis à jour : septembre 2019, novembre 2020, CSR final : août 2023) ; - étude CCTLO19H2301 de phase III, en ouvert, évaluant Kymriah versus soins standards chez les patients adultes atteints de lymphome non-Hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire (juin 2022).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>Désignation de médicament orphelin dans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la LAL B : 29 avril 2014 ; - le lymphome diffus à grandes cellules B : 14 octobre 2016. <p><u>Désignation de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP).</u></p> <p><u>ATU de cohorte</u> octroyée par l'ANSM le 17 juillet 2018 et entrée en vigueur le 25 juillet 2018 dans le :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>Conditions de prescription et de délivrance</u> 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.</p>
Code ATC	L01XX71