



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 AVRIL 2021

cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19
TECARTUS 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients.

Selon les recommandations de prise en charge, en 1^{ère} ligne, le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des protocoles de chimiothérapies, incluant de la cytarabine, généralement associés au rituximab, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab. Les patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une immunochemiothérapie (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab. A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP)

chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A partir de la 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute et/ou réfractaires, les recommandations mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Celui-ci doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie mais également selon les traitements antérieurs et notamment la durée de la rémission. Les options thérapeutiques autorisées et recommandées chez les patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire sont des protocoles de polychimiothérapies associés au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Bendamustine, R-BAC etc.), suivis par une chimiothérapie intensive avec greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles, l'ibrutinib (IMBRUVICA) un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK), le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur, ainsi que le temsirolimus (TORISEL), un inhibiteur de m-TOR, à partir de la 2^{ème} rechute.

Concernant l'ibrutinib (IMBRUVICA), lors de sa première évaluation par la Commission en 2015, celle-ci avait considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours du LCM en rechute ou réfractaire sur la base de données cliniques non comparatives. Lors de sa réévaluation en 2017, sur la base d'une étude comparative versus temsirolimus, la CT avait considéré que l'ibrutinib était une option préférentielle par rapport au temsirolimus dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. La Commission avait également précisé que les données disponibles ne permettaient pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA (ibrutinib). Actuellement l'ibrutinib est utilisé préférentiellement dès la 1^{ère} rechute, notamment en cas de rechute précoce, ou en cas de maladie réfractaire, compte tenu de données récentes groupées et à long terme, rapportant des taux de réponse globale d'environ 70 % dont 27 % de réponses complètes, une survie sans progression médiane de 12,5 mois et une survie globale supérieure chez les patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement antérieur. Chez ces patients (utilisation de l'ibrutinib dès la 1^{ère} rechute) la survie globale médiane est estimée à 24 mois. Néanmoins, environ 2/3 des patients n'obtiennent pas de réponse complète avec un traitement par ibrutinib et la plupart des patients vont rechuter dans les 2 ans. Les données disponibles en rechute post-ibrutinib avec en moyenne 3 lignes de traitement antérieurs rapportent des survies globales médianes de 6 à 12 mois. Une étude rétrospective récemment publiée a rapporté une survie globale de 14 mois (IC95% [8,1 – 19,8]) pour la combinaison R-BAC en rechute post-ibrutinib utilisé en deuxième ligne.

Le lénalidomide (REVLIMID), éventuellement associé au rituximab, est considéré comme une option thérapeutique uniquement chez les patients inéligibles à la greffe et uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et avec un suivi étroit en cas de charge tumorale élevée.

Bien que moins utilisé, le temsirolimus (TORISEL) dispose d'une AMM chez les patients réfractaires ou en rechute et a été positionné dans la stratégie thérapeutique par la Commission en 3^{ème} ligne et plus.

A noter que le bortézomib en monothérapie ou en association est régulièrement proposé hors AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples. Le vénétoclax (inhibiteur bcl-2) ainsi que l'obinutuzumab (anti-CD20) sont parfois utilisés hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et leur utilisation en pratique en France est marginale et dépendante des centres.

Place du médicament

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

En raison des délais (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-2.

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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.

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) 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

► Recommandations particulières

L'utilisation de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des médicaments à base de cellules CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure des médicaments à base de cellules CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Indication de l'AMM : « TECARTUS est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité pertinentes à court terme issues d'une étude de phase II non comparative (ZUMA-2) en termes de réponse complète (environ 60 % de la population ITT) et de survie globale (69 % des patients en vie avec un suivi médian théorique de 16,8 mois), - des situations cliniques concernées qui engagent le pronostic vital, pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager de rémission prolongée, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (taux de réponse globale) et l'imaturité des données, - les incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle et en raison des limites des comparaisons indirectes effectuées, - les incertitudes sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme et notamment sur l'obtention de guérisons chez les patients en rémission durable, - la toxicité significative à court terme et l'absence de donnée de tolérance à long terme, <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.</p>
ISP	TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.</p> <p>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 TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-2.</p> <p>Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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.</p> <p>TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour son utilisation.</p>

	Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise
Population cible	La population cible incidente de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est estimée à 467 patients par an, dans un contexte où 234 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration du CAR-T.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T puis la surveillance post perfusion), la Commission 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 ZUMA-2, - du rapport final de l'ATU, - de l'étude prospective issue du registre EBMT demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. 2. <u>La mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19), y compris dans le cadre du dispositif post-ATU, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.</u> <p>Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR-T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients <u>éligibles</u> au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement, - les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection, - les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection, - 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, - les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure, - le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T anti-CD19 ...). <p>La Commission réévaluera TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sur la base des données demandées dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.</p> <p>Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19).</p> <p>La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>L'utilisation de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des médicaments à base de cellules CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).</p>

► **Autres demandes**

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure des médicaments à base de cellules CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son AMM conditionnelle¹ obtenue le 14 décembre 2020 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »

Cette AMM conditionnelle est accompagnée de plusieurs mesures² dont l'obligation de soumettre :

- les résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) ainsi que sa balance bénéfique/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (attendus pour septembre 2025),
- les données de suivi à 24 mois des patients de la cohorte 1 de l'étude pivot ZUMA-2 (attendus pour mars 2022).

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19 ; KTE-X19), est un médicament de thérapie génique (médicament de thérapie innovante – MTI). Il s'agit plus précisément d'une immunothérapie anticancéreuse constituée de cellules T autologues (prélevées chez le patient lui-même par leucaphérèse) et génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR), comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta, dirigé contre l'antigène CD19. Les lymphocytes viables modifiés, CAR T (*T cell Chimeric Antigen Receptor*) anti-CD19, sont ensuite amplifiés, formulés en suspension cellulaire et cryopréservés dans l'azote liquide. L'administration au patient est réalisée en une perfusion unique après décongélation et administration d'une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion *in vivo* des cellules CAR-T.

À la suite de la liaison des cellules CAR-T avec les cellules cibles (cellules cancéreuses et lymphocytes B normaux) exprimant le CD19, le domaine de costimulation CD28 et le domaine de signalisation CD3-zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération et la sécrétion de cytokines et chimiokines inflammatoires entraînant la destruction des cellules cibles exprimant le CD19³.

Un autre médicament à base de cellules CAR-T anti-CD19 ayant pour domaine de costimulation le CD28, YESCARTA (acicabtagene ciloleucel), est disponible dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement systémiques. Pour rappel, la Commission lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique⁴.

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) utilise le même CAR que YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) produit à partir du même vecteur rétroviral PG13-CD19-H3. Les deux médicaments se différencient par leur procédé de fabrication. TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) fait appel au procédé de fabrication XLP et dispose d'une étape supplémentaire d'enrichissement en lymphocytes T avant leur activation, transduction et amplification. Le but de cette étape est de supprimer, à l'aide d'anticorps anti-CD4 et anti-CD8, les

¹ Une AMM conditionnelle signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments prévoit de réévaluer toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, de mettre à jour le RCP.

² EMA. TECARTUS : EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf

³ EMA. TECARTUS : EPAR – Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_fr.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 05/12/2018 pour YESCARTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf

potentiels lymphocytes B tumoraux circulants retrouvés de façon inconstante dans le LCM et pouvant être retrouvés dans le produit d'aphérèse.

A noter que TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives depuis décembre 2019 et a bénéficié d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 5 novembre 2020 dans l'indication de l'AMM (cf. rubrique 07.7 du présent avis).

02 INDICATION

« Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »

03 POSOLOGIE

« Tecartus doit être administré dans un établissement de santé qualifié, par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Tecartus. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique (CRS) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion.

L'établissement de santé qualifié doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente.

Il est prévu que les patients soient inclus et suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Tecartus.

Posologie

Tecartus est **strictement réservé pour une utilisation autologue** (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Une dose unique de Tecartus contient **2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel** (intervalle : $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg), ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg dans une poche de perfusion contenant environ 68 mL de dispersion.

Il est recommandé de perfuser Tecartus 3 à 14 jours après avoir terminé la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- **Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m^2 et de fludarabine 30 mg/m^2 doit être administrée par voie intraveineuse les 5e, 4e et 3e jours avant la perfusion de Tecartus.**

Prémédication

- Afin de réduire au minimum le risque de réactions aiguës liées à la perfusion, **il est recommandé de prémédiquer les patients avec 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion.**
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée (voir rubrique 4.5 [du RCP]).

Surveillance après la perfusion

- **Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'effets neurologiques et d'autres toxicités.** Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'effets neurologiques.
- À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients auront pour consigne de rester à proximité (maximum 2 heures de voyage) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. »

04 BESOIN MEDICAL

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH), qui affecte les lymphocytes B dans la zone du manteau du ganglion lymphatique.

► Epidémiologie

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH⁵ avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes⁶ et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an⁷. Le LCM est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14) (q13;q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des cellules lymphomateuse.⁸ L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1)^{5,7}.

► Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie ganglionnaire et est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1⁸.

► Classification et pronostic

La mise à jour de 2016 de la classification de l'OMS distingue plusieurs variants morphologiques pouvant être classés en deux sous types principaux :

- Le LCM « classique » ou nodal, constitué de cellules B non IVGH mutées exprimant généralement la mutation SOX11 et caractérisé par des atteintes ganglionnaires et extranodales. Dans de rares cas ce type de LCM peut aboutir à des variants agressifs, blastoïdes (3 % des cas) ou pleiomorphes (6 %), associés à une prolifération tumorale élevée et un pronostic défavorable.
- Le LCM non nodal leucémique, constitué de cellules mutées IVGH, SOX11- et présentant un envahissement périphérique (sang, moelle et splénique). Ces cas sont généralement indolents mais peuvent néanmoins entraîner des maladies agressives en cas d'anomalie impliquant le gène TP53.

⁵ Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv62–iv71.

⁶ Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

⁷ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

⁸ Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=52416

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III – IV) de la classification de Ann Arbor (annexe 1), généralement avec un envahissement extraganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas². Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients⁹.

Il existe plusieurs facteurs pronostiques du LCM dont la classification pronostique MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) qui prend en compte 4 critères (âge, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), indice de performance (statut ECOG) et nombre de leucocytes), et permet de classer les patients naïfs de traitement au diagnostic en 3 niveaux de risques (faible/intermédiaire/élevé) corrélés à la survie. Un indice de prolifération de cellules tumorales Ki-67 élevé (généralement > 30 %) est également un facteur de mauvais pronostic.

► **Prise en charge**

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients.

Selon les recommandations de prise en charge^{5,9,10}, en 1^{ère} ligne, le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des protocoles de chimiothérapies, incluant de la cytarabine, généralement associés au rituximab, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab. Les patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une immunochimiothérapie (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab. A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP) chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A partir de la 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute et/ou réfractaires, les recommandations mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Celui-ci doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie mais également selon les traitements antérieurs et notamment la durée de la rémission. Les options thérapeutiques autorisées et recommandées chez les patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire sont des protocoles de polychimiothérapies associés au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Bendamustine, R-BAC etc.), suivis par une chimiothérapie intensive avec greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles, l'ibrutinib (IMBRUVICA) un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK), le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur, ainsi que le temsirolimus (TORISEL), un inhibiteur de m-TOR, à partir de la 2^{ème} rechute.

Concernant l'ibrutinib (IMBRUVICA), lors de sa première évaluation par la Commission en 2015¹¹, celle-ci avait considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours du LCM en rechute ou réfractaire sur la base de données cliniques non comparatives. Lors de sa réévaluation en 2017¹², sur la base d'une étude comparative versus temsirolimus, la CT avait considéré que l'ibrutinib était une option préférentielle par rapport au temsirolimus dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. La Commission avait également précisé que les données disponibles ne permettaient pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe allogénique de cellules souches

⁹ Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009. Disponible sur : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf)

¹⁰ NCCN guidelines; B-Cell Lymphomas. Version 3.2021 – March 16, 2021.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/06/2015 pour IMBRUVICA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/05/2017 pour IMBRUVICA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15990_IMBRUVICA_LCM_PIC_REEV_Avis3_CT15990.pdf

hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA (ibrutinib). Actuellement l'ibrutinib est utilisé préférentiellement dès la 1^{ère} rechute, notamment en cas de rechute précoce, ou en cas de maladie réfractaire, compte tenu de données récentes groupées et à long terme¹³, rapportant des taux de réponse globale d'environ 70 % dont 27 % de réponses complètes, une survie sans progression médiane de 12,5 mois et une survie globale supérieure chez les patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement antérieur. Chez ces patients (utilisation de l'ibrutinib dès la 1^{ère} rechute) la survie globale médiane est estimée à 24 mois¹⁴. Néanmoins, environ 2/3 des patients n'obtiennent pas de réponse complète avec un traitement par ibrutinib et la plupart des patients vont rechuter dans les 2 ans. Les données disponibles en rechute post-ibrutinib avec en moyenne 3 lignes de traitement antérieurs rapportent des survies globales médianes de 6 à 12 mois^{15,16,17,18}. Une étude rétrospective récemment publiée a rapporté une survie globale de 14 mois (IC95% [8,1 – 19,8]) pour la combinaison R-BAC en rechute post-ibrutinib utilisé en deuxième ligne¹⁴.

Le lénalidomide (REVLIMID), éventuellement associé au rituximab, est considéré comme une option thérapeutique uniquement chez les patients inéligibles à la greffe et uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et avec un suivi étroit en cas de charge tumorale élevée¹⁹.

Bien que moins utilisé, le temsirolimus (TORISEL) dispose d'une AMM chez les patients réfractaires ou en rechute et a été positionné dans la stratégie thérapeutique par la Commission en 3^{ème} ligne et plus²⁰.

A noter que le bortézomib en monothérapie ou en association est régulièrement proposé hors AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples. Le vénétoclax (inhibiteur bcl-2) ainsi que l'obinutuzumab (anti-CD20) sont parfois utilisés hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et leur utilisation en pratique en France est marginale et dépendante des centres.

Les recommandations NCCN **Erreur ! Signet non défini.** mentionnent deux autres inhibiteurs de BTK (acalabrutinib et zanubrutinib) dans la stratégie, néanmoins ces deux médicaments ont une AMM aux Etats Unis mais ne sont pas disponibles dans cette indication en France.

► **Besoin médical**

Les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un inhibiteur de BTK (3^{ème} ligne et plus), ont un pronostic défavorable compte tenu des alternatives disponibles ne permettant pas d'envisager de rémission durable et d'une survie médiane inférieure à 1 an. Le besoin médical à ce stade de la maladie est donc considéré comme partiellement couvert.

¹³ Rule S. et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Hematologica* 2019 May;104(5):e211-e214

¹⁴ McCulloch R, Lewis D, Crosbie N, et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *British Journal of Haematology*. 2021. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.17363>

¹⁵ Martin P, et al. Post ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127(12).

¹⁶ Jain P, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *British Journal of Haematology*, 2018;183:578–587.

¹⁷ Eyre TA, et al. Efficacy of vénétoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104:e68-71

¹⁸ McCulloch R, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020 May;189(4):684-688

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 08/03/2017 pour REVLIMID. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15734_REVLIMID_PIC_EI_LCM_AvisPostObs_CT15734.pdf

²⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 27/01/2010 pour TORISEL. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/torisel_-_ct-7303.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements systémiques dont un inhibiteur de BTK (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement).

05.1 Médicaments

Chez les patients en échec d'au moins une ligne de chimiothérapie et d'un traitement par ibrutinib (seul inhibiteur de BTK disponible en France), les alternatives thérapeutiques autorisées et recommandées sont constituées par :

- divers protocoles de polychimiothérapies +/- associées au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Benda, R-BAC etc.),
- le lénalidomide +/- rituximab,
- et le temsirolimus.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire	08/03/2017 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.	Oui
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire	27/01/2010 (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Le bortézomib est utilisé hors-AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples et est recommandé⁵. Il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19).

Le vénétoclax (inhibiteur bcl-2) ainsi que l'obinutuzumab (anti-CD20) sont parfois utilisés hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et leur utilisation en pratique en France est marginale et dépendante des centres. Ils ne constituent donc pas des comparateurs cliniquement pertinents de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19).

A noter que les recommandations NCCN **Erreur ! Signet non défini.** mentionnent deux autres inhibiteurs de BTK (acalabrutinib et zanubrutinib) dans la stratégie, néanmoins ces deux médicaments ont une AMM aux Etats Unis mais ne sont pas disponibles en France dans cette indication. A ce jour, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le cadre des rechutes de LCM ou chez les patients réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être curative et permettre des rémissions à long terme, uniquement pour les patients éligibles (âge, comorbidité, ...).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) dans l'indication de l'AMM sont les médicaments cités dans le tableau, les protocoles de chimiothérapies utilisées en pratique ainsi que le bortézomib utilisé hors-AMM et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec une indication plus large que l'AMM européenne à savoir à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, indépendamment de l'utilisation d'un inhibiteur de BTK : « *Adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL)* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire, à la date du dépôt du dossier l'évaluation était en cours au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de remboursement de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) reposent principalement sur :

- Les principaux résultats de l'étude pivot de phase II non comparative **ZUMA-2** menée chez des patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire après une immunochemiothérapie et un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) (cf. rubriques 07.1 et 07.3 du présent avis)
- Les résultats de comparaisons indirectes par rapport aux traitements conventionnels utilisés en pratique (cf. rubrique 07.5 du présent avis).

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Etude pivot ZUMA-2

7.1.1.1 Méthode

Références	Etude ZUMA-2 (KTE-C19-102) <i>Wang M. et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020; 382: 1331-1342.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02601313
Type d'étude	Etude clinique de phase II, multicentrique, internationale, d'efficacité, ouverte, non randomisée, non comparative
Objectifs principaux de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du KTE-X19 chez des patients atteints de lymphome à cellule du manteau réfractaire ou en rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de BTK (ibrutinib et/ou acalabrutinib).

Date et durée de l'étude	<p>Début de l'étude (1^{er} patient inclus) : 24 octobre 2016 Fin des inclusions (dernier patient inclus) : 16 avril 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24 juillet 2019 Date d'extraction des données de suivi : 31 décembre 2019</p>																												
Cadre de l'étude	<p>L'étude a été conduite dans 33 centres dans 4 pays (Etats-Unis, France, Allemagne, Pays bas) dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients.</p>																												
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patients âgés de 18 ans et plus ; ○ Avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 ; ○ Atteints d'un LCM confirmé : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avec une surexpression de protéine cellulaire cycline D1 ou une translocation t(11;14), en rechute ou réfractaire (défini par la progression de la maladie après le dernier traitement ou l'absence de réponse partielle (RP) ou de réponse complète (RC) au dernier traitement), ▪ avec au moins une lésion mesurable (≥ 2 cm) *, ▪ sans atteinte du système nerveux central (SNC) contrôlée par IRM cérébral ; ○ Traités par ≤ 5 thérapies antérieures pour le LCM et ayant reçu tous les traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine ▪ Anticorps monoclonal anti-CD20 ▪ Inhibiteur de BTK (ibrutinib ou acalabrutinib) <p><i>*les lésions précédemment irradiées étaient considérées comme mesurables uniquement en cas de progression documentée après la fin de la radiothérapie</i></p>																												
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents de malignité sauf cancer cutané autre que mélanome ou carcinome in situ (col de l'utérus, vessie, sein), à moins que la maladie ait disparu depuis au moins 3 ans ; ▪ Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques programmée dans les 6 semaines suivant la perfusion théorique du KTE X19 ; ▪ Antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; ▪ Thérapie antérieure ciblée anti-CD19 (à l'exception des patients ayant reçu le KTE-X19 dans cette étude et éligibles pour une seconde injection) ; ▪ Traitement antérieur par un traitement à base de cellules CAR-T ou à base de cellules T génétiquement modifiées ; ▪ Infection fongique, bactérienne, virale ou autre non contrôlée ou dont la gestion a nécessité l'administration d'antimicrobiens par voie intraveineuse (IV) ; ▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou infection active aiguë ou chronique par l'hépatite B ou C ; ▪ Présence ou antécédent de cellules malignes dans le liquide céphalo-rachidien ou de métastases cérébrales détectables ou de lymphome du SNC ; ▪ Antécédents ou présence de troubles du SNC (troubles convulsifs, ischémie/hémorragie cérébrovasculaire, démence, maladie cérébelleuse, œdème cérébral, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou toute maladie auto-immune avec atteinte du SNC). 																												
Schéma de l'étude	<table border="1" data-bbox="443 1214 1391 1585"> <tr> <td data-bbox="443 1214 753 1585"> <p style="text-align: center;">Inclusion + leucaphérèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCM R/R - Progression de la maladie ou absence de RC/RP au dernier traitement - ≤ 5 thérapies antérieures dont : <ul style="list-style-type: none"> • Chimio (anthracycline ou bendamustine) • Ac monoclonal anti-CD20 • Ibrutinib ou acalabrutinib - ≥ 1 lésion évaluable - ECOG 0 ou 1 - Lymphocytes ≥ 100uL </td> <td data-bbox="753 1214 970 1585"> <p style="text-align: center;">"Bridging"</p> <ul style="list-style-type: none"> - dexaméthasone 20-40 mg/j ou équivalent PO ou IV (1-4 jours) <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutinib 560 mg/j PO <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - acalabrutinib 100 mg2xj PO </td> <td data-bbox="970 1214 1187 1415"> <p style="text-align: center;">Chimiothérapie lymphodéplétive</p> <p>Fludarabine 30 mg/m² IV et cyclophosphamide 500 mg/m² IV à J-5, J-4 et J-3</p> </td> <td data-bbox="1187 1214 1391 1415"> <p style="text-align: center;">Suivi Première évaluation à J28</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1415 1187 1438"></td> <td data-bbox="1187 1415 1391 1438" style="text-align: center;">Critère principal</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1438 1187 1460"></td> <td data-bbox="1187 1438 1391 1460" style="text-align: center;">ORR évaluée par un comité indépendant</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1460 1187 1482"></td> <td data-bbox="1187 1460 1391 1482" style="text-align: center;">Critères II^{aires}</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1482 1187 1505"></td> <td data-bbox="1187 1482 1391 1505" style="text-align: center;">DoR, PFS, OS</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1505 1187 1527"></td> <td data-bbox="1187 1505 1391 1527" style="text-align: center;">EQ5D</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="443 1527 1187 1550"></td> <td data-bbox="1187 1527 1391 1550" style="text-align: center;">Tolérance</td> </tr> </table> <p>L'étude comprenait une période de sélection pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus.</p> <p>Les patients qui remplissaient les critères de sélection et qui ont bénéficié d'une leucaphérèse (avec obtention de 5 à 10×10^9 cellules mononuclées) pouvaient être inclus dans l'étude.</p> <p>Le KTE-X19 a été fabriqué sur le site « TCF03 » situé à San Diego (Etats-Unis) pour l'ensemble des patients inclus dans l'essai ZUMA-2. Pendant la phase de production et dans l'attente du traitement par KTE-X19, les patients pouvaient bénéficier, sur décision de l'investigateur et particulièrement pour les patients avec une masse tumorale importante (> 25 % d'envahissement de la moelle et/ou ≥ 1000 cellules leucémiques circulantes/mm³), d'un traitement d'attente ou traitement stabilisateur (« bridging »). Ce traitement devait être terminé au moins 5 jours avant la chimiothérapie lymphodéplétive et consistait en l'administration de corticoïde (dexaméthasone 20 à 40 mg/j ou équivalent) ou d'un inhibiteur de BTK (ibrutinib ou acalabrutinib).</p> <p>Avant l'injection de KTE-X19, et en l'absence d'infection (prouvée ou suspectée), tous les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive par fludarabine 30 mg/m²/jour et cyclophosphamide 500 mg/m²/jour à J-5, J-4 et J-3 avant l'injection.</p> <p>Les patients qui n'avaient pas d'infection en cours (prouvée ou suspectée) et avec un taux de CRP > 100 mg/L pouvaient recevoir le KTE-X19 en perfusion unique. Les patients ayant obtenu une RC</p>	<p style="text-align: center;">Inclusion + leucaphérèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCM R/R - Progression de la maladie ou absence de RC/RP au dernier traitement - ≤ 5 thérapies antérieures dont : <ul style="list-style-type: none"> • Chimio (anthracycline ou bendamustine) • Ac monoclonal anti-CD20 • Ibrutinib ou acalabrutinib - ≥ 1 lésion évaluable - ECOG 0 ou 1 - Lymphocytes ≥ 100uL 	<p style="text-align: center;">"Bridging"</p> <ul style="list-style-type: none"> - dexaméthasone 20-40 mg/j ou équivalent PO ou IV (1-4 jours) <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutinib 560 mg/j PO <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - acalabrutinib 100 mg2xj PO 	<p style="text-align: center;">Chimiothérapie lymphodéplétive</p> <p>Fludarabine 30 mg/m² IV et cyclophosphamide 500 mg/m² IV à J-5, J-4 et J-3</p>	<p style="text-align: center;">Suivi Première évaluation à J28</p>				Critère principal				ORR évaluée par un comité indépendant				Critères II^{aires}				DoR, PFS, OS				EQ5D				Tolérance
<p style="text-align: center;">Inclusion + leucaphérèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCM R/R - Progression de la maladie ou absence de RC/RP au dernier traitement - ≤ 5 thérapies antérieures dont : <ul style="list-style-type: none"> • Chimio (anthracycline ou bendamustine) • Ac monoclonal anti-CD20 • Ibrutinib ou acalabrutinib - ≥ 1 lésion évaluable - ECOG 0 ou 1 - Lymphocytes ≥ 100uL 	<p style="text-align: center;">"Bridging"</p> <ul style="list-style-type: none"> - dexaméthasone 20-40 mg/j ou équivalent PO ou IV (1-4 jours) <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutinib 560 mg/j PO <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - acalabrutinib 100 mg2xj PO 	<p style="text-align: center;">Chimiothérapie lymphodéplétive</p> <p>Fludarabine 30 mg/m² IV et cyclophosphamide 500 mg/m² IV à J-5, J-4 et J-3</p>	<p style="text-align: center;">Suivi Première évaluation à J28</p>																										
			Critère principal																										
			ORR évaluée par un comité indépendant																										
			Critères II^{aires}																										
			DoR, PFS, OS																										
			EQ5D																										
			Tolérance																										

	<p>ou une RP et ayant progressé plus de 3 mois après l'injection avaient la possibilité d'être retraités par KTE-X19.</p> <p>Tous les patients étaient hospitalisés pendant un minimum de 7 jours après l'administration du KTE-X19. Pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, des visites à l'hôpital étaient programmées après 2 semaines, 4 semaines, 2 mois et 3 mois puis tous les 3 mois jusqu'au 18^{ème} mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année, puis annuellement jusqu'à un maximum de 15 ans de suivi. Un examen radiologique pour évaluer la réponse au traitement par TEP-scanner était prévu à 4 semaines puis, à 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 24 mois.</p>
Traitement étudié	<p>Cohorte 1** : KTE-X19 en perfusion IV unique à la dose cible de 2 x 10⁶ cellules CAR-T par kg de poids corporel (avec une dose maximale de 2 x 10⁸ cellules CAR-T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg)</p> <p>Cohorte 2* : KTE-X19 en perfusion IV unique à la dose cible de 0,5 x 10⁶ cellules CAR-T par kg de poids corporel (avec une dose maximale de 0,5 x 10⁸ cellules CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg)</p> <p><i>* La seconde cohorte a été mise en place en cours d'étude afin d'évaluer la dose cible de 0,5 x 10⁶ cellules CAR-T/kg suite à une analyse intermédiaire des 28 premiers patients de la cohorte 1 suivis pendant au moins 3 mois (dont 9 patients ayant reçu un traitement par axicabtagene ciloleucl^{**}). Cette analyse a suggéré une exposition cumulée de 3 à 5 fois la valeur des cellules CAR-T observés dans l'étude ZUMA-1 évaluant YESCARTA (axicabtagene ciloleucl) dans le LDGCB et qui était associé à des événements neurologiques de grade 3 ou plus. Néanmoins, une analyse préliminaire des patients de la cohorte 2 a suggéré que l'expansion des cellules CAR-T était moins robuste qu'anticipé ce qui pouvait impacter l'efficacité clinique. De plus, une seconde analyse intermédiaire de 38 patients de la cohorte 1 suivis pendant au moins 6 mois (dont 10 patients ayant reçu un traitement par axicabtagene ciloleucl^{**}) a suggéré des réponses durables et un profil de sécurité gérable. Ces résultats ont entraîné la réouverture de la cohorte 1 et l'utilisation de la dose à 2x10⁶ cellules CAR-T/kg comme dose optimale.</i></p> <p><i>** A noter que l'étude ZUMA 2 était initialement conduite avec l'axicabtagene ciloleucl (YESCARTA) développé dans le LDGCB. Au total 10 patients de la cohorte 1 de l'étude ZUMA-2 ont reçu l'axicabtagene ciloleucl. Suite à la mise en évidence de cellules tumorales circulantes exprimant la protéine CD19 chez des patients atteints de LCM dans la littérature et dans l'étude ZUMA-2 et selon l'hypothèse d'un effet mobilisateur des cellules tumorales dans le sang de l'ibrutinib, le laboratoire a développé le KTE-X19 dont la fabrication inclut une étape d'enrichissement supplémentaire par rapport à YESCARTA avec des anticorps anti-CD4+/CD8+ permettant de diminuer le taux de cellules tumorales circulantes CD19+ dans le produit d'aphérèse durant la phase de fabrication ex vivo. Les 10 patients de l'étude ZUMA-2 ayant reçu l'axicabtagene ciloleucl n'ont pas été inclus dans l'analyse principale.</i></p> <p>Les patients ayant obtenu une RC ou une RP et ayant progressé plus de 3 mois après l'injection avaient la possibilité d'être retraités par KTE-X19.</p>
Traitements concomitants	<p>Les patients recevaient un traitement à base de paracétamol et de diphénhydramine avant la perfusion. Les traitements de support (facteur de croissance, prophylaxie et traitement antiémétique) étaient autorisés s'ils étaient jugés nécessaires par l'investigateur.</p> <p>Les corticoïdes systémiques et immunosuppresseurs devaient être arrêtés au moins 7 jours avant la leucaphérèse et au moins 5 jours avant l'injection de KTE-X19 à moins d'être utilisés en tant que traitement d'attente. Ils ne devaient pas non plus être prescrits dans les 3 mois suivant l'injection à moins d'être utilisés en tant que traitement d'une toxicité.</p> <p>Les autres traitements anticancéreux (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie...) n'étaient pas autorisés sauf en cas de progression après l'injection de KTE-X19.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant selon la classification de Lugano²¹ et défini comme le pourcentage de patients ayant eu une réponse complète (RC) ou une réponse pareille (RP) à la date d'analyse <p><i>A noter que pour les patients initiant un autre traitement anticancéreux ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le TRO était uniquement basé sur les évaluations réalisées avant l'initiation de ce nouveau traitement.</i></p>
Principaux critères de jugement secondaire d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée de réponse (DR) définie par le délai entre la réponse objective et la progression de la maladie ou le décès du patient ▪ Meilleure réponse objective (MRO) ▪ TRO évalué par l'investigateur ▪ Survie sans progression (SSP) définie par la durée entre l'injection et la date de progression ou de décès du patient qu'elle que soit la cause (les patients en vie et n'ayant pas progressé à la date d'analyse étaient censurés)

²¹ Cheson BD. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 ; 32(27) : 3059-68.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Survie globale (SG), définie comme la durée entre l'injection et le décès du patients (les patients en vie à la date d'analyse étaient censurés) ▪ Qualité de vie (EQ-5D, EVA) <p>D'autres critères secondaires considérés comme exploratoires ont été évalués dans cette étude (TRO et DR chez les patients retraités, évolution de la masse tumorale, traitements ultérieurs dont autogreffe et allogreffe, médicaments concomitants).</p> <p><i>A noter que pour les patients initiant un autre traitement anticancéreux ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques sans documentation de la progression de la maladie, la DR et la SSP ont été calculées jusqu'à la dernière évaluation de la maladie avant l'initiation de ce nouveau traitement.</i></p>
Taille de l'échantillon	<p>Au total, l'étude prévoyait d'inclure jusqu'à 130 patients atteints de LCM R/R dont 10 patients traités par axicabtagene ciloeucel dans la cohorte 1, jusqu'à 80 patients (60 patients au minimum) traités par KTE-X19 dans la cohorte 1, et jusqu'à 40 patients traités par KTE-X19 dans la cohorte 2. Un effectif de 60 patients dans la cohorte 1 devait permettre de distinguer une différence statistiquement significative en termes de TRO entre le traitement à l'étude (50 %) et un contrôle historique (25 %), avec une puissance de 96 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyses des données</u> L'analyse principale était prévue quand les 60 premiers patients de la cohorte 1 (traités par KTE-X19) avaient été inclus et suivis au moins 6 mois pour l'évaluation de la réponse après la 4^{ème} semaine d'évaluation de la maladie.</p> <p>Plusieurs analyses intermédiaires (AI) étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 analyses intermédiaires dans la cohorte 1 : <ul style="list-style-type: none"> o AI1 : évaluation de la tolérance chez les 10 premiers patients inclus et suivis au moins 1 mois o AI2 : évaluation de l'efficacité et de tolérance chez les 20 premiers patients inclus avec une évaluation de la réponse à 3 mois o AI3 : évaluation de l'efficacité et de tolérance chez les 38 premiers patients avec une évaluation de la réponse à 6 mois (analyse intermédiaire supplémentaire non prévue initialement) o AI4 : évaluation de la tolérance chez les 44 premiers patients inclus et suivis au moins 1 mois avec une attention particulière portée au 6 derniers patients traités, - 1 analyse intermédiaire dans la cohorte 2 (AI5) : évaluation de l'efficacité et de tolérance chez les 10 premiers patients inclus et suivis au moins 1 mois. <p>Des analyses supplémentaires, après l'analyse principale, et descriptives pourront être réalisées afin de récolter des informations additionnelles sur l'efficacité et la tolérance du KTA-X19.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse et inclus dans l'étude (cohorte 1 et 2) ; - Population en ITT modifiée (ITTm) et population de tolérance constituées de l'ensemble des patients effectivement traités par KTE-X19 dans l'étude (cohorte 1 et 2) ; - Population inférentielle constituée des 60 premiers patients traités par KTE-X19 dans la cohorte 1 (population utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal). - Population ITTm retraitée correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu une nouvelle dose de traitement par KTE-X19 dans l'étude (cohorte 1 et 2) ; <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Le critère de jugement principal (TRO selon le CRI) a été évalué sur la population inférentielle (cohorte 1). Le protocole et le plan d'analyse statistique prévoyaient que les résultats sur le critère de jugement principal soient comparés aux résultats théoriques de cohortes historiques, dont le taux de réponse globale a été fixé à 25 %, à l'aide d'un test binomial unilatéral exact. Les intervalles de confiance à 95 % des taux de réponse ont également été calculés à l'aide d'un test de Clopper-Pearson. Le taux de réponse objective historique de 25 % a été défini à partir des données de 2 études cliniques publiées^{22,23} ayant inclus des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire prétraités par un inhibiteur de BTK et rapportant des TRO de 26 % et 32 %²⁴.</p> <p>Les critères de jugement secondaires (DR, SSP et SG) ont été évalués sur la population inférentielle et ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées selon l'évaluation par l'investigateur du TRO ainsi que sur les populations ITT et ITTm.</p> <p>Des analyses en sous-groupe ont été réalisées selon le statut de performance ECOG, l'âge, le sexe, le statut réfractaire ou en rechute, le stade de la maladie, le score MIPI, le nombre de lignes et le type des traitements antérieurs et certaines caractéristiques de la maladie (morphologie des cellules B,</p>

²² Cheah et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Annals of Oncology*. 2015

²³ Martin P, et al. Post ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127(12).

²⁴ Sur la base d'une revue de la littérature réalisée en 2019 qui a identifié 4 études supplémentaires post-ibrutinib, une méta analyse (non publiée) de ces 6 études a estimé le TRO chez ces patients à 28 % (IC95% [23 ; 34]).

symptômes B, index Ki-67, t(11 ; 14), surexpression cycline D1..), traitements par tocilizumab, et/ou corticoïdes.

Aucune hypothèse statistique n'a été testée sur la population de patients ayant reçu l'acicabtagene ciloleucel dans la cohorte 1 (n = 10) et sur les patients de la cohorte 2 dont les résultats sont exploratoires et ne sont pas présentés.

Gestion de la multiplicité

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha unilatéral de 0,025. Dans la cohorte 1, une fonction de dépense du risque bêta a été utilisée pour le contrôle du risque bêta entre l'analyse de futilité de l'efficacité (AI2) et l'analyse principale.

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque due à la multiplicité des tests n'a été mise en place concernant les critères de jugement secondaires, les analyses intermédiaires et les analyses en sous-groupes considérés comme exploratoires.

Principaux amendements au protocole :

- **Amendement 1** (27 octobre 2015) : Alignement de l'inclusion des patients avec la leucaphérèse afin d'éviter l'inclusion prématurée avant confirmation de leur éligibilité
- **Amendement 2** (21 avril 2016) : Ajout d'informations concernant la prise en charge des toxicités
- **Amendement 3** (23 août 2016) : Autorisation d'une chimiothérapie de bridging pour les patients à risque ;
- **Amendement 4** (13 novembre 2017) : Ajout de la cohorte 2 étudiant la dose de $0,5 \times 10^6$ cellules CAR T /kg ;
- **Amendement 5** (22 juin 2018) :
 - o Désignation de la cohorte 1 comme étant la cohorte pivot pour l'analyse principale ;
 - o Précision concernant l'analyse principale : évaluation menée après que 60 sujets de la cohorte 1 aient reçu TECARTUS et aient pu être suivis 6 mois après la première évaluation de la réponse
 - o Augmentation de l'échantillon de la cohorte 1 jusqu'à 80 sujets possibles ;
 - o Modification des critères d'inclusion : ajout des inhibiteurs de BTK (ibrutinib ou acalabrutinib) comme traitements antérieurs requis.
- **Amendement 6** (29 octobre 2018) : Ajout de l'obligation de disponibilité de KTE-X19 avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive.

7.1.1.2 Résultats

Pour rappels :

- l'étude ZUMA 2 était initialement conduite avec l'acicabtagene ciloleucel (YESCARTA). Au total 10 patients de la cohorte 1 ont reçu l'acicabtagene ciloleucel mais n'ont pas été inclus dans les analyses présentées ci-dessous ;
- une seconde cohorte (cohorte 2) a été mise en place dans l'étude ZUMA-2 afin d'évaluer la dose cible de $0,5 \times 10^6$ cellules CAR-T/kg mais a néanmoins été abandonnée en cours d'étude et la posologie testée non validée par l'AMM. Les résultats inhérents à cette cohorte ne sont donc par conséquent pas présentés.

► Effectifs et suivi

➤ Effectifs

Au total 122 patients ont été évalués pour une éventuelle inclusion dans l'étude ZUMA-2. A la date de l'analyse principale (24 juillet 2019), 91 patients ont eu une leucaphérèse et ont été inclus dans l'étude ZUMA-2 pour recevoir le KTE-X19, 74 patients dans la cohorte 1 et 17 patients dans la cohorte 2, correspondant à la population ITT.

Parmi ceux-ci, 82 patients (90,1 %) ont effectivement été traités par KTE-X19, 68 (92 %) dans la cohorte 1 et 14 (82 %) dans la cohorte 2, correspondant à la population ITTm.

Comme prévu au protocole, la population inférentielle était constituée des 60 premiers patients inclus dans la cohorte 1, traités par KTE-X19 et avec une évaluation de la réponse à 6 mois après la 4^{ème} semaine suivant l'injection.

Au total, 3 patients ont été retraits par KTE-X19, 2 patients (3 %) dans la cohorte 1 et 1 patient (6 %) dans la cohorte 2.

Parmi les 6 patients inclus et ayant eu une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu d'injection de KTE-X19 dans la cohorte 1, les raisons de la non-injection étaient :

- le décès du patient (n = 3) ;
- le retrait du consentement (n = 1) ;

- un événement indésirable (n = 1) ;
- un antécédent de fibrillation auriculaire ne permettant pas l'injection (n = 1).

➤ **Suivi**

A la date de l'**analyse principale (24 juillet 2019)**, le suivi médian théorique (calculé de l'injection à la date d'analyse) des 68 patients traités dans la **cohorte 1** (population ITTm) était de 11,6 mois (min-max : 1,9-32,3). A cette date, 28 patients (41 %) de la cohorte 1 avaient été suivis au moins 24 mois. A noter que le suivi médian effectif (calculé de l'injection à la date de décès ou la dernière date connue en vie) était de 10,3 mois (min-max : 1,2-32,3). Dans la population inférentielle (60 premiers patients traités par KTE-X19 dans la cohorte 1) utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal, le suivi médian théorique lors de l'analyse principale était de 12,3 mois (min-max : 7-32).

Lors de l'analyse supplémentaire en date du 31 décembre 2019, le suivi médian théorique était de 16,8 mois (min-max : 7,2 – 37,6) avec 28 patients (41 %) suivis au moins 30 mois. Dans la population inférentielle, le suivi médian théorique était de 17,5 mois (min-max : 12,3 – 37,6). A cette date le suivi médian effectif était de 14,2 mois (min-max : 1,2 – 35,9).

Le tableau 1 ci-dessous résume les effectifs des différentes populations d'analyses et le suivi des patients de l'étude ZUMA-2.

Tableau 1. Populations d'analyses et suivis médians de l'étude ZUMA-2

	Cohorte 1	Cohorte 2	Total
Effectifs			
Population ITT (= patients inclus avec aphérèse) – n (%)	74 (100)	17 (100)	91 (100)
Population ITTm (= patients traités) – n (%)	68 (92)	14 (82)	82 (90)
Population inférentielle (cohorte 1) – n (%)	60 (81)	-	-
Suivi			
Suivi médian théorique* – mois (min-max)			
- <u>Population ITTm</u> (n = 68)			
o Analyse principale (24 juillet 2019)	11,6 (1,9-32,3)	16,0 (13,9-18,0)	14,0 (1,9-32,3)
o Analyse supplémentaire (31 décembre 2019)	16,8 (7,2-37,6)	NR	NR
- <u>Population inférentielle</u> (n = 60)			
o Analyse principale (24 juillet 2019)	12,3 (7-32)	NA	NA
o Analyse supplémentaire (31 décembre 2019)	17,5 (12,3-37,6)	NA	NA
Suivi médian effectif** (pop ITTm) – mois (min-max)			
o Analyse principale (24 juillet 2019)	10,3 (1,2-32,3)	15,0 (0,6-18,0)	11,4 (0,6-32,3)
o Analyse supplémentaire (31 décembre 2019)	14,2 (1,2-35,9)	NR	NR

NR = non rapporté ; NA : non applicable ; ITT : intention de traiter ; ITTm : ITT modifiée

* suivi théorique : délai entre l'injection et la date d'analyse ; ** suivi effectif : délai entre l'injection et le décès ou la dernière date en vie connue

Au total, à la date de l'analyse principale (24 juillet 2019), avec un suivi médian théorique de 11,6 mois, sur les 68 patients traités par KTE-X19 dans la cohorte 1, 16 patients (23,5 %) étaient sortis d'étude, tous en raison du décès (dont 14 en raison de la progression de la maladie).

Au cut-off du 31 décembre 2019, avec un suivi médian théorique de 16,8 mois, sur les 68 patients traités par KTE-X19 dans la cohorte 1, 19 patients (27,9 %) étaient sortis de l'étude, 18 en raison du décès et 1 ayant retiré son consentement.

▮ **Délais de traitement et doses de cellules CAR-T**

Le délai médian « veine-à-veine » (entre la leucaphérèse et l'injection du KTE-X19) était de 27,0 jours (min-max : 15-134).

Pour information le délai médian entre la leucaphérèse et la réception du KTE-X19 sur site était de 15 jours (min-max : 11 – 128).

A noter que le délai médian entre la sélection des patients et la leucaphérèse (= inclusion du patient) était de 16 jours (min-max : 5-274)

A noter que le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection pour les 6 patients européens était de 31 jours (min-max : 28 – 49).

▮ Traitements concomitants

Sur les 82 patients traités dans l'étude (cohorte 1 et 2), 33 (39 %) ont reçu un traitement d'attente, 25 (34 %) dans la cohorte 1 et 8 (50 %) dans la cohorte 2.

Parmi les traitements d'attente les plus fréquemment prescrits, on note la dexaméthasone (n = 16 ; 20 %), l'ibrutinib (n = 16 ; 20 %) et l'acalabrutinib (n = 7 ; 9 %).

Chez les patients de la cohorte 1, aucun n'a eu une réponse au traitement d'attente reçu.

Conformément au protocole, 100 % des patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive. Les 69 patients de la cohorte 1 ont reçu de cyclophosphamide (à la dose de 1500 mg/m²) et de la fludarabine (à la dose médiane de 90 mg/m²) comme prévu au protocole.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude ZUMA-2 étaient en majorité des hommes (84 %), d'âge médian 65,0 ans (38-79) avec un score de performance ECOG de 0 pour environ deux-tiers des patients. La maladie était de stade IV de la classification clinique Ann Arbor pour 86 % des patients. Les patients étaient de risque pronostique MIPI faible pour 39 % d'entre eux et intermédiaire pour 41 % d'entre eux. Au total, 69 % avaient un index de prolifération Ki-67 > 50 %.

Concernant les traitements précédemment reçus, on note que 18 %, 46 % et 35 % avaient reçu respectivement 2, 3 et 4 lignes de traitements antérieures. Au total, l'ensemble des patients avaient reçu du rituximab, un traitement à base d'anthracycline ou de bendamustine (à l'exception d'un patient) et un inhibiteur de BTK conformément aux critères d'inclusions. Parmi ceux-ci, 84 % ont reçu de l'ibrutinib et 24 % de l'acalabrutinib (non disponible en France). Enfin 27 % des patients avaient été retraités par lénalidomide, 34 % par le bortézomib et aucun patient n'avait été prétraités par temsirolimus.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (ZUMA-2)

Caractéristiques	Population inférentielle (N = 60)	Population mITT (N = 68)	Population ITT (N = 74)
Age, ans			
Moyenne (ET)	62,6 (8,1)	63,2 (7,9)	63,7 (7,9)
Médiane (min-max)	65,0 (38-79)	65,0 (38-79)	65,0 (38-79)
< 65 ans - n (%)	28 (47)	29 (43)	31 (42)
Sexe - n (%)			
Homme	51 (85)	57 (84)	62 (84)
Pays - n (%)			
Etats-Unis	59 (98)	62 (91)	68 (92)
France	0	3 (4)	3 (4)
Pays-Bas	1 (2)	2 (3)	2 (3)
Allemagne	0	1 (1)	1 (1)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	39 (65)	44 (65)	47 (64)
1	21 (35)	24 (35)	27 (36)
Indice de prolifération Ki-67 (%)			
N	46	49	49
Moyenne (ET)	57,1 (26,9)	57,1 (27,0)	57,1 (27,0)
Médiane (min-max)	65,0 (1-95)	65,0 (1-95)	65,0 (1-95)
≥ 50% - n (%)	32 (70)	34 (69)	34 (69)
≥ 30 % - n (%)	38 (83)	40 (82)	40 (82)
Stade Ann Arbor de la maladie, n (%)			
II	2 (3)	2 (3)	2 (3)
III	8 (13)	8 (12)	8 (11)
IV	50 (83)	58 (85)	64 (86)
Index simplifié MIPI, n (%)			
Risque faible	25 (42)	28 (41)	29 (39)
Risque intermédiaire	25 (42)	29 (43)	30 (41)
Risque élevé	8 (13)	9 (13)	13 (18)
Inconnu	2 (3)	2 (3)	2 (3)
CD19+, n (%)			
Oui	44 (73)	47 (69)	47 (64)
Non	3 (5)	4 (6)	4 (5)

Inconnu	13 (22)	17 (25)	23 (31)
Patients en rechute/réfractaires, n (%)			
Rechute après une autogreffe	26 (43)	29 (43)	31 (42)
Réfractaire au dernier traitement	24 (40)	27 (40)	29 (39)
Rechute après le dernier traitement	10 (17)	12 (18)	14 (19)
Nombre de traitements antérieurs			
Moyenne (ET)	3,3 (0,9)	3,3 (1,0)	3,3 (1,0)
Médiane (min-max)	3,0 (2-5)	3,0 (1-5)	3,0 (1-5)
1 – n (%)	0	1 (1)*	1 (1)*
2 – n (%)	12 (20)	12 (18)	13 (18)
3 – n (%)	28 (47)	30 (44)	34 (46)
4 – n (%)	12 (20)	14 (21)	15 (20)
5 – n (%)	8 (13)	11 (16)	11 (15)
Traitements antérieurs reçus, n (%)			
Anti-CD20	60 (100)	68 (100)	74 (100)
Sels de Platine	12 (20)	16 (24)	17 (23)
Anthracycline ou bendamustine	59 (98)	67 (99)	73 (99)
Anthracycline	45 (75)	49 (72)	54 (73)
Bendamustine	31 (52)	37 (54)	41 (55)
Inhibiteur de BTK	60 (100)	68 (100)	74 (100)
Ibrutinib	51 (85)	58 (85)	62 (84)
Acalabrutinib	15 (25)	16 (24)	18 (24)
Ibrutinib et acalabrutinib	6 (10)	6 (9)	6 (8)
Lénalidomide	15 (25)	19 (28)	20 (27)
Inhibiteur du protéasome	22 (37)	25 (37)	25 (34)
Temsirolimus	0	0	0
Traitement expérimental	10 (17)	11 (16)	12 (16)
Autogreffe de CSH	26 (43)	29 (43)	31 (42)

ET : écart -type ; BTK : tyrosine kinase de Bruton ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; MIPI : Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index ; CSH : cellules souches hématopoïétiques

► Critère de jugement principal : taux de réponse objective (TRO) dans la population inférentielle selon l'évaluation par le CRI

Comme pour les autres médicaments à base de cellules CAR-T, la Commission rappelle que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par TECARTUS et son administration effective du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection), la Commission considère qu'il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population totale incluse (population ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (ITTm ou inférentielle), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de TECARTUS.

A la date de l'analyse principale (24 juillet 2019), avec un suivi médian théorique de 12,3 mois, parmi les 60 premiers patients traités par KTE-X19 et suivis au moins 6 mois dans la cohorte 1 (**population inférentielle**), le pourcentage de patients ayant eu une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant (CRI) était de **93 % (n = 56/60 ; IC_{95%} [83,8 ; 98,2]) dont 67 % (n = 40/60 ; IC_{95%} [53,3 ; 78,3] de réponses complètes (RC) et 27 % (n = 16/60 ; IC_{95%} [16,1 ; 39,7]) de réponses partielles (RP). La différence du TRO par rapport à la valeur historique théorique prédéfinie au protocole de 25 % était statistiquement significative au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 % (p < 0,0001).**

Parmi les 4 patients n'ayant pas eu de RC ou RP à la date de l'analyse principale, 2 patients avaient une maladie stable et 2 patients une maladie en progression.

➤ Analyses de sensibilité

Les TRO dans les populations ITTm (n = 68) et ITT (**n = 74**) de la cohorte 1 étaient respectivement de 93 % (n = 63 ; IC_{95%} [83,7 ; 97,6]) dont 65 % de RC (n=44 ; IC_{95%} [52,2 ; 75,9]) et de **85 % (n = 63 ; IC_{95%} [75,0 ; 92,3]) dont 59 % (n = 44 ; IC_{95%} [47,4 ; 70,7]) de RC.**

Le TRO évalué par l'investigateur dans la population inférentielle était de 88 % (IC_{95%} [77,4 ; 95,2]).

➤ Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées sur le critère de jugement principal en fonction de certaines caractéristiques démographiques, traitements antérieurs, utilisation d'un traitement d'attente et utilisation concomitante de tocilizumab et corticoïdes. En l'absence de contrôle du risque

alpha due aux analyses multiples ces résultats sont exploratoires. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale dans la population inférentielle et suggèrent des TRO compris entre 75 % et 100 % dans l'ensemble des sous-groupes et généralement aux alentours de 90 % pour les sous-groupes avec un nombre suffisant de patients.

L'annexe 1 présente les résultats des principales analyses en sous-groupe.

➤ **Analyse supplémentaire au 31 décembre 2019**

A la date de l'analyse supplémentaire (31 décembre 2019), **avec un suivi médian théorique de 16,8 mois, le TRO dans la population ITT de la cohorte 1 (n = 74) était de 84 % (n = 62 ; IC_{95%} [73,4 ; 91,3])**. La différence avec les résultats retrouvés lors de l'analyse principale (85 % ; n = 63) est due à un patient initialement considéré en réponse partielle mais considéré par la suite non évaluable en raison de données manquantes à l'inclusion.

Au total à la date de l'analyse la plus récente (31 décembre 2019), avec un suivi médian de 16,8 mois, parmi les 62 patients ayant répondu 32 (52 %) étaient toujours en réponse à cette date, soit 47 % des patients traités et 43 % des patients inclus.

Le tableau 3 ci-dessous résume les résultats sur le critère de jugement principal (TRO évalué par un comité indépendant) dans les différentes populations et aux différentes analyses réalisées.

Tableau 3. Résumé des résultats sur le critère de jugement principal (étude ZUMA-2)

Critère de jugement principal	Analyse principale (cut-off : 24 juillet 2019)			Analyse supplémentaire (cut-off : 31 décembre 2019)	
	Population inférentielle (n = 60)	Population ITTm (n = 68)	Population ITT (n = 74)	Population inférentielle (n = 60)	Population ITT (n = 74)
Suivi médian théorique	12,3 mois	11,6 mois	ND	17,5 mois	ND
TRO - % (n) IC _{95%}	93 % (56) [83,8 ; 98,2]	93% (63) [83,7 ; 97,6]	85 % (63) [75,0 ; 92,3]	92 % (55) [81,6 ; 97,2]	84 % (62) [73,4 ; 91,3]
Meilleure réponse, % (n)					
RC	67 % (40)	65 % (44)	59 % (44)	67 % (40)	59 % (44)
RP	27 % (16)	28 % (19)	26 % (19)	25 % (15)	24 % (18)
MS	3 % (2)	4 % (3)	4 % (3)	3 % (2)	4 % (3)
MP	3 % (2)	3 % (2)	3 % (2)	3 % (2)	3 % (2)
Inconnu	0	0	8 % (6)	2 % (1)	1 % (1)

RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; TRO : taux de réponse objective ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; ITT : intention de traiter (patients inclus) ; ITTm : intention de traiter modifiée (patients traités)

▮ **Critères de jugement secondaires (hors qualité de vie)**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous en fonction des différentes populations (ITT ou inférentielle) et des différentes analyses.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires (étude ZUMA-2)

Critères de jugement secondaires	Analyse principale (cut-off : 24 juillet 2019)		Analyse supplémentaire (cut-off : 31 décembre 2019)	
	Population inférentielle (n = 60)	Population ITT (n = 74)	Population inférentielle (n = 60)	Population ITT (n = 74)
Durée de réponse (DR)				
DR médiane – mois [IC _{95%}]	NR [8,6 ; NE]	NR [8,6 ; NE]	NR [13,6 ; NE]	NR [10,4 ; NE]
Patients sans événement à 12 mois - % [IC _{95%}]	63,5 [46,6 ; 76,3]	63,5 [46,6 ; 76,3]	65,6 [51,1 ; 76,8]	63,2 [49,2 ; 74,3]
Patients sans événement 18 mois - % [IC _{95%}]	59,3 [41,5 ; 73,2]	59,3 [41,5 ; 73,2]	58,6 [42,5 ; 71,7]	56,4 [40,9 ; 69,3]
Patients sans événement 30 mois - % [IC _{95%}]	-	-	52,7 [34,5 ; 68,1]	50,8 [33,3 ; 65,8]

Survie sans progression (SSP)				
SSP médiane – mois [IC _{95%}]	NR [9,2 ; NE]	NR [9,9 ; NE]	NR [9,6 ; NE]	16,2 [9,9 ; NE]
Patients sans événement à 12 mois - % [IC _{95%}]	60,9 [44,7 ; 73,7]	55,6 [40,8 ; 68,1]	62,2 [48,1 ; 73,5]	56,8 [44,0 ; 67,7]
Patients sans événement à 24 mois - % [IC _{95%}]	56,9 [39,8 ; 70,8]	51,9 [36,4 ; 65,3]	55,5 [40,0 ; 68,5]	49,1 [35,3 ; 61,6]
Patients sans événement 36 mois - % [IC _{95%}]	-	-	-	43,0 [26,7 ; 58,3]
Survie globale (SG)				
SG médiane – mois [IC _{95%}]	NR [24,0 ; NE]	NR [21,1 ; NE]	NR [NE ; NE]	NR [24,6 ; NE]
Patients sans événement à 12 mois - % [IC _{95%}]	83,2 [71,0 ; 90,6]	77,1 [65,3 ; 85,3]	83,3 [71,2 ; 90,7]	76,6 [65,1 ; 84,8]
Patients sans événement à 24 mois - % [IC _{95%}]	66,0 [48,2 ; 78,9]	64,3 [48,3 ; 76,4]	68,8 [52,7 ; 80,3]	66,5 [52,8 ; 77,1]
Patients sans événement 36 mois - % [IC _{95%}]	-	-	68,8 [52,7 ; 80,3]	63,2 [48,5 ; 74,8]

NE : non évaluable ; NR : non atteint ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; ITT : intention de traiter (patients inclus) ; ITTm : intention de traiter modifiée (patients traités)

Concernant plus particulièrement la **survie globale**, critère le plus cliniquement pertinent :

- à la date de l'analyse principale (24 juillet 2019), avec un suivi médian de 11,6 mois, la durée médiane d'OS n'était pas atteinte (IC_{95%} [21,1 ; NA]). Les taux de survie globale estimés à 12 et 24 mois étaient de 77,1 % et 64,3 %, respectivement ;
- à la date de l'analyse supplémentaire (31 décembre 2019), avec un suivi médian de 16,8 mois, 23 patients (31 %) étaient décédés. La durée médiane d'OS n'était toujours pas atteinte (IC_{95%} [24,6 ; NA]). Le taux de survie globale estimé à 36 mois était de 63,2 %.

La figure 1 ci-dessous présente la courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT de l'étude ZUMA 2 à la date d'analyse la plus récente (31 décembre 2019).

A noter que des analyses ont été réalisées en fonction de la réponse obtenue. Lors de l'analyse principale, la survie globale médiane était :

- de 12,3 mois chez les 5 patients non répondeurs ;
- de 12,6 mois chez les 15 patients ayant eu une RP ;
- non atteinte chez les 40 patients ayant eu une RC. Chez ces patients la probabilité de survie à 24 mois était estimée à 86 %.

Enfin, parmi les 44 patients de la population ITT ayant obtenu une RC, seulement 4 patients étaient décédés au 31 décembre 2019. La survie globale estimée à 24 mois chez ces patients était de 92%.

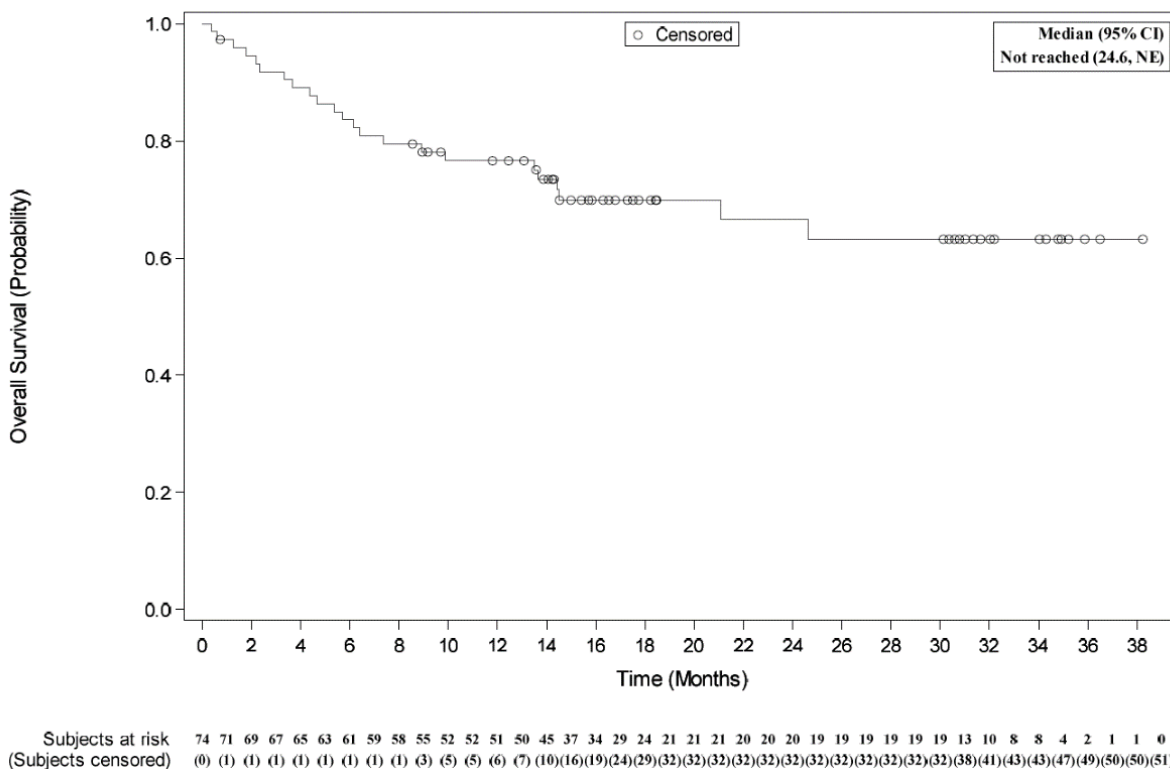


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la Survie globale (étude ZUMA-2 ; population ITT ; analyse supplémentaire du 31 décembre 2019)

► Traitements ultérieurs

Au total, à la date de l'analyse principale, 29 patients sur les 82 patients traités dans l'étude (35,4 %) avaient reçu un traitement anticancéreux ultérieur, dont 24 dans la cohorte 1 (35,3 %). Parmi les principaux traitements reçus on note, le vénétoclax (n = 9 ; 11 %), l'ibrutinib (n = 7 ; 9 %) et le rituximab (n = 6 ; 7 %). A noter que 3 patients ont bénéficié d'une allogreffe.

► Caractéristiques du produit

Certaines caractéristiques du produit fini ont également été relevées dans l'étude ZUMA-2 (transduction, viabilité, nombre de copie du vecteur, phénotypage des cellules T et niveau d'IFN- γ) Parmi les 82 patients de la population ITT :

- Le pourcentage de transduction virale était en médiane de 60,8 % (min – max : 32,0 – 82,4) avec une médiane de 0,3 copies du vecteur par cellules (min-max : 0,04-0,72) ;
- Le pourcentage de cellules viables était de 90 ,0 % (min-max : 73,0 – 96,0) ;
- Concernant le phénotypage 98,8 % des cellules T (min-max : 92,4 – 100,0) exprimaient le CD3 parmi lesquelles :
 - 42,1 % (min-max : 3,6-96,8) étaient des cellules T CD4+ (LT helper) et 57,7 % (min-max : 3,2 – 96,4) étaient des cellules T CD8 + (LT cytotoxiques) avec un ratio médian CD4/CD8 était de 0,7,
 - 25,4 % étaient des cellules naïves, 24,8 % étaient des cellules effectrices, 23,4 % étaient des cellules effectrices mémoires et 15,5 % étaient des cellules centrales mémoires.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) et traités par TECARTUS a été analysée en tant que critère secondaire d'efficacité dans l'étude ZUMA-2 à l'aide des questionnaires EQ-5D et d'une échelle visuelle analogique.

En raison du caractère ouvert et non comparatif de l'étude, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats qui ne sont pas présentés.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude ZUMA-2

► Effectif et population

Les données de tolérance de l'étude ZUMA-2 présentées ci-dessous sont issues de l'analyse complémentaire au 31 décembre 2019 menée dans la population de tolérance dans la cohorte 1 (n = 68).

► Exposition au KTE-X19

Dans la cohorte 1 de l'étude ZUMA-2, la dose médiane administrée aux patients a été de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR-T anti-CD19 / kg (min-max : $0,6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg). Au total 98 % des patients (n = 80/82) ont reçu la dose prévue (2×10^6 cellules/kg) à +/-10 %.

► Evénements indésirables (EI)

Au total, à la date de l'analyse actualisée dans la cohorte 1, 68 patients (100 %) ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (n = 64 ; 94 %), l'anémie (n = 46 ; 68 %), la diminution du nombre de neutrophiles (n = 37 ; 54 %), la diminution du nombre de plaquettes (51 %) et l'hypotension (51%).

Le tableau 5 ci-dessous présente les événements indésirables les plus fréquents (> 30 % des patients) dans la cohorte 1 à la date de l'analyse actualisée du 31 décembre 2019.

Tableau 5. Evénements indésirables le plus fréquents (> 30 % des patients) (étude ZUMA-2 ; population de tolérance ; cohortes 1 ; analyse du 31 décembre 2019)

Evénement indésirable	Cohorte 1 (n = 68)
Fièvre	64 (94)
Anémie	46 (68)
Diminution du nombre de plaquettes	35 (51)
Hypotension	35 (51)
Diminution du nombre de neutrophiles	37 (54)
Frissons	28 (41)
Diminution du nombre de globules blancs	28 (41)
Hypoxie	26 (38)
Toux	26 (38)
Hypophosphatémie	25 (37)
Neutropénie	25 (37)
Fatigue	26 (38)
Céphalées	24 (35)
Tremblements	24 (35)
Hypoalbuminémie	23 (34)
Hyponatrémie	22 (32)
Nausée	22 (32)
Augmentation de l'ALAT	21 (31)
Hypokaliémie	21 (31)
Tachycardie	21 (31)

Les événements indésirables les plus fréquents de la cohorte 1 étaient similaires en fréquence et en nature avec ceux de la cohorte 2 et de la population totale (cohorte 1 et 2).

A la date de l'analyse actualisée, le pourcentage de patients avec au moins un EI sévère dans la cohorte 1 était de 99 % (n = 67). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient des troubles hématologiques dont diminution du taux de neutrophiles (53 %), anémie (51 %), diminution du taux de leucocytes (41 %), diminution des plaquettes (38 %) et neutropénies (33 %).

A noter que parmi les 67 patients ayant au moins un EI sévère, pour 54 patients (79 %) l'EI était considéré comme lié au traitement. Les EI sévères liés au traitement les plus fréquents étaient des

anémies (29 %), diminutions des leucocytes (32 % dont 26 % de grade 4), diminutions des neutrophiles (30 % dont 24 % de grade 4) et des hypotensions (22 %). Un seul événement indésirable de grade 5 (ayant entraîné le décès) a été considéré comme lié au traitement (infection).

► **Événements indésirables graves (EIG)**

A la date de l'analyse actualisée du 31 décembre 2019, le nombre de patients de la cohorte 1 ayant eu au moins un EIG a été de 48 (71 %).

Les EIG les plus fréquents ont été la fièvre (n = 14 ; 21 %), les encéphalopathies (n = 12 ; 18 %, l'hypotension (n= 11 ; 16 %), les pneumonies (n = 10 ; 15 %) et l'hypoxie (n = 7 ; 10 %).

Parmi ceux-ci, tous les cas d'encéphalopathie, ainsi que 7 cas de pneumonie 12 cas de fièvre, 9 cas d'hypotension et 5 cas d'hypoxie ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

► **Décès**

A la date de l'analyse actualisée, 18 patients étaient décédés (26 %), principalement en raison de la progression de la maladie (n = 16 ; 24 %).

Au total, 2 patients (3 %) sont décédés suite à un événement indésirable :

- une pneumonie au jour 37 (considérée par l'investigateur comme liée à la chimiothérapie lymphodéplétive et non à TECARTUS) à la suite d'un EIG d'insuffisance respiratoire de grade 4 et d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de grade 4, débutés à J21,
- ainsi qu'une bactériémie à SARM à J134 considérée comme liée à la chimiothérapie lymphodéplétive ainsi qu'au traitement par TECARTUS.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Les EI d'intérêt particulier identifiés avec TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sont le syndrome de relargage des cytokines (SRC), les événements neurologiques, les cytopénies, les infections et les hypogammaglobulinémies.

➤ **Syndrome de relargage des cytokines (SRC)**

Au total, 62 patients (91 %) ont présenté un SRC dont 10 patients (15 %) ont eu un SRC de grade 3 ou 4 (aucun SRC fatal). Le délai médian d'apparition était de 2 jours (min-max : 1-13) et la durée médiane du SRC jusqu'à résolution était de 11 jours (min-max : 1-50).

Concernant la prise en charge des SRC, un traitement par tocilizumab et par corticoïdes a été utilisé chez 40 (59 %) et 15 patients (22%) respectivement.

➤ **EI neurologiques**

Au moins un événement neurologique a été rapporté chez 43 patients (63 %), dont 21 (31 %) étaient de grade 3 ou 4 (aucun EI neurologique fatal) et 22 (32 %) étaient graves. Les EI neurologiques les plus courants étaient les tremblements (35 %), l'encéphalopathie (31 %) et un état confusionnel (21 %). Le délai médian d'apparition des EI neurologiques était de 7 jours (min-max : 1-32) et la durée médiane jusqu'à résolution était de 12 jours (min-max : 1-567).

Ces EI neurologiques ont été pris en charge avec des corticoïdes chez 26 patients (38 %).

➤ **Cytopénies**

Au total, 65 patients (96 %) ont présenté une cytopénie dont 64 (94 %) de grades ≥ 3 . Parmi ceux-ci, 50 patients (74 %) ont présenté une thrombocytopénie (dont 51 % de grades ≥ 3 et 60 % étaient prolongées [≥ 30 jours]), 59 patients (87 %) ont présenté une neutropénie (dont 85 % de grades ≥ 3 et 60 % étaient prolongés), 46 patients (68 %) ont présenté une anémie (50 % de grades ≥ 3 et 50 % étaient prolongés)

➤ **Infections**

Au total, 38 patients (56 %) ont eu au moins une infection, dont 22 patients (32 %) une infection de grade ≥ 3 . Un patient (1 %) a présenté une infection de grade 5. Les infections les plus couramment retrouvées étaient des infections des voies respiratoires hautes (n = 9 ; 13 %), une pneumonie (n = 7 ; 10 %) et une sinusite (n = 5 ; 7%).

➤ **Hypogammaglobulinémies**

Treize patients (19%) ont présenté une hypogammaglobulinémie dont une de grade 3. Onze d'entre eux ont reçu au moins une injection intra-veineuse d'immunoglobulines en supplémentation.

Il est à noter que 19 patients traités dans la cohorte 1 (28 %) ont été admis en réanimation au cours de la période de traitement par TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19). Les séjours en réanimation ont concerné 43 % (n = 6) des patients de la cohorte 2.

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

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 1.0 du 9 octobre 2020) qui comprend les risques et informations suivantes :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Événements neurologiques graves, y compris œdème cérébral- Syndrome de relargage cytokinique- Cytopénies- Infections- Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeur secondaire- Immunogénicité- Formation d'un rétrovirus compétent pour la réplication- Syndrome de lyse tumorale- Aggravation de réaction du greffon contre l'hôte
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Apparition ou exacerbation d'une maladie auto-immune- Tolérance à long-terme

En plus de la surveillance des risques susmentionnés dans le cadre des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques de routine, le PGR prévoit :

- des mesures additionnelles de minimisation des risques :
 - o un programme de distribution contrôlée afin de s'assurer que les centres pour lesquels TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sera disponible sont spécialement qualifiés pour utiliser ce médicament,
 - o un programme d'éducation incluant du matériel pédagogique pour les professionnels de santé et une carte 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) ;
- des activités additionnelles de pharmacovigilance :
 - o La fourniture des résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) ainsi que sa balance bénéfice/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (obligation dans le cadre de l'AMM conditionnelle ; cf. rubrique 07.7 du présent avis)
 - o La réalisation d'une enquête auprès des prescripteurs afin d'évaluer leur compréhension des risques liés au médicament et l'efficacité des mesures de minimisation des risques,
 - o La fourniture des résultats de l'étude de phase 1/2 ZUMA-3 (KTE-C19-103) évaluant l'efficacité et la tolérance du KTE-X19 chez les adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) B en rechute ou réfractaire (cf. rubrique 07.7 du présent avis)
 - o La fourniture des résultats de l'étude de phase 1 ZUMA-8 (KTE-C19-108) évaluant l'efficacité et la tolérance du KTE-X19 chez les adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de petit lymphome lymphocytaire (PLL) en rechute ou réfractaire (cf. rubrique 07.7 du présent avis)

7.3.3 Données issues des PSUR

A la date du présent avis aucun rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) n'était disponible.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Tecartus dans ZUMA-2, une étude de phase 2 dans laquelle 82 patients atteints de LCM en rechute/réfractaire ont reçu une dose unique de cellules CAR T viables positives (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg), sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids.

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le syndrome de relargage cytokinique (91 %), les infections (56 %) et les encéphalopathies (51 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 57 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (26 %), infections (28 %) et syndrome de relargage cytokinique (15 %).

Des effets indésirables de Grade ≥ 3 ont été signalés chez 65 % des patients. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 non hématologiques les plus fréquents incluaient infections (32 %) et encéphalopathies (24 %). Les effets indésirables de Grade ≥ 3 hématologiques les plus fréquents incluaient neutropénie (99 %), leucopénie (98 %), lymphopénie (96 %), thrombopénie (65 %) et anémie (56 %).

Tableau des effets indésirables

[...]

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infections à agent pathogène non spécifié Infections virales Infections bactériennes Infections fongiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie ^a Lymphopénie ^a Leucopénie ^a Anémie ^a Thrombopénie ^a Coagulopathie
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Syndrome de relargage cytokinique ^b Hypogammaglobulinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypophosphatémie ^a Diminution de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation Hypoalbuminémie ^a
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie Délire Anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Encéphalopathie Tremblements Céphalées Aphasie Sensations vertigineuses Neuropathie
	Fréquent	Ataxie Convulsions Augmentation de la pression intracrânienne
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardies Bradycardies
	Fréquent	Arythmies non ventriculaires
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension Hypertension Thrombose
	Fréquent	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux Épanchement pleural Dyspnée Hypoxie
	Fréquent	Insuffisance respiratoire Œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation Nausées

		Diarrhée Douleur buccale Douleur abdominale Vomissements Dysphagie
	Fréquent	Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Dysfonction motrice Douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Insuffisance rénale Oligurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue Œdème Fièvre Douleur Frissons
Investigations	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase ^a Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^a Hypokaliémie ^a Hyponatrémie ^a Hypocalcémie ^a Hyperuricémie ^a
Seules les cytopénies ayant entraîné (i) des séquelles cliniques nouvelles ou aggravées ou (ii) ayant nécessité un traitement ou (iii) un ajustement du traitement en cours sont incluses dans le Tableau 3. ^a Fréquence basée sur une anomalie biologique de Grade ≥ 3 . ^b Voir rubrique Description d'effets indésirables d'intérêt.		

Description d'effets indésirables d'intérêt

Syndrome de relargage cytokinique

Un CRS est survenu chez 91 % des patients. Quinze pour cent (15 %) des patients ont présenté un CRS de Grade ≥ 3 (sévère ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours) et la durée médiane était de 10 jours (intervalle : 1 à 50 jours). Tous les patients (100 %) ont eu une résolution de leur CRS.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au CRS parmi les patients ayant présenté un CRS incluaient la fièvre (99 %), l'hypotension (60 %), l'hypoxie (37 %), les frissons (33 %), la tachycardie (27 %), les céphalées (24 %), la fatigue (16 %), les nausées (13 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (13 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (12 %), la diarrhée (11 %) et la tachycardie sinusale (11 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluaient l'hypotension, la fièvre, l'hypoxie, l'insuffisance rénale aiguë et la tachycardie. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Événements et effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 68 % des patients. Trente-trois pour cent (33 %) des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 8 jours (intervalle : 1 à 262 jours). Pour 47 des 56 patients, les événements neurologiques se sont résolus avec une durée médiane de 13 jours (intervalle : 1 à 567 jours). Trois patients présentaient des événements neurologiques en cours au moment du décès, dont un patient pour lequel un événement d'encéphalopathie grave a été rapporté et un autre patient pour lequel un événement d'état confusionnel grave a été rapporté. Les autres événements neurologiques non résolus étaient de Grade 2. Quarante-vingt-cinq pour cent de tous les patients traités ont présenté le premier CRS ou événement neurologique dans les 7 premiers jours suivant la perfusion de Tecartus.

Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (51 %), tremblements (38 %), aphasie (20 %) et délire (18 %). Des effets indésirables graves, dont des encéphalopathies (26 %), une aphasie (6 %) et des convulsions (2 %), ont été rapportés chez les patients traités par Tecartus. Des cas graves d'œdème cérébral pouvant avoir une issue fatale sont survenus chez les patients traités par Tecartus. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile a été observée chez 6 % des patients après la perfusion de Tecartus. Des infections sont survenues chez 56 % des patients de l'étude ZUMA-2. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital ou fatales) sont survenues chez 32 % des patients, incluant des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales chez 26 %, 6 % et 4 % des patients, respectivement. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Les cytopénies sont très fréquentes après une chimiothérapie lymphodéplétive préalable et un traitement par Tecartus.

Des cytopénies prolongées (présentes le jour 30 ou après 30 jours ou survenues le jour 30 ou après 30 jours) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 55 % des patients et incluaient thrombopénies (38 %), neutropénies (37 %) et anémies (17 %). Voir rubrique 4.4. pour les recommandations en matière de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Dans l'étude ZUMA-2, une hypogammaglobulinémie est survenue chez 16 % des patients. Une hypogammaglobulinémie de Grade ≥ 3 est survenue chez 1 % des patients. Voir rubrique 4.4. pour les recommandations en matière de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Tecartus a été évaluée au moyen d'un dosage immuno-enzymatique (test ELISA) pour détecter les anticorps fixant le FMC63, l'anticorps d'origine du CAR anti-CD19. À ce jour, aucune immunogénicité des cellules CAR T anti-CD19 n'a été observée. Sur la base d'un test de screening initial, 17 patients ont été positifs pour des anticorps ; toutefois, un test orthogonal cellulaire de confirmation a démontré que les 17 patients étaient tous négatifs pour les anticorps, pour tous les tests effectués. Aucun élément ne prouve que la cinétique d'expansion initiale, la fonction des cellules CAR T et la persistance de Tecartus, ou la sécurité ou l'efficacité de Tecartus, aient été altérées chez ces patients. »

07.4 Données d'utilisation

Pour rappel, TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) a bénéficié d'ATU nominatives (ATUn) en France à partir de décembre 2019 et d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM le 5 novembre 2020 et débutée le 4 décembre 2020 dans l'indication de l'AMM « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».

Selon le laboratoire, entre le 1^{er} décembre 2019 et le 4 décembre 2020, 42 demandes d'ATU nominatives ont été reçues par le laboratoire pour des patients atteints de LCM réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements systémiques dont un inhibiteur de BTK. A la date de la soumission du dossier, parmi ces 42 demandes, 40 ont été approuvées, 33 patients avaient procédé à la leucaphérèse et le traitement a été livré pour 31 d'entre eux. Le délai médian « veine-à-veine » a été de 39 jours pour les 25 patients pour lesquels cette donnée était disponible. Aucune donnée n'a été collectée par le laboratoire concernant les patients traités en ATU nominatives

Aucune donnée n'était encore disponible concernant les 22 patients ayant bénéficié d'une ATUc à la date du présent avis.

07.5 Comparaisons indirectes versus traitements historiques

Le laboratoire a réalisé deux comparaisons indirectes de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) par rapport aux traitements conventionnels utilisés chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement systémique dont un inhibiteur de BTK.

La première comparaison indirecte, ajustée avec appariement (MAIC), a comparé les résultats de l'étude ZUMA-2 aux données agrégées d'une méta-analyse réalisée par le laboratoire (non publiée). La deuxième comparaison indirecte a comparé les résultats de l'étude ZUMA-2 aux données individuelles d'une étude en vie réelle européenne (SCHOLAR-2) réalisée par le laboratoire et menée chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaires après un traitement par inhibiteur de BTK (non publiée). Concernant cette deuxième comparaison indirecte, plusieurs méthodes d'ajustement ont été utilisées (ajustement par pondération utilisant le score de propension, modèle de Cox avec ajustement sur les caractéristiques des patients et modèle combinant le modèle de Cox et le score de propension).

Les résultats de ces comparaisons indirectes ne sont pas présentés compte tenu de leur caractère exploratoire et de leurs limites, notamment :

- Concernant spécifiquement la MAIC versus méta-analyse :
 - o une estimation imprécise et potentiellement biaisée des taux de réponse et de survie considérant que 7 des 8 études de la méta-analyse ont un niveau de preuve faible (études rétrospectives, de faible effectif) ;
 - o l'utilisation de seulement 6 des 12 variables pronostiques identifiées dans les lymphomes du manteau en rechute ou réfractaire ont été retenues (écartant le score MIPI, le stade de la maladie, le traitement reçu avant l'ibrutinib, le sexe masculin, le caractère extranodal de la maladie et l'envahissement de la moelle osseuse) et la justification du laboratoire reposant sur l'ESS jugée non acceptable car suggérant de grandes différences initiales inter-groupes ;
 - o l'absence de comparaison sur les données pondérées pour s'assurer de la correction des différences entre groupes ;
 - o la comparaison des taux de survie reposant sur des modèles paramétriques, donc sur des hypothèses sous-jacentes non évaluées ;
- concernant la comparaison indirecte à SCHOLAR-2 :
 - o l'effectif retenu pour la comparaison indirecte correspondant à un échantillon de 37 patients représentant uniquement 23 % de la population totale de SCHOLAR-2 ;
 - o L'absence de prise en compte de facteurs pronostiques sélectionnés dans le cadre de modèles multivariés dans le modèle de score de propension (ECOG, stade IV) suggérant une violation de l'hypothèse de l'absence de facteurs de confusion non mesurés de cette approche ;
 - o l'utilisation des scores de propension pour une pondération inverse, proposant une estimation de l'effet des CAR chez les seuls patients traités par CAR T ;
 - o l'estimation conditionnelle (et non marginale) de l'effet selon l'analyse combinant le modèle de Cox et le score de propension et l'absence d'objectif de causalité,
 - o et les limites de ces analyses de pondération sur des échantillons de faible taille.

Au total, la justification d'utilisation de modèles parcimonieux à des fins d'estimation robuste est incorrecte pour ces comparaisons indirectes non ancrées. La conclusion d'un effet important supplémentaire du traitement par rapport aux traitements conventionnels utilisés peut être remis en question du fait des limites présentées et de la non-assurance que les groupes comparés obtenus par les analyses de pondération soient comparables sur les facteurs de confusion potentiels.

07.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19), 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue le 14 décembre 2020 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »

TECARTUS est une immunothérapie anticancéreuse qui s'administre par perfusion IV unique à la suite d'une chimiothérapie lymphodéplétive à base de fludarabine et de cyclophosphamide. TECARTUS est constitué de cellules T autologues prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR), comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de costimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta, dirigé contre l'antigène CD19.

TECARTUS est similaire à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), un autre médicament à base de cellules CAR-T développé par le laboratoire dans le lymphome diffus à grande cellules B (LDGCB). Il s'en différencie par son procédé de fabrication qui fait appel à une étape supplémentaire d'enrichissement en lymphocytes T avant leur activation, transduction et amplification, réalisée afin de supprimer les potentiels lymphocytes B tumoraux circulants pouvant être retrouvés dans le produit d'aphérèse des patients atteints de LCM.

La demande d'inscription de TECARTUS repose principalement sur les résultats de l'étude clinique pivot de phase II non contrôlée ZUMA-2.

A noter que le laboratoire a également réalisé des comparaisons indirectes avec ajustement par rapport aux traitements utilisés en pratique courante qui suggèrent un bénéfice par rapport aux traitements standards mais ne permettent aucune estimation fiable de la différence d'effet en raison de leurs limites méthodologiques.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance issues des ATU (nominatives ou de cohorte) n'étaient disponibles à la date du présent avis.

► Efficacité

L'étude ZUMA-2 est une étude clinique de phase II, multicentrique, internationale, ouverte, non comparative, dont les objectifs principaux étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance du KTE-X19 chez des patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de BTK (ibrutinib et/ou acalabrutinib).

Les patients qui remplissaient les critères de sélection et qui ont bénéficié d'une leucaphérèse ont été inclus dans l'étude (population ITT). Pendant la phase de production et dans l'attente du traitement par KTE-X19, les patients pouvaient bénéficier d'un traitement d'attente (« bridging therapy »). Tous les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive par fludarabine 30 mg/m²/jour et cyclophosphamide 500 mg/m²/jour à J-5, J-4 et J-3 avant l'injection de KTE-X19. Les patients de la cohorte 1 de l'étude ont reçu le KTE-X19 en perfusion IV unique à la dose cible de 2 x 10⁶ cellules CAR-T par kg de poids corporel conformément à la posologie validée par l'AMM (population traitée = ITTm). A noter qu'une seconde cohorte a été mise en place en cours d'étude afin d'évaluer la dose cible de 0,5 x 10⁶ cellules CAR-T/kg mais a été abandonnée suite à des analyses préliminaires.

Au total, 91 patients ayant eu une leucaphérèse et ont été inclus dans l'étude ZUMA-2 pour recevoir le KTE-X19, dont 74 patients dans la cohorte 1, correspondant à la population ITT. Parmi ceux-ci, 82 patients (90,1 %) ont effectivement été traités par KTE-X19, dont 68 (92 %) dans la cohorte 1, correspondant à la population ITTm. La population inférentielle (pour l'analyse principale) correspondait aux 60 premiers patients de la cohorte 1 inclus, traités par KTE-X19 et suivis au moins 6 mois. A noter enfin que 3 patients (dont 2 patients de la cohorte 1) ayant eu une RC ou une RP et ayant progressé dans les 3 mois suivant l'injection ont pu être retraités par KTE-X19, comme prévu au protocole.

Parmi les 6 patients inclus et ayant eu une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu d'injection de KTE-X19 dans la cohorte 1, la raison principale de la non-injection était le décès pour 3 patients.

Le délai médian « veine à veine » (entre la leucaphérèse et l'injection du KTE-X19) était de 27,0 jours (min-max : 15-134) dans la population ITT des 84 patients inclus de l'étude ZUMA-2 (cohorte 1 et 2).

Les patients inclus dans l'étude ZUMA-2 étaient en majorité des hommes (84 %), d'âge médian 65,0 ans (38-79) avec un score de performance ECOG de 0 pour les deux-tiers des patients. La maladie était de stade IV de la classification clinique Ann Arbor pour 86 % des patients. Les patients étaient de risque pronostique MIPI faible pour 39 % d'entre eux et intermédiaire pour 41 % d'entre eux. Au total, 69 % avaient un index de prolifération Ki-67 > 50 %.

Concernant les précédents traitements reçus, on note que 18 %, 46 % et 35 % avaient reçu respectivement 2, 3 et 4 lignes de traitements antérieures. Au total, 100 % des patients avaient reçu du rituximab, une anthracycline et un inhibiteur de BTK conformément aux critères d'inclusions. Parmi ceux-ci, 84 % ont reçu de l'ibrutinib et 24 % de l'acalabrutinib (non disponible en France). Enfin 27 % des patients avaient été retraités par lénalidomide, 34 % par le bortézomib et aucun patient n'avait été prétraités par temsirolimus.

A la date de l'analyse principale (24 juillet 2019), avec un suivi médian théorique (de l'injection à la date d'analyse) de 12,3 mois dans la population inférentielle, **le pourcentage de patients ayant eu une réponse objective (réponse complète – RC ou réponse partielle - RP) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) était de 93 % (n = 56/60 ; IC_{95%} [83,8 ; 98,2]) dont 67 % (n = 40/60 ; IC_{95%} [53,3 ; 78,3] de RC et 27 % (n = 16/60 ; IC_{95%} [16,1 ; 39,7]) de RP.**

A noter que le protocole prévoyait une comparaison de ce TRO à une valeur historique théorique de 25 % déterminée sur la base de deux études cliniques antérieures publiées ayant inclus des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire prétraités par un inhibiteur de BTK qui ont rapporté des TRO de 26 % et 32 %. La différence du TRO par rapport à la valeur historique théorique prédéfinie au protocole de 25 % était statistiquement significative au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 % (p < 0,0001).

A noter que le TRO dans la population ITT, des patients inclus était de 85 % (n = 63/74 ; IC_{95%} [75,0 ; 92,3]) dont 59 % (n = 44/74 ; IC_{95%} [47,4 ; 70,7]) de RC.

A noter que le laboratoire a soumis une analyse actualisée (cut-off au 31 décembre 2019). Les résultats sur le critère de jugement principal dans les populations inférentielle et ITT étaient similaires.

Concernant les critères de jugement secondaires, à la date de l'analyse actualisée (31 décembre 2019), dans la population ITT de la cohorte 1 (n = 74), avec un suivi médian théorique de 16,8 mois, la durée médiane de réponse n'était pas atteinte (IC_{95%} [10,4 ; NE]), la durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 16,2 mois (IC_{95%} [9,9 ; NE]), avec une estimation de 43,0 % de patients sans événement à 36 mois, et la survie globale (SG) médiane n'était pas atteinte (IC_{95%} [24,6 ; NE]) avec une estimation de 63,2 % de patients en vie à 36 mois.

Au total, à la date de l'analyse actualisée (31 décembre 2019), dans la population ITT de la cohorte 1 (n = 74), avec un suivi médian de 16,8 mois :

- 62 (84 %) patients avaient obtenu une réponse globale (RC ou RP)
- 32 patients (43 %) étaient toujours en réponse,
- 56 patients (76 %) étaient toujours en vie.

► Tolérance

En termes de tolérance, les données issues de l'étude ZUMA-2 semblent correspondre aux données relatives aux autres médicaments à base de cellules CAR-T précédemment analysés par la Commission.

Au total, 100 % des patients de la cohorte 1 ont présenté au moins un EI, dont 99 % ont présenté au moins un EI sévère (grade ≥ 3). Les EI le plus fréquents ont été la fièvre (n = 64 ; 94 %), une anémie (n = 46 ; 68 %) et une diminution des plaquettes (n = 36 ; 53 %). Les EI de grade ≥ 3 le plus

fréquents étaient des troubles hématologiques, diminution du taux de neutrophiles (53 %), anémie (51 %), diminution du taux de leucocytes (41 %), diminution des plaquettes (38 %) et neutropénies (34 %).

Concernant les EI d'intérêt particuliers 62 patients (91 %) ont présenté un SRC dont 10 patients (15 %) ont eu un SRC de grade 3 ou 4 et 43 patients (63 %) ont eu au moins un événement neurologique dont 21 (31 %) étaient de grade 3 ou 4 (principalement des tremblements, des encéphalopathies et un état confusionnel). Les SRC ont nécessité un traitement par tocilizumab et par corticoïdes chez 40 (59 %) et 15 patients (22 %) respectivement. Les EI neurologiques ont été pris en charge avec des corticoïdes chez 26 patients (38 %).

Il est à noter un nombre important de cytopénies prolongées et d'hypogammaglobulinémies susceptibles de justifier des transfusions ou des supplémentations en immunoglobulines polyvalentes. Enfin 57 % des patients ont présenté des arythmies.

Discussion

Au total, compte tenu :

- des données à court terme issues d'une étude de phase II non comparative (ZUMA-2) menée chez 91 patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitements antérieurs dont un inhibiteur de BTK, parmi lesquels 82 ont réellement reçu le traitement dont 68 patients à la dose validée par l'AMM, avec :
 - o des résultats d'efficacité de cette étude suggérant, dans la population ITT de la cohorte 1, avec un suivi médian théorique de 16,8 mois, un pourcentage de réponse globale de **85 % (IC_{95%} [75,0 ; 92,3]) dont 59 % (IC_{95%} [47,4 ; 70,7]) de RC** et une estimation de **63,2 % de patients en vie à 36 mois** (médiane de survie non atteinte) dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission durable, mais :
 - o une pertinence discutable du critère de jugement principal (taux de réponse objective) incluant des réponses complètes et des réponses partielles n'ayant pas le même pronostic ;
 - o une pertinence discutable de l'appréciation du bénéfice clinique sur le critère de jugement principal de l'étude ZUMA-2 dans une population traitée (population inférentielle) et non dans la population de patients inclus (population ITT) compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR-T, et l'introduction d'un potentiel biais d'attrition lié à cette population sélectionnée,
 - o le point crucial portant sur le délai d'attente avant la réinjection des cellules CART anti-CD19 au patient et son impact sur le contrôle de la maladie et sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs (3 patients inclus mais non traités en raison du décès dans l'attente du produit) ;
 - o la représentativité des patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire à au moins deux lignes de traitements systémiques non assurée compte tenu des délais de fabrication avant administration du traitement et donc de l'inclusion de patients particulièrement sélectionnés notamment en fonction de leur état général, de l'évolutivité de la maladie et de son contrôle ;
 - o les incertitudes sur les taux de réponse obtenus et de survie attribuables à TECARTUS en raison des chimiothérapies d'attentes (39 %) et aux traitements ultérieurs reçus (25 %) ;
- la quantification précise de l'effet clinique et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique rendu délicate, compte tenu :
 - o de l'absence de comparaison directe à la prise en charge habituelle alors que celle-ci était faisable,
 - o des limites des comparaisons indirectes effectuées,
 - o des incertitudes sur la valeur théorique de taux de réponse de 25 % prise en compte dans l'étude ZUMA-2 pour la comparaison aux patients traités par TECARTUS, choisie arbitrairement sur la base de deux études rétrospectives, menées sur de faibles effectifs, sans ajustement, chez des patients plus sévères que ceux de l'étude ZUMA-2, et sans prise en compte de l'intervalle de confiance de cette estimation, ;
- la nécessité de disposer de données sur un nombre plus important de patients (N = 68 patients effectivement traités à la dose de l'AMM) et avec un recul plus long que celui actuellement

disponible (médiane de suivi de 16,8 mois), pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale,

- le profil de tolérance marqué à court terme par des événements indésirables sévères (notamment SRC et EI neurologiques) nécessitant une prise en charge spécifique et des séjours en réanimation ainsi que de nombreuses cytopénies et hypogammaglobulinémies nécessitant des suppléments,
- et des incertitudes sur :
 - o le maintien de l'efficacité et la tolérance, en l'absence de données à long terme,
 - o l'efficacité et la tolérance chez les femmes (n = 14 dans l'étude ZUMA-2), les patients âgés (seulement 51 % avaient plus de 65 ans dans ZUMA-2) et les patients plus sévères, notamment avec une masse tumorale importante ou avec une atteinte du système nerveux central,
 - o les facteurs prédictifs de réponse qui ne sont pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,
 - o l'intérêt ou non de la réinjection de TECARTUS observant que seuls 3 patients ont été retraités ZUMA-2

il est attendu un impact supplémentaire de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sur la morbi-mortalité à court terme. L'impact de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sur la qualité de vie reste non établi faute de données pertinentes.

En l'état actuel du dossier, en raison des nombreuses incertitudes, notamment sur la transposabilité ou le maintien de l'efficacité et le profil de tolérance à long terme, mais en prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité, TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.7 Programme d'études

7.7.1 Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire a l'obligation de fournir :

- les résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) ainsi que sa balance bénéfique/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (attendus pour septembre 2025).
- les données de suivi à 24 mois des patients de la cohorte 1 de l'étude pivot ZUMA-2 (attendus pour mars 2022).

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

Sans objet

7.7.3 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) de l'adulte		
ZUMA-3	Phase I/II: TECARTUS in Adult Subjects With Relapsed / Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (n=125)	Q3 2021
LAL de l'enfant		
ZUMA-4	Phase I/II: TECARTUS in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (n=116)	Q3 2023

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

ZUMA-8	Phase I: TECARTUS in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (n=27)	Q1 2022
--------	--	---------

Données fournies par le laboratoire

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients.

Selon les recommandations de prise en charge^{5,9,10}, en 1^{ère} ligne, le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des protocoles de chimiothérapies, incluant de la cytarabine, généralement associés au rituximab, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab. Les patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une immunochimiothérapie (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab. A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP) chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A partir de la 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute et/ou réfractaires, les recommandations mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Celui-ci doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie mais également selon les traitements antérieurs et notamment la durée de la rémission. Les options thérapeutiques autorisées et recommandées chez les patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire sont des protocoles de polychimiothérapies associées au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Bendamustine, R-BAC etc.), suivis par une chimiothérapie intensive avec greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles, l'ibrutinib (IMBRUVICA) un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) et le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur, ainsi que le temsirolimus (TORISEL), un inhibiteur de m-TOR, à partir de la 2^{ème} rechute.

Concernant l'ibrutinib (IMBRUVICA), lors de sa première évaluation par la Commission en 2015¹¹, celle-ci avait considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours du LCM en rechute ou réfractaire sur la base de données cliniques non comparatives. Lors de sa réévaluation en 2017¹², sur la base d'une étude comparative vs temsirolimus, la CT avait considéré que l'ibrutinib était une option préférentielle par rapport au temsirolimus dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. La Commission avait également précisé que les données disponibles ne permettaient pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA. Actuellement l'ibrutinib est utilisé préférentiellement dès la 1^{ère} rechute, notamment en cas de rechute précoce, ou en cas de maladie réfractaire, compte tenu de données récentes groupées et à long terme¹³, rapportant des taux de réponse globale d'environ 70 % dont 27 % de réponses complètes, une survie sans progression médiane de 12,5 mois et une survie globale supérieure chez les patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement antérieur. Chez ces patients (utilisation de l'ibrutinib dès la 1^{ère} rechute) la survie globale médiane est estimée à 24 mois¹⁴. Néanmoins, environ 2/3 des patients n'obtiennent pas de réponse complète avec un traitement par ibrutinib et la plupart des patients vont rechuter dans les 2 ans. Les données disponibles en rechute post-ibrutinib avec en moyenne 3 lignes de traitement antérieurs rapportent des survies globales médianes de 6 à 12 mois^{15,16,17,18}. Une étude rétrospective récemment publiée a rapporté une survie globale de 14 mois pour la combinaison R-BAC en rechute post-ibrutinib utilisé en deuxième ligne¹⁴.

Le lénalidomide (REVLIMID), éventuellement associé au rituximab, est considéré comme une option thérapeutique uniquement chez les patients inéligibles à la greffe et uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et avec un suivi étroit en cas de charge tumorale élevée¹⁹.

Bien que moins utilisé, le temsirolimus (TORISEL) dispose d'une AMM chez les patients réfractaires ou en rechute et a été positionné dans la stratégie thérapeutique par la Commission en 3^{ème} ligne et plus²⁰.

A noter que le bortézomib en monothérapie ou en association est régulièrement proposé hors AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples. Le vénétoclax (inhibiteur bcl-2) ainsi que l'obinutuzumab (anti-CD20) sont parfois utilisés hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et leur utilisation en pratique en France est marginale et dépendante des centres.

Les recommandations NCCN **Erreur ! Signet non défini.** mentionnent deux autres inhibiteurs de BTK (acalabrutinib et zanubrutinib) dans la stratégie, néanmoins ces deux médicaments ont une AMM aux Etats Unis mais ne sont pas disponibles en France.

Place de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) dans la stratégie thérapeutique :

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

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 TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-2.

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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.

TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) 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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome à cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents. Il s'agit d'une maladie grave qui met en jeu rapidement le pronostic vital.
- ▶ La spécialité TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement spécifique du lymphome du manteau à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement à court terme. Il reste à déterminer à plus long terme.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 du présent avis).
- ▶ TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un traitement de 3ème ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. (cf. rubrique 08 du présent avis)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie notamment chez les patients en rechute ou réfractaire à au moins 2 lignes de traitements systémiques,
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical considéré comme partiellement couvert à ce stade de la maladie,
 - de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme malgré l'absence de données comparatives et des incertitudes sur les comparaisons indirectes effectuées,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie en raison du caractère ouvert et non comparatif de l'étude ;
 - des incertitudes sur la transposabilité du fait de la population très sélectionnée dans l'étude ZUMA-2,
 - et malgré l'absence de données sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme,
 - de l'absence d'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier et du court recul) 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),
 - 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,
 - et de l'impact sur l'organisation des soins :
 - habilitation des établissements selon des critères précis,
 - coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques...),
- TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité pertinentes à court terme issues d'une étude de phase II non comparative (ZUMA-2) en termes de réponse complète (environ 60 % de la population ITT) et de survie globale (69 % des patients en vie avec un suivi médian théorique de 16,8 mois), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager de rémission prolongée telles qu'observées, et malgré la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (taux de réponse globale) et l'imaturité des données,
- des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle et des limites des comparaisons indirectes effectués,
- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme et notamment sur l'obtention de guérisons chez les patients en rémission durable,
- de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

09.3 Population cible

La population cible de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est représentée par les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Le nombre de nouveaux cas de LCM en France est estimé à 887 patients en 2018⁷. Aucune donnée épidémiologique spécifique des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire n'est actuellement disponible dans la littérature. Selon les experts, environ 75 % des patients sont candidats à un traitement ultérieur, soit 666 patients, considérant que 15 à 20 % des patients vont décéder et que 5 à 10 % peuvent espérer obtenir une rémission sans rechute.

L'ibrutinib (seul inhibiteur de BTK disponible en France dans cette indication à ce jour) est actuellement l'option thérapeutique privilégiée chez les patients en rechute et/ou réfractaire et ce dès la première rechute. Selon une étude rétrospective, internationale, multicentrique menée spécifiquement chez des patients atteints de LCM ayant reçu préalablement de l'ibrutinib¹⁵, le nombre de patients ayant reçu un traitement ultérieur à l'ibrutinib était de 70 %. Le nombre de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement post-ibrutinib est donc estimé à 467 patients par an en France.

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 TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) serait plus faible que 467 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision. En appliquant les données issues de l'étude ZUMA-2 et des ATU, environ 70 % des patients sélectionnés ont effectivement été traités. Sur avis d'expert environ 20 % supplémentaires n'auraient pas été sélectionnés car ayant progressé trop vite ou en raison de leur état général. Il est donc estimé qu'environ 234 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration du CAR-T.

La population cible incidente de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est donc estimée à 467 patients par an, dans un contexte où 234 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration du CAR-T.

010 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 TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des médicaments à base de cellules CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire).

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T puis la surveillance post perfusion), la Commission demande :

1. à être destinataire des données :
 - de suivi de l'étude ZUMA-2,
 - du rapport final de l'ATU,
 - de l'étude prospective issue du registre EBMT demandée par l'EMA dans ce cadre de l'AMM conditionnelle.
2. La mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19), y compris dans le cadre du dispositif post-ATU, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR-T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

 - les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
 - les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
 - les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,
 - 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,
 - les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,

- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T anti-CD19...).

La Commission réévaluera TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) sur la base des données demandées dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

► **Autres demandes**

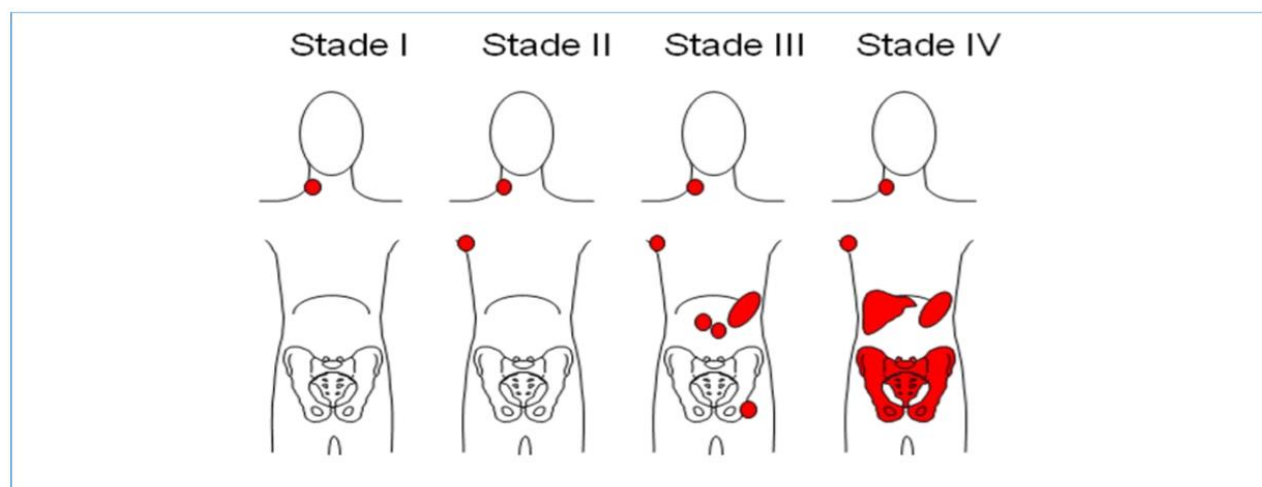
La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure des médicaments à base de cellules CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 janvier 2021 Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 21 avril 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (France Lymphome Espoir)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>TECARTUS, 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion</u> 1 poche de 68 ml (CIP : 34009 550 772 0 6)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 14 décembre 2020 AMM conditionnelle <u>Engagements dans le cadre de l'AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) ainsi que sa balance bénéfique/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères, - les données de suivi à 24 mois des patients de la cohorte 1 de l'étude pivot ZUMA-2. <p>PGR européen</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>Désignations :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Médicament orphelin dans le traitement du LCM (03/11/2019) - Médicament de Thérapie Innovante (MTI) <p><u>Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) octroyées par l'ANSM</u> ATU nominatives depuis décembre 2019 ATU de cohorte octroyée le 5 novembre 2020 et entrée en vigueur le 4 décembre 2020 dans l'indication de l'AMM.</p> <p><u>Conditions de prescription et de délivrance</u> Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) doit être administré dans un établissement de santé autorisé à l'administration de médicaments à base de cellules CAR-T.</p>
Code ATC	Non encore attribué

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Classification de Ann Arbor

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



Annexe 2. Forest plot des analyses en sous-groupe du taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (étude ZUMA-2 ; population inférentielle)

