

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

tisagenlecleucel

**KYMRIAH 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup>  
cellules,****dispersion pour perfusion****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022****→ Lymphome****→ Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

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

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>5</sup>.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En **1<sup>ère</sup> ligne de traitement**, d'après les recommandations nationales<sup>8</sup> et internationales<sup>5</sup>Erreur ! Signet non défini.,<sup>9</sup>, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>10</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>11</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de **2<sup>ème</sup> ligne** est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dépend du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles **à partir de la deuxième ligne sont :**

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)<sup>12,13,14</sup>
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>6</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>15</sup>.

A partir de la **4<sup>ème</sup> ligne**, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication, peut être proposée<sup>16</sup>.

### Place du médicament

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute (pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

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

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

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (81,4 % des patients de l'étude pivot ELARA) et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,
- KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

## Recommandations particulières

L'utilisation de KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

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

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

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	KYMRIAH est indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
<b>SMR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IMPORTANT</b> dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> <li>- <b>INSUFFISANT</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>ASMR</b>	<p><b>Dans le périmètre du remboursement :</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un pourcentage de réponse complète de 68,1 % (IC95% : [58,8 ; 78,3]) avec une durée médiane de suivi de 28,9 mois, dans une situation engageant le pronostic vital,</li> <li>- de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,</li> <li>- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme,</li> <li>- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIAH (tisagenlecleucel) <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> dans la prise en charge des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p><b>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</b></p> <p>Sans objet.</p>
<b>ISP</b>	KYMRIAH (tisagenlecleucel) <b>n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Dans le périmètre du remboursement :</b></p> <p>KYMRIAH (tisagenlecleucel) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute (pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de KYMRIAH (tisagenlecleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.</p>

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

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (81,4 % des patients de l'étude pivot ELARA) et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,
- KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

**Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Autres situations cliniques incluant les patients atteints du lymphome folliculaire en rechute au-delà des 6 mois qui suivent le traitement d'entretien.

<b>Population cible</b>	Maximum à 730 nouveaux patients par an.
<b>Recommandations</b>	<p>→ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.</p> <p>→ <b>Demandes de données</b></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 et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- à être destinataire des résultats de l'étude de phase III randomisée,</li><li>- la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à KYMRIA (tisagenlecleucel) sur l'ensemble des malades de ELARA,</li><li>- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le lymphome folliculaire, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.</li></ul> <p>Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.</p> <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</p>

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 ...).

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes <10%.

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 KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel).

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 CAR-T et aux risques encourus par le patient.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>8</b>
<b>2. Indications</b>	<b>8</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>8</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>10</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>12</b>
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>15</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>16</b>
7.1 Efficacité	16
7.2 Qualité de vie	30
7.3 Tolérance	30
7.4 Données d'utilisation de l'ATU de cohorte	35
7.5 Résumé & discussion	36
7.6 Programme d'études	40
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>41</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>43</b>
9.1 Service Médical Rendu	43
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	44
9.3 Population cible	44
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>46</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>47</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de KYMRIA (tisagenlecleucel)  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  cellules, dispersion pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le médicament KYMRIA (tisagenlecleucel) a obtenu une extension de l'AMM le 29 avril 2022 dans le « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir :

« KYMRIA est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'extension d'indication dans l'entièreté de l'extension de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante : « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ».

KYMRIA, tisagenlecleucel est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin d'identifier et d'éliminer les cellules exprimant le CD19.

Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS le 23/06/22, dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, **uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** »<sup>1</sup>.

## 2. Indications

« Kymria est indiqué pour le traitement des :

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

## 3. Posologie

« Kymria doit être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR-T. Le traitement doit être initié sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé ayant de l'expérience

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence de KYMRIA du 15 juin 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/kymria\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/kymria_decision_et_avis_ct.pdf)

dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Kymriah. Avant la perfusion, du tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient pour les utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC). Le centre de traitement doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

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

## Posologie

[...]

*Posologie chez les adultes atteints de LDGCB et LF*

- De  $0,6$  à  $6 \times 10^8$  lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

## Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

La disponibilité de Kymriah doit être confirmée avant de débiter la chimiothérapie lymphodéplétive. Pour les indications LAL à cellules B et LDGCB, il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. Pour le LF, il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 6 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive.

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable si le patient présente une cytopénie significative, par exemple un taux de globules blancs (GB)  $\leq 1\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$  au cours de la semaine précédant la perfusion.

Si l'intervalle est supérieur à 4 semaines entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion, et si le taux de GB est  $>1\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$ , il convient de retraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration de Kymriah.

[...]

*LDGCB et LF*

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine ( $25\ \text{mg}/\text{m}^2$  par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours) et cyclophosphamide ( $250\ \text{mg}/\text{m}^2$  par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

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

- Bendamustine ( $90\ \text{mg}/\text{m}^2$  par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours).

*Prémédication*

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

## Evaluation clinique avant la perfusion

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

## Surveillance après la perfusion

Les signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, des événements neurologiques et autres toxicités doivent être surveillés quotidiennement chez les patients les 10 premiers jours suivant la perfusion. Les médecins doivent envisager une hospitalisation les 10 premiers jours après la perfusion ou aux premiers signes/symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'événements neurologiques.

Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance du patient doit être réalisée à la discrétion du médecin.

Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion. »

## 4. Besoin médical

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi).

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme<sup>2</sup>. La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans<sup>3</sup>

Une étude monocentrique menée aux Etats-Unis a suggéré que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2<sup>ème</sup> ligne, à 8,8 ans en 3<sup>ème</sup> ligne et à 5,3 ans en 4<sup>ème</sup> ligne<sup>4</sup>.

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>5</sup>. Le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %) <sup>6</sup>. Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH<sup>7</sup>.

<sup>2</sup> Defossez G, 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. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>3</sup> Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

<sup>4</sup> Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020)

<sup>5</sup> Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021)

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID en date du 23 septembre 2020

<sup>7</sup> Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019).

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

En **première ligne de traitement**, et d'après les recommandations nationales<sup>8</sup> et internationales<sup>5,9</sup> les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>10</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) est également utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>11</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un traitement de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles à **partir de la deuxième ligne** reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)<sup>12,13,14</sup>,
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>6</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>15</sup>.

**A partir de la 4<sup>ème</sup> ligne**, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication, peut être proposée<sup>16</sup>.

**Chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (les immuno-chimiothérapies incluant rituximab, la radio-immunothérapie, la greffe de cellules souches, l'idélalisib ou l'axicabtagene ciloleucel). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.**

<sup>8</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : [https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel\\_complet\\_version\\_finale\\_sfh200820091\\_0.pdf](https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf).

<sup>9</sup> National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas, version 3.2022. Accessible à l'adresse : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

<sup>13</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ZYDELIG en date du 17 juin 2015

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence de YESCARTA du 6 avril 2022. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3333448/fr/yescarta-ap48-dc-et-avisct](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333448/fr/yescarta-ap48-dc-et-avisct)

## 5. Compareurs cliniquement pertinents

L'identification des compareurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'extension d'indication, dans le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter Et génériques	Non	Lymphomes malins non hodgkiniens	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer Et génériques	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN (vincristine) EG labo Et génériques	Non	La vincristine est généralement utilisée en polychimiothérapie dans les indications suivantes [...] lymphomes non hodgkiniens	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Traitements des lymphomes non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible	Oui
LEVACT (bendamustine) Mundipharma Et génériques	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Compte tenu des données, limitées à une étude non comparative déjà évaluée, et de la place restreinte de la monothérapie par LEVACT dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en progression, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte.	Oui

					Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	
ZYDELIG (idéalisib) Gilead Sciences	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	Oui
ZEVALIN** (ibritumomab tiuxétan) Cis Bio International	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	Traitement d'entretien est indiqué chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	En monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	Gazyvaro associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez les patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	08/03/2017	Important	GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.	Oui

REVLIMID (légalidomide) Celgene	Non	En association avec le rituximab (anti-corps anti-CD20) pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité.	23/09/2020 (Extension)	Faible***	REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).	Oui
---------------------------------------	-----	---	---------------------------	-----------	---	-----

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* : ZEVALIN n'est plus commercialisé depuis le 31/05/2020 (Source : ANSM, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques),

\*\*\* : chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

Chez les patients réfractaires à au moins deux traitements systémiques antérieurs, COPIKTRA (duvélisib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), qui dispose d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique » depuis le 14/04/2022<sup>17</sup>, est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. A noter que cette spécialité a obtenu l'AMM dans cette même indication le 21 juin 2022.

La spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) dispose d'une AMM conditionnelle, octroyée le 3 juin 2022, dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) ou en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique » mais n'a pas encore été évaluée par la CT à la date du présent avis. LUNSUMIO (mosunetuzumab) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

<sup>17</sup> HAS. Décision n° 2022.0125/DC/SEM du 14 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3333459/fr/decision-n-2022-0125/dc/sem-du-14-avril-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-yescarta](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333459/fr/decision-n-2022-0125/dc/sem-du-14-avril-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-yescarta)

## Conclusion

Dans le périmètre du remboursement sollicité par le laboratoire et dans l'indication de l'AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel) sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), disponible en accès précoce pré-AMM à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne de traitement, l'autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) et LUNSUMIO (mosunetuzumab).

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'était pas attendu de comparaison directe avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et LUNSUMIO (mosunetuzumab).

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

KYMRIA (tisagenlecleucel) a fait l'objet d'une procédure accélérée par la FDA (US Food & Drug Administration) sur la base de l'étude de phase II (ELARA), ayant donné lieu à une AMM aux Etats-Unis obtenue le 27 mai 2022 dans l'indication : « *Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of therapy.* »

*This indication is approved under accelerated approval based on response rate and duration of response [see Clinical Studies (14.3)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s). »*

Cette indication est conditionnée à la réalisation d'une étude de phase III chez des patients avec lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, randomisée versus un traitement laissé au choix de l'investigateur, dont l'objectif principal sera la survie sans progression. La fin de l'étude est prévue en 2028.

### → Prise en charge dans l'Union européenne

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

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Soumission à venir	Population restreinte à celle de l'étude ELARA
Allemagne	En cours d'évaluation	Population de l'AMM
Pays-Bas	Soumission à venir	Population restreinte à celle de l'étude ELARA
Belgique	Soumission à venir	Population restreinte à celle de l'étude ELARA
Espagne	En cours d'évaluation	Population restreinte à celle de l'étude ELARA
Italie	En cours d'évaluation	Population restreinte à celle de l'étude ELARA.

## 7. Analyse des données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des données issues de deux études de phase II, non comparative, en ouvert :

- **L'étude pivot ELARA<sup>18</sup>**, multicentrique, internationale, réalisée chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) autologues ou réfractaires à leur dernière ligne de traitement (patients non répondeurs ou en rechute ≤ 6 mois après la fin de leur deuxième ligne de traitement ou d'une ligne ultérieure) ou en rechute pendant un traitement d'entretien ou pendant les 6 mois suivant sa fin ;
- L'étude de support A2001J, monocentrique, conçue et réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis ayant inclus des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou folliculaire sans alternative curative. Cette étude a inclus 14 patients atteints d'un lymphome folliculaire.

Le laboratoire a également fourni le premier rapport de l'ATUc ainsi que des données issues d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ELARA et les données de la cohorte ReCORD, cohorte rétrospective et non interventionnelle.

### 7.1 Efficacité

#### 7.1.1 Étude ELARA

<b>Référence</b>	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03568461
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité du tisagenlecleucel chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaires après deux lignes ou plus de traitement ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase II, multicentrique, internationale, non comparative, en ouvert.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement : <ul style="list-style-type: none"><li>- 1<sup>ère</sup> visite du 1<sup>er</sup> patient : 12 novembre 2018,</li><li>- 1<sup>ère</sup> visite du dernier patient : 17 janvier 2020,</li></ul> Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 septembre 2020 (date de clôture de la base le 16 novembre 2020) Analyse complétée par trois autres analyses de suivi : <ul style="list-style-type: none"><li>- Une analyse en date du 29 mars 2021, correspondant à un suivi de 12 mois</li><li>- Une analyse en date du 3 août 2021, correspondant à un suivi de 16 mois,</li><li>- Une analyse en date du 29 mars 2022, correspondant à un suivi de 24 mois.</li></ul>

<sup>18</sup> Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et col. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022;28(2):325-332.

<b>Référence</b>	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	Étude conduite dans 32 centres, parmi lesquels 30 centres dans 12 pays (Australie (3 centres), Autriche (1), Belgique (1), Allemagne (3), Espagne (2), France (2), Royaume-Uni (2), Italie (2), Japon (3), Pays-Bas (1), Norvège (1), et Etats-Unis (9) ont inclus et traité au moins 1 patient (12 patients ont été traités par tisagenlecleucel dans les 2 centres français)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agés de 18 ans ou plus,</li> <li>– Lymphome folliculaire de grade 1, 2 ou 3A, histologiquement confirmé de façon centralisée par un comité de revue indépendant,</li> <li>– Présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réfractaire à un traitement de deuxième ligne ou plus incluant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant, ou en rechute pendant les 6 mois après la fin d'une deuxième ligne de traitement ou d'une ligne ultérieure,</li> <li>• En rechute pendant un traitement d'entretien (après au moins 2 lignes de traitement conformément au critère précédent) par anticorps anti-CD20 ou pendant les 6 mois suivant sa fin,</li> <li>• En rechute après une GCSH autologues.</li> </ul> </li> <li>– Lymphome folliculaire radiologiquement mesurable à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins une lésion ganglionnaire de plus de 20 mm dans son axe le plus long, quelle que soit la taille du petit axe, et/ou</li> <li>• lésions extra-ganglionnaires de plus de 10 mm dans le grand et le petit axe,</li> </ul> </li> <li>– Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1 à la visite de pré-sélection,</li> <li>– Constantes biologiques dans les limites suivantes, en l'absence de transfusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutrophiles <math>\geq 1\ 000/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• Lymphocytes <math>\geq 300/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• Lymphocytes CD3+ <math>\geq 150/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• Plaquettes <math>\geq 50\ 000/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• Hémoglobine <math>\geq 8\ \text{g/dL}</math>,</li> <li>• Créatinine sérique <math>\leq 1,5</math> x limite supérieure de la normale (LSN) ou débit de filtration glomérulaire estimée <math>\geq 60\ \text{mL/min/1,73m}^2</math>,</li> <li>• Aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase <math>\leq 5</math> x LSN,</li> <li>• Bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> x LSN (à l'exception des patients atteints d'un syndrome de Gilbert pour qui la bilirubine totale devait être <math>\leq 3</math> x LSN et la bilirubine conjuguée <math>\leq 1,5</math> x LSN),</li> </ul> </li> <li>– Fonction pulmonaire préservée définie par l'absence de dyspnée ou dyspnée légère (<math>\leq</math> Grade 1) et une saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls <math>&gt; 90\%</math>,</li> <li>– Produit de leucaphérèse de cellules non mobilisées reçu et accepté par le site de fabrication.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Preuve de transformation histologique,</li> <li>– Lymphome folliculaire de grade 3B,</li> </ul>

<b>Référence</b>	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de traitement par traitement anti-CD19, par thérapie génique, ou thérapie cellulaire T adoptive,</li> <li>– Antécédent de GCSH allogénique,</li> <li>– Atteinte active du système nerveux central par le lymphome,</li> <li>– Affection auto-immune ou inflammatoire active du système nerveux central (par exemple syndrome de Guillain-Barré, sclérose latérale amyotrophique),</li> <li>– Antécédent de traitement par un médicament en développement pendant les 30 jours ou 5 demi-vies précédant la sélection,</li> <li>– Antécédent d'infection par le virus de l'hépatite B ou C ou hépatite B ou C active,</li> <li>– Anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine,</li> <li>– Infection virale, bactérienne ou fongique, aiguë non contrôlée et menaçant le pronostic vital,</li> <li>– Anomalie cardiaque ou de la dépolarisation cardiaque,</li> <li>– Antécédent de cancer, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires ou squameux traités de manière adéquate, des carcinomes in situ du col de l'utérus ou du sein traités avec une intention curative et sans signe de rechute pendant au moins les 3 ans précédant l'inclusion ou de toute autre tumeur maligne primitive complètement réséquée et en rémission depuis au moins 3 ans avant l'inclusion.</li> </ul>

**Schéma de l'étude**

Le schéma de l'étude mono-bras, non comparative, est illustré ci-dessous.

1. Suivi de la tolérance à long terme dans un protocole dédié (CTL019A2205B), selon les recommandations des autorités de santé

**Figure 1. Schéma de l'étude ELARA**

Les patients étaient inclus dans l'étude après une phase de présélection et prélèvement des lymphocytes T par leukaphérèse.

**Phase de pré-traitement**

Après l'inclusion, les patients débutaient une phase de pré-traitement pendant laquelle les patients pouvaient recevoir, si nécessaire, un traitement d'attente (pour stabiliser la maladie) avant la mise en œuvre du traitement de l'étude. Deux à 6 jours avant l'administration du tisagenlecleucel, les patients devaient recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive (voir détail ci-après).

**Phase de traitement et de suivi**

Référence	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	<p>Les patients recevaient la perfusion de tisagenlecleucel le 1<sup>er</sup> jour de cette phase, puis débutaient le suivi d'efficacité et de tolérance du traitement à l'étude pour une durée de 60 mois.</p> <p>Les patients devaient compléter les examens radiologiques aux mois 3, 6, 9, 12, 18 et 24 après la perfusion de tisagenlecleucel, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude (définie par la date à laquelle tous les patients auront complété leur visite du mois 60 ou arrêté l'étude de façon prématurée). D'autres examens radiologiques devaient être réalisés à chaque suspicion de progression de la maladie ou de rechute ; ces examens n'étaient plus requis après progression de la maladie, rechute, instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux, décès, perte de vue ou retrait du consentement.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Entre l'inclusion et le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente dont le choix était laissé à la discrétion de l'investigateur (sous réserve de respecter les restrictions, telles que décrites par le protocole).</p> <p><b>Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)</b></p> <p>Une chimiothérapie lymphodéplétive devait être administrée environ une semaine avant la perfusion de tisagenlecleucel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> par voie intra-veineuse par jour pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup> par voie intra-veineuse par jour pendant 3 jours, en commençant avec la première dose de Fludarabine).</li> </ul> <p>Si le patient avait présenté antérieurement une cystite hémorragique de grade 4 avec le cyclophosphamide, ou démontré un état chimio-réfractaire à un protocole contenant du cyclophosphamide administré peu de temps avant la chimiothérapie lymphodéplétive, le schéma suivant devait être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bendamustine (90 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours).</li> </ul> <p>Cette chimiothérapie n'était pas requise chez les patients présentant une cytopénie (par exemple globules blancs <math>\leq 1\ 000</math> cellules/<math>\mu</math>L, lymphocytes <math>&lt; 200</math> cellules/<math>\mu</math>L).</p> <p><b>Perfusion de tisagenlecleucel</b></p> <p>Le tisagenlecleucel était perfusé 2 à 6 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive, en perfusion unique, à la dose recommandée de 0,6 à 6,0 x 10<sup>8</sup> lymphocytes T viables CAR-positifs. Le traitement par tisagenlecleucel pouvait être administré en ambulatoire selon la décision de l'investigateur.</p> <p><b>Traitements concomitants</b></p> <p>Les traitements par facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) devaient être évités dans la mesure où ils sont susceptibles d'aggraver un syndrome de relargage des cytokines. Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) de courte durée</p>

Référence	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	<p>d'action ne devaient pas être utilisés pendant des 72 heures suivant la perfusion de tisagenlecleucel et les G-CSF de longue durée d'action pendant les 10 jours suivant la perfusion de tisagenlecleucel.</p> <p>Les traitements par corticoïdes ne devaient pas être utilisés ni en prémédication, avant la perfusion, ni après la perfusion, sauf si le patient est sous un traitement corticoïdes substitutif ou en cas des situations menaçant le pronostic vital.</p> <p>Les patients présentant des signes et des symptômes de syndrome de relargage des cytokines devaient être pris en charge par des soins de support et du tocilizumab.</p>
Critère de jugement principal	<p><b>Pourcentage de réponse complète (RC)</b>, défini par le pourcentage de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète entre la perfusion de tisagenlecleucel et la progression de la maladie ou l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux selon l'événement survenant le premier. Les réponses étaient définies selon les critères de la classification de Lugano 2014<sup>19</sup> et évaluées de façon centralisée par <b>un comité de revue indépendant (CRI)</b>.</p> <p>Le critère principal était analysé en population d'analyse de l'efficacité.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><b>Critères de jugement secondaires (sans ajustement du risque alpha)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de réponse globale : pourcentage de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète ou une réponse partielle,</li> <li>– Durée de la réponse chez les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle : délai entre la date de la 1ère réponse documentée (complète ou partielle) et la date de la première progression ou du décès en raison du lymphome,</li> <li>– Survie sans progression : délai entre la date de la perfusion de tisagenlecleucel et la date d'observation de la 1ère progression ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause,</li> <li>– Survie globale : délai entre la date de la perfusion de tisagenlecleucel et la date du décès, quelle qu'en soit la cause,</li> <li>– Survie sans traitement ultérieur,</li> </ul>

<sup>19</sup> Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et col. 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.

Référence	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mesures rapportées par les patients : SF-36<sup>20</sup>, EQ-5D-3L<sup>21</sup> et FACT-Lym QoL<sup>22</sup>.</li> </ul>
Taille de l'échantillon	<p>L'hypothèse nulle du pourcentage de réponse complète repose sur le meilleur taux de réponse complète observé pendant une étude récente<sup>23</sup> réalisée chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement antérieures traités par idélalisib : 14%.</p> <p>Un échantillon de 90 patients traités par tisagenlecleucel a été calculé avec les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une hypothèse nulle d'un pourcentage de réponse complète <math>\leq 15\%</math>,</li> <li>– Un pourcentage de réponse complète de 30% après traitement par tisagenlecleucel,</li> <li>– Une puissance de 90% pour démontrer une supériorité,</li> <li>– Une analyse intermédiaire selon une méthode de Lan-DeMets et une fonction de consommation du risque alpha de O'Brien et Fleming,</li> <li>– Un seuil de signification unilatéral de 0,025.</li> </ul> <p>Selon ces hypothèses, un total de 21 patients présentant une réponse complète, soit 23,3%, devait permettre de conclure à la supériorité.</p> <p>Avec l'hypothèse que 20% des patients inclus ne recevraient pas la perfusion de tisagenlecleucel (en raison d'un échec de fabrication, d'une aggravation de l'état du patient, ...), l'échantillon a été porté à 113 patients afin de disposer de 90 patients pour l'analyse de l'efficacité.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><b>Analyse des résultats</b></p> <p><b>Critère de jugement principal</b> (évaluation centralisée par un comité de revue indépendant)</p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue avec protection de l'inflation du risque alpha par une méthode de Lan-DeMets et une fonction de consommation du risque alpha de O'Brien et Fleming.</p>

<sup>20</sup> Auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions validées dans 8 domaines d'état de santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions peuvent être regroupés en 2 principales composantes : la composante physique (Physical Component Score, PCS) et la composante mentale (Mental Component Score, MCS). Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé). Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. En population générale, le score moyen est de 50 (ET : 10).

<sup>21</sup> EQ-5D-3L évalue 5 items représentant 5 dimensions : la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'inconfort et l'anxiété et la dépression. La version à 3 niveaux (EQ-5D-3L) repose sur 3 modalités de réponses : la réponse se fait sur des échelles en 3 points (1 : pas de problème, 2 : problèmes modérés, 3 : problèmes sévères), et donne lieu à un « score », ou « un code résumé » sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondant aux 5 réponses. Cette évaluation est complétée par une échelle visuelle analogique (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur).

<sup>22</sup> FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) : Questionnaire de qualité de vie validé et spécifique pour les patients cancéreux avec un module (Lym) pour les patients atteints de lymphome. Le questionnaire principal (FACT-G) est composé de 27 items explorant 4 domaines (bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel). Le module additionnel Lym est composé de 15 items. Chaque item est noté sur une échelle de 5 points, de 0 (jamais) à 4 (beaucoup). Le score FACT-G varie de 0 à 108, le score du module Lym varie de 0 à 60, soit un score FACT-Lym total variant de 0 à 168. Un score faible témoigne de la pire qualité de vie et un score élevé d'une bonne qualité de vie.

<sup>23</sup> Salles G, Schuster SJ, de Vos S et col. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102(4):e156-e159.

Référence	<b>Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial<sup>18</sup>.</b>
	<p>Le pourcentage de réponse complète était exprimé avec son intervalle de confiance (IC) selon une méthode Clopper-Pearson exacte. Le critère principal devait être considéré comme atteint si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était &gt;15%.</p> <p>Des analyses en sous-groupes étaient également prévues.</p> <p><b>Critères de jugements secondaires</b></p> <p>Le pourcentage de réponse globale devait être analysé de la même façon que le critère principal.</p> <p>Une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les médianes de durée de la réponse, de survie sans progression et de la survie globale, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%.</p> <p><b>Analyses intermédiaires</b></p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue après qu'environ 50 des 90 patients attendus aient été traités par tisagenlecleucel et suivis pendant au moins 6 mois ou arrêtés l'étude de façon prématurée avant cette date.</p> <p>L'analyse principale était prévue après que les 90 patients attendus aient été traités par tisagenlecleucel et suivis pendant au moins 6 mois ou arrêtés l'étude de façon prématurée avant cette date.</p> <p>A la date de l'analyse intermédiaire, le nombre de patients attendus avaient été inclus et traités. Par conséquent l'étude n'a pas été arrêtée à cette date.</p> <p><b>Populations d'analyse</b></p> <p><b>Patients inclus</b> : tous les patients inclus dans l'étude (i.e. patients satisfaisant les critères de sélection et dont le produit de leucaphérèse a été reçu et accepté par le site de production).</p> <p><b>Population des patients traités</b> : tous les patients ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel.</p> <p><b>Population d'analyse de l'efficacité (EAS)</b> : patients ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel et dont la maladie était mesurable à l'inclusion.</p> <p><b>Population per protocole (PPS)</b> : patients de la population d'analyse de l'efficacité disposant d'un diagnostic de lymphome folliculaire complètement documenté à l'inclusion et ayant reçu la dose recommandée de tisagenlecleucel (i.e. une dose minimum de <math>0,6 \times 10^8</math> lymphocytes T viables CAR-positifs).</p>
Principaux amendements au protocole	<p>Le protocole a fait l'objet d'un amendement (version 1 du 24 novembre 2021) : allongement du suivi des patients jusqu'à 5 ans.</p>

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, 98 patients atteints de LF ont été inclus dans l'étude, un patient n'a pas reçu le traitement par tisagenlecleucel. Sur les 97 patients qui ont été perfusés, 73 patients étaient en cours de suivi dans l'étude et 25 patients avaient arrêté l'étude en raison de décès, de décision du patient ou de l'investigateur. Une sous-population, la population d'analyse de l'efficacité (EAS) utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal et correspondait à l'ensemble des patients pour qui la maladie était mesurable à l'inclusion (n=94 patients).

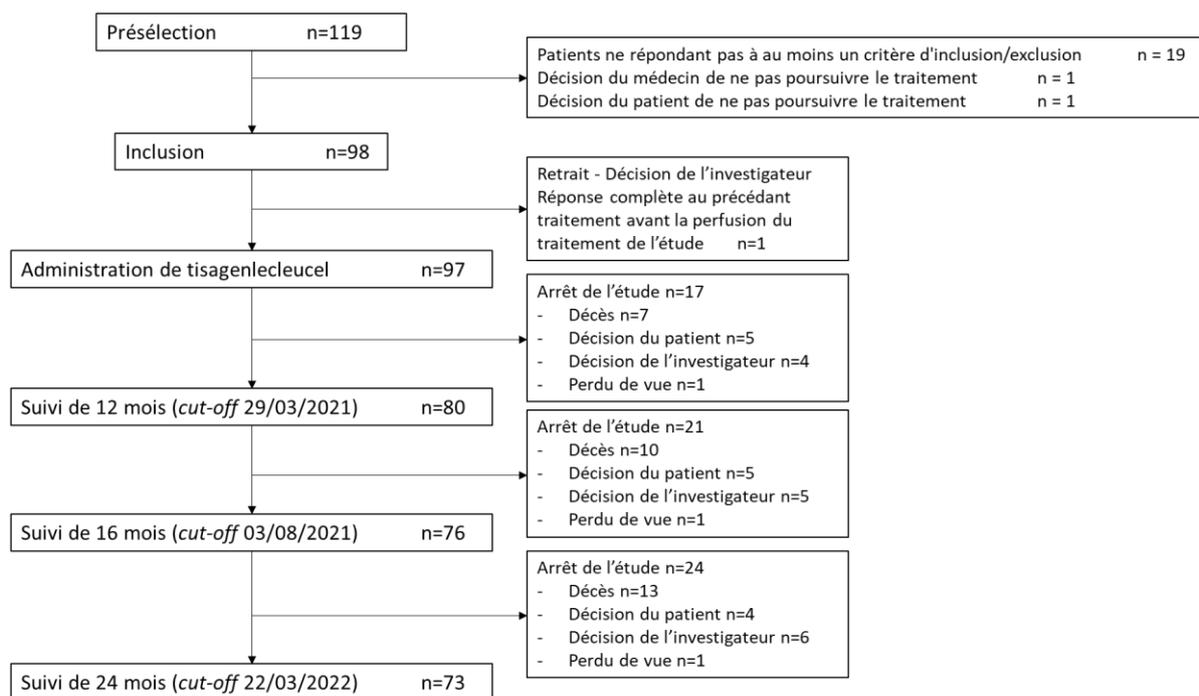


Figure 2. Effectifs des patients de l'étude ELARA

Une déviation du protocole a été observée chez 58 patients (59,2%). Elles étaient toutefois le plus souvent mineures et n'étaient pas de nature à entraîner une répercussion sur les résultats de l'étude.

Tableau 1. Effectifs des différentes populations d'analyse

	Population totale (N = 98)
Patients inclus	98 (100)
Patients traités par tisagenlecleucel	97 (99,0)
Population d'analyse de la sécurité	97 (99,0)
Population d'analyse de l'efficacité	94 (95,9)
Population per protocole	85 (86,7)

## → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Chez les 98 patients inclus, l'âge médian (min-max) a été de 57,5 ans (29-73 ans), 24,5 % (24/98) des patients étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 67,3 % (66/98) des patients étaient des hommes. La majorité avait un LF de stade III ou IV (85,7 % (84/98)) et un lymphome folliculaire de grade 1-2 (89,8 % (88/98)). Cinquante-neuf patients (60,2 %) avaient un score FLIPI 22 à haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI  $\geq 3$ ). Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 0 (57,1%) et 39,8 % de stade ECOG 1.

Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 4 (2 – 13) lignes de traitement antérieur, 24,5 % (24/98) des patients avaient reçu 2 lignes de traitements antérieurs et 75,5 % (74/98) des patients avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ELARA

	Patients inclus (N = 98)	Population d'analyse de l'efficacité (N = 94)
<b>Age, ans</b>		
Médiane	57,5	57,0
Min - Max	29 - 73	29 - 73
Catégories, n (%)		
18 à < 65 ans	74 (75,5)	70 (74,5)
65 à < 85 ans	24 (24,5)	24 (25,5)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Homme	66 (67,3)	64 (68,1)
<b>Indice de performance ECOG, n (%)</b>		
0	56 (57,1)	53 (56,4)
1	39 (39,8)	38 (40,4)
2	3 (3,1)	3 (3,2)
<b>Stade à l'inclusion dans l'étude, n (%)</b>		
I	3 (3,1)	2 (2,1)
II	11 (11,2)	11 (11,7)
III	26 (26,5)	25 (26,6)
IV	58 (59,2)	56 (59,6)
<b>Envahissement médullaire à l'inclusion, n (%)</b>	37 (37,8)	35 (37,2)
<b>Grade histologique à l'inclusion, n (%)</b>		
Grade 1 et 2	88 (89,8)	85 (90,4)
Grade 3A	10 (10,2)	9 (9,6)
<b>Atteintes extra-lymphatiques, n (%)</b>	30 (30,6)	30 (31,9)
<b>Facteurs pronostiques FLIPI à l'inclusion, n (%)</b>		
Faible (0 ou 1 facteur)	18 (18,4)	17 (18,1)
Intermédiaire (2 facteurs)	21 (21,4)	20 (21,3)
Elevé (3 à 5 facteurs)	59 (60,2)	57 (60,6)
<b>Lymphocytes à l'inclusion, 10<sup>9</sup>/L</b>		

n	97	94
Moyenne (ET)	2,4 (1,51)	2,4 (1,53)
Médiane	1,9	1,9
<b>Nombre de lignes de traitement anticancéreux antérieures</b>		
Médiane	4	4
Répartition, n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
<b>Patients réfractaires primaires ou ayant progressé pendant les 24 mois suivant le début d'une 1ère ligne de traitement comportant un anticorps monoclonal anti-CD20 (POD24)</b>	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Forte masse tumorale* à l'inclusion, n (%)</b>	63 (64,3)	62 (66,0)
<b>Intensité du traitement**</b>		
Moyenne (ET)	1,72 (1,165)	1,67 (1,140)
Médiane	1,40	1,37

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, ET, écart-type ; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

\* Forte masse tumorale : Au moins une masse tumorale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de diamètre > 7 cm, ou au moins 3 sites ganglionnaires, chacun de plus de 3 cm.

\*\* Intensité du traitement (dérivé du rapport) : Délai entre diagnostic initial et l'inclusion dans l'étude en années / nombre de lignes de traitement antérieures.

Tous les patients avaient été traités par anticorps monoclonal anti-CD20 et par agents alkylants et 21,4% des patients par inhibiteurs de la PI3K. Les traitements les plus fréquents étaient le rituximab (100 % des patients), le cyclophosphamide (94,9 %), la doxorubicine (89,8 %), la vincristine (68,4 %), la bendamustine (67,3 %), l'étoposide (54,1 %) et la prednisone (51,0 %).

Trente-six patients (soit 36,7 %) avaient reçu une autogreffe antérieurement, parmi lesquels 14 patients avaient rechuté pendant les 12 mois suivant la greffe.

Au total, 76 patients (77,6 %) étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement (comprenant 54 patients avaient présenté comme meilleure réponse une maladie stable ou une progression et 22 patients avaient rechuté pendant les 6 mois suivant la fin de leur dernière ligne de traitement).

**Tableau 3. Traitements antérieurs des patients de l'étude ELARA**

	<b>Patients inclus (N = 98)</b>	<b>Population d'analyse de l'efficacité (N = 94)</b>
<b>Anticorps monoclonal anti-CD20</b>	<b>98 (100)</b>	<b>94 (100)</b>
– Patients réfractaires à l'anticorps monoclonal anti-CD20	85 (86,7)	81 (86,2)
– Patients POD24	61 (62,2)	61 (64,9)
<b>Agents alkylants</b>	<b>98 (100)</b>	<b>94 (100)</b>
– Patients réfractaires à l'agent alkylant	70 (71,4)	68 (72,3)
<b>Inhibiteurs de la PI3K</b>	<b>21 (21,4)</b>	<b>19 (20,2)</b>

– Patients réfractaires à l'inhibiteur de la PI3K	14 (14,3)	14 (14,9)
Patients double réfractaires : anticorps monoclonal anti-CD20 et agent alkylant	67 (68,4)	65 (69,1)
Patients triple réfractaires : anticorps monoclonal anti-CD20, agent alkylant et inhibiteur de la PI3K	10 (10,2)	10 (10,6)
Patients triple réfractaires : anticorps monoclonal anti-CD20, agent alkylant et lénalidomide	17 (17,3)	16 (17,0)
Patients ayant eu une greffe de CSH autologues	36 (36,7)	35 (37,2)
– Patients en rechute ≤ 12 mois après l'autogreffe	15 (15,3)	15 (16,0)

#### Statut vis-à-vis de la dernière ligne reçue

– Patients réfractaires	76 (77,6)	74 (78,7)
• Meilleure réponse : maladie stable ou progression	54 (55,1)	54 (57,4)
• Rechute pendant les 6 mois suivant la fin du traitement	22 (22,4)	20 (21,3)
– Rechute plus de 6 mois après la fin du traitement	17 (17,3)	17 (18,1)
– Donnée manquante	5 (5,1)	3 (3,2)

Abréviations : GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques ; PI3K, phosphoinositide 3-kinase ; POD24, patients réfractaires primaires ou ayant progressé dans les 24 mois suivant le début d'une 1ère ligne de traitement comportant un anticorps monoclonal anti-CD20.

Sur les 97 patients perfusés, 44 patients (45,4 %) ont reçu une chimiothérapie d'attente avant la perfusion de tisagenlecleucel. Les traitements les plus fréquemment utilisés (chez ≥ 5 % des patients) étaient le rituximab (21,6 %), la dexaméthasone (11,3 %), la gemcitabine (10,3 %), l'oxaliplatine (7,2 %), la prednisolone (7,2 %), l'étoposide (6,2 %), le cyclophosphamide (5,2 %) et la vincristine (5,2 %). Chez 5 patients, seuls des corticostéroïdes ont été administrés comme traitement d'appoint. Deux patients ont reçu une radiothérapie de transition.

Tous les patients perfusés ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion de tisagenlecleucel. La majorité des patients (n = 92) ont reçu de la fludarabine + cyclophosphamide, et les 5 patients restants ont reçu de la bendamustine.

Le délai médian (min – max) entre l'inclusion et l'injection du tisagenlecleucel a été de 46 jours (23 – 127 jours).

#### → Critère de jugement principal : pourcentage de réponse complète évalué par un CRI – population d'efficacité (N=94)

Au cours de l'**analyse intermédiaire** (en date du 26 mai 2020), portant sur les 52 premiers patients traités par tisagenlecleucel et suivis pendant au moins 6 mois ou ayant arrêté l'étude de façon prématurée avant cette date, le pourcentage de réponse complète a été de 65,4 % (IC99,5% [45,1 ;82,4]) ; ce résultat statistiquement significatif permettait de rejeter l'hypothèse nulle (taux de réponse complète ≤ 15%) à un seuil de signification de 0,25 %.

**L'analyse principale** (en date du 28 septembre 2020), portant sur 94 patients (population EAS) suivis pendant au moins 6 mois ou ayant arrêté l'étude de façon prématurée avant cette date, a confirmé le résultat de l'analyse intermédiaire : **une réponse complète avait été observée chez 66,0 % (N=62/94) des patients (IC95% : [55,5 ;75,4])**.

D'autres analyses ont été menées avec un recul plus important, à savoir des analyses en date du 29 mars 2021, du 3 août 2021 et du 29 mars 2022. **Seule l'analyse exploratoire du 29 mars 2022, correspondant au plus long recul (24 mois), sera détaillée dans cet avis.**

A la date d'analyse du **29 mars 2022**, avec une durée médiane (min-max) de suivi de 28,9 mois (22,2 – 37,7 mois), le pourcentage de RC a été de 68,1 % (N=64/94) (IC95% : [57,7 ; 77,3]).

**Tableau 4. Meilleure réponse et pourcentage de réponse globale évaluée de façon centralisée par un CRI (population d'évaluation de l'efficacité) – 29 mars 2022**

	Population d'évaluation de l'efficacité (n=94)	IC95%
<b>Meilleure réponse, n (%)</b>		
– Réponse complète	64 (68,1)	[57,7 ; 77,3]
– Réponse partielle	17 (18,1)	
– Maladie stable	3 (3,2)	
– Maladie en progression	9 (9,6)	
– Non évaluable*	1 (1,1)	
<b>Pourcentage de réponse globale (réponse complète ou partielle)</b>	<b>81 (86,2)</b>	<b>[77,5 ; 92,4]</b>

\* 1 patient a reçu une dose de tisagenlecleucel inférieure à celle prévue, ce patient a reçu un nouveau traitement anticancéreux avant la fin du 3ème mois

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des ensembles d'analyse et des sous-groupes planifiés. **Le pourcentage de RC a été de 67,3 % (IC95% : [57,1 ; 76,5]) dans la population des patients inclus dans l'essai (N=98)**. Les analyses en sous-groupes ont montré des résultats cohérents ; le pourcentage de réponses complètes variait de 40,0 % à 84,8 %.

### → Critères de jugement secondaires sans ajustement de risque alpha, considérés comme exploratoires (N=94)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

#### Analyse du 29 mars 2022 (analyse de suivi à 24 mois) :

- Pourcentage de réponse globale : il a été de 86,2 % (IC95% : [77,5 ; 92,4]) selon le CRI.
- Durée de la réponse chez les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle : la durée médiane de maintien de la réponse globale n'était pas estimable. La probabilité de maintien de la réponse globale était estimée à 68,1% (IC95% [56,2 ; 77,4]) à 18 mois et à 66,4 % (IC95% [54,3 ; 76,0]) à 27 mois.
- Survie sans progression : la médiane de survie sans progression n'était pas estimable et la probabilité de survie sans progression à 24 mois était de 57,4 % (IC95% [46,2 ; 67,0]).
- Survie globale : la médiane de survie globale n'était pas estimable (IC95% [34,5 ; NE]). Il y a eu 13 décès, la probabilité de survie a été de 87,7 % (IC95% [78,3 ; 93,2]) à 24 mois et de 82,6 % (IC95% [70,2 ; 90,2]) à 30 mois.

**A noter que dans la population des patients inclus dans l'essai (n=98)**, le taux de réponse globale selon le CRI était de 85,7 % (84/98) (IC95% : [77,2 ; 92,0]). La durée médiane de SSP n'a pas été atteinte, il y a eu 39 événements (progression de la maladie ou décès) et la probabilité estimée d'une SSP a été de 59,0 % (IC95% : [48,1 ; 68,4]) au 24<sup>ème</sup> mois. La durée médiane de SG n'a pas été atteinte, il y a eu 13 décès et la probabilité estimée de survie a été de 90,9 % (IC95% : [82,7 ; 95,4]) au 24<sup>ème</sup> mois et de 86,3 % (IC95% : [76,3 ; 92,3]) au 30<sup>ème</sup> mois.

### 7.1.2 Étude A2001J<sup>24,25</sup>

L'étude A2001J est une étude de phase II, monocentrique, non comparative, en ouvert, réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis, chez des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou folliculaire sans alternative curative, présentant un pronostic sombre (survie estimée < 2 ans) et chez lesquels une réponse partielle ou une maladie stable avait été obtenue au cours du dernier traitement.

Les patients atteints de lymphome folliculaire devaient avoir présenté une progression mesurable de la maladie moins de 2 ans après une seconde ligne d'immuno-chimiothérapie (à l'exclusion des traitements par anticorps monoclonal en monothérapie). Les patients ont reçu le tisagenlecleucel entre le 11 mars 2014 et le 3 août 2016.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le pourcentage de réponse globale à 3 mois, défini par le pourcentage de patients obtenant une réponse complète ou une réponse partielle. La réponse était évaluée au TEP-SCAN selon les critères de l'International Working Group de 1999.

Les objectifs secondaires incluaient notamment la tolérance, la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale.

#### → Effectifs

Au total, 38 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 28 ont reçu le traitement par tisagenlecleucel à la dose médiane (min-max) de  $5,00 \times 10^8$  lymphocytes T viables CAR-positifs ( $1,79 \times 10^8 - 5,00 \times 10^8$ ). Parmi eux, **15 étaient atteints d'un lymphome folliculaire et 14 ont reçu le traitement.**

#### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 56 ans, également répartis entre les deux sexes. La majorité des patients étaient à un stade avancé de la maladie avec 86 % des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III ou IV. Un lymphome folliculaire doublement réfractaire était présent chez 57 % des patients. Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 5 (2 – 10) lignes de traitement antérieur et 4 patients avaient été traités par GCSH (autologues chez 3 patients et allogénique chez un patient). L'indice de performance ECOG médiant était de 0.

#### → Critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale à 3 mois

Onze des 14 patients présentaient une réponse complète ou une réponse partielle à 3 mois soit un taux de réponse globale de 79 % (IC95% [49 ;95]).

#### → Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires sont :

- Réponse complète : 10 des 14 patients (71 %, IC95% [42 ;92]), présentaient une réponse complète à 6 mois.
- Survie sans progression : après un suivi médian de 28,6 mois, la médiane de survie sans progression n'était pas estimable et 70 % des patients (IC95% [38 ;88]) n'avaient pas progressé ou décédé.

<sup>24</sup> Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et col. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017;377:2545-54.

<sup>25</sup> Chong EA, Ruella M, Schuster SJ. Five-years outcomes for refractory B-cell lymphomas with CAR T-cell therapy. N Engl J Med 2021;384:673-74.

- Durée de la réponse : après un suivi médian de 28,6 mois, chez les patients répondeurs (réponse partielle ou complète), la durée médiane de la réponse n'était pas estimable et chez 89 % (IC95% [43 ;98]) des patients la réponse était maintenue.
- Survie globale : après un suivi médian de 28,6 mois, la médiane de survie globale n'était pas estimable, 93 % de patients étaient encore en vie après un suivi médian de 28,6 mois.

Lors de l'analyse à plus long terme, après un suivi médian de 60,7 mois, 43 % des patients n'avaient pas progressé ; la médiane de survie sans progression était de 26,2 mois (IC95% [2,8 ; NE]). Chez les patients répondeurs, la durée médiane de la réponse n'était pas estimable (IC95% [9,5 ; NE]) et chez 60 % des patients (IC95% [25 ;83]) la réponse était maintenue.

### 7.1.3 Comparaison indirecte à la cohorte de l'étude ReCORD

En l'absence d'étude clinique comparative disponible actuellement dans le développement clinique de KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel), une comparaison indirecte préplanifiée a été réalisée entre les données de l'analyse de mars 2022 de l'étude de phase II ELARA et de la cohorte rétrospective et non-interventionnelle ReCORD de patients traités en Europe (dont la France) et aux Etats-Unis.

#### Etude ReCORD-FL

Une étude de cohorte, non interventionnelle, rétrospective a été réalisée afin de fournir des données concernant la prise en charge standard des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé, l'étude ReCORD-FL (A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma).

Les données recueillies proviennent de 10 centres (France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Canada et Etats-Unis<sup>26</sup>), parmi lesquels 7 centres avaient également participé à l'étude ELARA. Les données ont été recueillies jusqu'au 31 décembre 2020. Parmi les 187 patients de la cohorte ReCORD-FL, 78 patients (42 %) étaient des patients français.

A la date du 31 décembre 2020, un total de 201 patients de la base ReCORD-FL avait été sélectionnés, parmi lesquels 187 ayant reçu au moins 3 lignes de traitement satisfaisaient les critères de sélection.

#### Méthode et résultats de la comparaison indirecte

L'objectif de cette comparaison indirecte d'estimer l'efficacité relative du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuels en termes de pourcentage de réponse globale, de réponse complète, de survie globale, de survie sans traitement ultérieur et de survie sans progression.

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant un score de propension. Les estimations ponctuelles des scores de propension ont été basées sur une régression logistique ajustant les covariables sélectionnées. Le choix des covariables reposait sur une revue systématique de la littérature (RSL) dont les résultats ont été confrontés à des avis d'experts.

Le score de propension a permis de calculer des poids selon la méthode de standardized mortality ratio weighting (SMRW). Les 143 patients présentant des données complètes pour établir les scores de propension ont été retenus dans le cadre de la comparaison. Après application des scores de propension chez ces 143 patients, l'effectif de la cohorte ReCORD-FL correspondait à 99 patients (correspondant à la somme des poids appliqués). Les critères de jugement d'intérêt ont été le taux de

<sup>26</sup> France : Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, Allemagne : Klinikum der Universität München, Munich, Universitätsklinikum Köln-AöR, Cologne, Espagne : University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Royaume-Uni : King's College Hospital, London, Canada : Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Etats-Unis : University of Chicago, IL, University of Pennsylvania, PA, Mayo Clinic, MN et University of Iowa, IA

réponse complète, le taux de réponse globale, la survie globale, le délai jusqu'au nouveau traitement et la survie sans progression. A noter que dans l'essai ELARA, le taux de réponse complète (critère de jugement principal) a été évalué par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères de Lugano. Pour l'étude ReCORD, le taux de réponse complète a été défini comme la proportion de patients ayant une meilleure réponse globale de RC documentée par le médecin<sup>27</sup>. De plus, les événements pris en compte pour la SSP sont les progressions dans le groupe ELARA et l'instauration d'un traitement ultérieur pour le groupe ReCORD.

**Il convient de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte :**

- la différence entre la période d'analyse de ELARA [2018 – 2020] et ReCORD-FL [~2000 – 2020] ne permettant pas de garantir que les patients aient reçu une prise en charge identique et entraînant un risque de biais de mesure ;
- l'hétérogénéité de la mesure du critère de taux de réponse complète ainsi que du taux de réponse objective entre l'étude ELARA et l'étude ReCORD-FL ;
- l'absence des dates de progression pour de nombreux patients de l'étude ReCORD-FL rendant les résultats difficilement interprétables ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de biais de confusion résiduel, compte tenu :
  - des différences entre les variables identifiées comme facteurs prédictifs ou pronostiques par la RSL et les variables finalement retenues dans la pondération des scores de propension ;
  - de la non utilisation de facteurs pronostiques importants (notamment le score FLIPI et le pourcentage de patients réfractaires à leur précédente ligne de traitement) ; aucune stratégie analytique n'est en mesure de surmonter les facteurs de confusion résiduels si des variables importantes ne sont pas prises en compte dans la pondération par score de propension.

Bien que la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement satisfaisant et la comparabilité des caractéristiques des patients après pondération par score de propension est également satisfaisante, **compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ELARA dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires (SF-36, EQ-5D-3L et FACT-lym QoL). En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) sur la qualité de vie. **Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette analyse.**

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Étude ELARA

A la date d'analyse du 29 mars 2022, 99,0 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) et **81,4 % des patients ont eu un EI de grade  $\geq$  3.**

<sup>27</sup> Comme il s'agit d'une étude rétrospective, aucun critère prédéterminé (par exemple, Lugano) pour l'évaluation de la réponse n'a été imposé aux cliniciens. Il y avait un risque de biais de mesure puisque la réponse des patients inclus dans ELARA sont évalués selon la classification de Lugano 2014. La réponse des patients de la cohorte ReCORD ayant été traités avant 2014 n'a pu être évaluée avec cette classification. Une analyse de sensibilité comprenant uniquement les patients ReCORD dont la ligne de traitement est postérieure à 2014 a donc été considérée.

Les EI les plus fréquemment signalés, chez >20% des patients, ont été le syndrome de relargage des cytokines (49,5 %), la neutropénie (43,3 %), l'anémie (25,8 %), la diarrhée (25,8 %), les céphalées (23,7 %) et la diminution du nombre de globules blancs (22,7 %).

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 81,4 % des patients, les plus fréquents ont été des neutropénies (43,3 %), des diminutions du nombre de neutrophiles (17,5 %), des diminutions du nombre des globules blancs (17,5 %), des anémies (17,5 %), des neutropénies fébriles (14,4 %) et des thrombopénies (11,3 %).

Un EI grave a été observé chez 46,4 % des patients dont les plus fréquents ont été les syndromes de relargage des cytokines (19,6 %), les pneumonies (10,3 %) et les neutropénies fébriles (8,2 %).

Quatre patients (8,5 %) ont nécessité une admission en réanimation pour syndromes de relargage des cytokines avec une durée médiane (min – max) de 4 jours en réanimation (2 – 5 jours).

**Treize patients (13 %) sont décédés au cours de l'étude**, 7 décès sont survenus en raison de la progression du lymphome folliculaire. De plus, 5 patients sont décédés en raison d'un évènement indésirable (carcinome à cellules transitionnelles de la vessie, syndrome de libération de cytokines, carcinome épidermique métastatique, pneumonie, complication post-interventionnelle) et 1 patient est décédé à la suite d'une euthanasie (choisie en raison de l'aggravation des symptômes neurologiques progressifs due à une possible leucoencéphalopathie multifocale progressive).

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5. Evénements indésirables d'un intérêt particulier (population d'analyse de la sécurité, n=97)**

	Pendant la totalité du suivi (n=97)
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI d'un intérêt particulier	93 (95,9)
- Dont grade $\geq 3$	77 (79,4)
Syndrome de relargage des cytokines	48 (49,5)
- Dont grade $\geq 3$	1 (1,0)
Cytopénies	76 (78,4)
- Dont grade $\geq 3$	72 (74,2)
Infections	54 (55,7)
- Dont grade $\geq 3$	21 (21,6)
Déplétion prolongée en cellules B normales/ agammaglobulinémie	18 (18,6)
- Dont grade $\geq 3$	1 (1,0)
Evénement neurologique sévère	12 (12,4)
- Dont grade $\geq 3$	3 (3,1)
Syndrome de lyse tumorale	2 (2,1)
- Dont grade $\geq 3$	2 (2,1)

### 7.3.1.2 Étude A2001J

Les résultats de sécurité de cette étude non comparative de phase II, monocentrique, regroupent l'ensemble des patients inclus soit 28 patients (14 patients atteints de lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B et 14 patients atteints d'un lymphome folliculaire).

La majorité des patients (16 patients, 57 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines, qui était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2) dans la majorité des cas (11/16 patients, 68,8 %) et d'évolution favorable pour tous les patients. Un seul patient, a nécessité un traitement par tocilizumab.

Onze patients (39,3 %) ont présenté un EI neurologique, allant du trouble cognitif léger à une encéphalopathie de grade  $\geq 3$ . Tous les événements ont régressé et ont été résolus en 1 semaine, à l'exception d'un cas d'encéphalopathie ayant entraîné le décès d'un patient atteint de lymphome folliculaire. L'examen post-mortem indiquait la présence d'une gliose sévère diffuse, avec une perte neuronale étendue ainsi que de la substance blanche associée à une inflammation.

La publication des résultats à 5 ans ne fournit pas de données de sécurité en dehors de l'incidence des cancers secondaires observés chez 6 des 38 patients (16 %).

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

Le résumé des risques du PGR de KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) (version 4.2 du 7 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de relargage des cytokines</li> <li>- Infections</li> <li>- Événements neurologiques graves</li> <li>- Syndrome de lyse tumorale</li> <li>- Déplétion prolongée en cellules B normales/ agammaglobulinémie</li> <li>- Affections hématologiques incluant les cytopénies</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œdème cérébral</li> <li>- Génération de lentivirus compétents pour la réplication</li> <li>- Tumeur secondaire (incluant l'oligo-/mono-clonalité due au site d'insertion du vecteur)</li> <li>- Nouvelle occurrence ou exacerbation d'affection auto-immune</li> <li>- Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte</li> <li>- Transmission d'agents infectieux</li> <li>- Diminution de la viabilité des cellules due à une manipulation inappropriée du produit</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Utilisation chez les patients infectés par le VHB, le VHC et le VIH</li> <li>- Utilisation chez les patients avec un envahissement méningé actif</li> <li>- Tolérance à long terme,</li> <li>- Immunogénicité</li> </ul>

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Deux *Periodic safety update report* (PSUR) ont été soumis aux autorités européennes, couvrant respectivement les périodes du 13 août 2020 au 12 février 2021 et du 12 février 2021 au 12 août 2021.

Au 12 août 2021, l'exposition internationale cumulée post-commercialisation est estimée à 3 922 patients incluant 1 108 patients atteints de LAL B et 2 814 patients atteints de LDGCB. A noter que parmi ces patients, 1 420 ont été exposés à KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) en Europe.

Un total de 11 942 EI a été rapporté depuis la mise sur le marché de KIMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel), dont 11 133 graves et 809 EI non graves. Les EI les plus fréquemment rapportés (>5% du total des EI) étaient le syndrome de relargage des cytokines (11,14 %) et la fièvre (8,37 %).

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

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### Résumé du profil de sécurité

« L'évaluation de la sécurité a été réalisée sur un total de 291 patients (atteints de LAL à cellules B pédiatrique et du jeune adulte, de LDGCB et de LF) qui ont reçu Kymriah dans trois études cliniques pivots multicentriques.

[...]

LF

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été mis en évidence parmi les 97 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah dans une étude multicentrique internationale, à savoir l'étude clinique pivot en cours CCTL019E2202.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (>25%) étaient le syndrome de relargage des cytokines (50%), les infections (50%) et les céphalées (26%).

Les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient la diminution de l'hémoglobine (94%), la diminution des lymphocytes (92%), la diminution des globules blancs (91%), la diminution des neutrophiles (89%) et la diminution des plaquettes (89%).

Des effets indésirables de Grade 3 et 4 ont été décrits chez 75% des patients. Les effets indésirables non hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquents étaient les infections (16%).

Les anomalies biologiques hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquentes (>25%) étaient la diminution du taux de lymphocytes (87%), la diminution du taux de globules blancs (74%), la diminution du taux de neutrophiles (71%), la diminution du taux de plaquettes (26%) et la diminution de l'hémoglobine (25%).

Les effets indésirables de Grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (70%) en comparaison avec la période commençant 8 semaines après la perfusion (40%). »

#### Description des effets indésirables sélectionnés

« *Syndrome de relargage des cytokines*

Dans l'étude clinique en cours portant sur les enfants et les jeunes adultes présentant une LAL à cellules B (N=79), des syndromes de relargage des cytokines ont été rapportés chez 77% des patients (48% de Grade 3 ou 4). Deux décès sont survenus dans les 30 jours après la perfusion de tisagenlecleucel, dont un patient qui est décédé d'une progression de la leucémie dans le contexte d'un probable syndrome de relargage des cytokines et un patient qui a présenté une hémorragie intracrânienne fatale qui s'est développée au cours d'un syndrome de relargage des cytokines résolu, un syndrome du compartiment abdominal, une coagulopathie et une insuffisance rénale.

Dans l'étude clinique en cours portant sur le LDGCB (N=115), des syndromes de relargage des cytokines ont été décrits chez 57% des patients (23% de Grade 3 ou 4).

Dans l'étude clinique en cours portant sur le LF (N=97), des syndromes de relargage des cytokines ont été décrits chez 50% des patients. Aucun événement de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

Le syndrome de relargage des cytokines a été classé selon les critères de Penn dans les études réalisées dans la LAL à cellules B chez l'enfant et jeune adulte et dans le LDGCB, comme suit : Grade 1 : réactions légères, réactions nécessitant des traitements symptomatiques ; Grade 2 : réactions modérées, réactions nécessitant des thérapies par voie intraveineuse ; Grade 3 : réactions sévères, réactions nécessitant des doses faibles de vasopresseurs ou une supplémentation en oxygène ; Grade

4 : réactions potentiellement mortelles, celles nécessitant des vasopresseurs à fortes doses ou une intubation ; Grade 5 : le décès.

Le syndrome de relargage des cytokines a été classé selon les critères de Lee dans l'étude réalisée dans le LF, comme suit : Grade 1 : symptômes généraux légers nécessitant un traitement symptomatique ; Grade 2 : symptômes nécessitant une intervention modérée telle qu'une supplémentation en oxygène à faible débit ou des doses faibles de vasopresseurs ; Grade 3 : symptômes nécessitant une intervention agressive telle qu'une supplémentation en oxygène à haut débit et des vasopresseurs à fortes doses ; Grade 4 : symptômes potentiellement mortels nécessitant une intubation ; Grade 5 : le décès.

Pour la prise en charge clinique du syndrome de relargage des cytokines, se reporter à la rubrique 4.4 et au Tableau 1.

#### *Infections et neutropénie fébrile*

Chez les patients présentant une LAL à cellules B, des infections sévères (Grade 3 et supérieur), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, sont survenues chez 48% des patients après une perfusion de Kymriah. L'incidence globale (tous grades) était de 73% (non précisées 57%, virales 38%, bactériennes 27% et fongiques 15%) (voir rubrique 4.4). 43% des patients ont présenté une infection quel que soit le type dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Chez les patients présentant un LDGCB, des infections sévères (Grade 3 et supérieur), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, sont survenues chez 34% des patients. L'incidence globale (tous grades) était de 58% (non précisées 48%, bactériennes 15%, fongiques 11% et virales 11%) (voir rubrique 4.4). 37% des patients ont présenté une infection, quel que soit le type, dans les 8 semaines.

Chez les patients présentant un LF, des infections sévères (Grade 3 ou 4) sont survenues chez 16% des patients. L'incidence globale (tous grades) était de 50% (non précisées 36%, virales 17%, bactériennes 6% et fongiques 2%) (voir rubrique 4.4). 19% des patients ont présenté une infection, quel que soit le type, dans les 8 semaines.

Une neutropénie fébrile sévère (Grade 3 ou 4) a été observée chez 34% des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, chez 17% des patients atteints de LDGCB et chez 12% des patients atteints de LF. Se reporter à la rubrique 4.4 pour la prise en charge de la neutropénie fébrile avant et après la perfusion de Kymriah.

#### *Cytopénies prolongées*

Les cytopénies sont très fréquentes en fonction des chimiothérapies antérieures et du traitement par Kymriah.

Tous les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B ont présenté une cytopénie de Grade 3 ou 4 à un moment donné après la perfusion par Kymriah. Des cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 après la perfusion par Kymriah d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de globules blancs (57%), de neutrophiles (54%), de lymphocytes (44%) et de thrombocytes (42%) et une diminution de l'hémoglobine (13%).

Tous les adultes atteints de LDGCB ont présenté des cytopénies de Grade 3 et 4 à un moment donné après la perfusion de Kymriah. Des cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de thrombocytes (39%), de lymphocytes (29%), de neutrophiles (25%) et de globules blancs (21%) et une diminution de l'hémoglobine (14%).

Chez les adultes atteints de LF, 99% ont présenté des cytopénies de Grade 3 et 4 à tout moment après la perfusion de Kymriah. Les cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 après la perfusion de Kymriah d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de lymphocytes (23%), de

thrombocytes (17%), de neutrophiles (16%) et de globules blancs (13%) et une diminution de l'hémoglobine (3%).

#### *Effets indésirables neurologiques*

La majorité des événements neurotoxiques sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion et étaient transitoires.

Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire sont survenues chez 39% des patients (13% étaient de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Chez les patients atteints de LDGCB, des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire sont survenues chez 20% des patients (11% étaient de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Chez les patients atteints de LF, ces manifestations sont survenues chez 9% des patients (1% de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Parmi les événements neurotoxiques chez les patients atteints de LF, des cas de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) sont survenus chez 4% des patients (1% de Grade 3 ou 4), tous dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

#### *Hypogammaglobulinémie*

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 53% des patients traités par Kymriah pour une LAL r/r, 17% des patients avec un LDGCB r/r et 17% des patients avec un LF r/r.

Les femmes enceintes qui reçoivent Kymriah peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. Le taux d'immunoglobulines doit être évalué chez les nouveau-nés des mères traitées par Kymriah.

#### *Immunogénicité*

Dans les études cliniques, l'immunogénicité humorale de tisagenlecleucel a été déterminée en mesurant le taux d'anticorps anti-CAR19 murin (anti CAR19m) sérique avant et après administration. La majorité des patients étaient positifs pour les anticorps anti CAR19m avant administration chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL (B2202, 91,1%), chez les patients adultes atteints de LDGCB (C2201, 93,9%) et chez les patients adultes atteints de LF (E2202, 66,0%).

Les anticorps anti CAR19m induits par le traitement ont été retrouvés chez 40,5% des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL, chez 8,7% des patients adultes atteints de LDGCB et chez 28,7% des patients adultes atteints de LF. Les anticorps préexistants et induits par le traitement n'ont pas eu d'impact sur la réponse clinique, ni d'impact sur l'expansion et la persistance de tisagenlecleucel. Il n'y a aucune preuve que la présence d'anticorps anti-CAR19m induits par le traitement préexistant impacte la sécurité ou l'efficacité de Kymriah.

Des réponses d'immunogénicité des lymphocytes T n'ont été observées ni chez les enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, ni chez les patients adultes atteints de LDGCB r/r ou de LF. »

## **7.4 Données d'utilisation de l'ATU de cohorte**

L'ANSM a octroyé le 28 juin 2021 une ATU de cohorte pour KYMRIAH chez les patients atteints de lymphome folliculaire. A date du 18 mai 2022, 59 patients ont été inclus dans cette ATU de cohorte depuis sa prise en charge le 21 octobre 2021.

Sur la période du premier rapport d'étude (22 octobre 2021 au 15 mai 2022), une demande d'inclusion en ATUc a été soumise pour 58 patients, dont 57 demandes acceptées (1 patient a été identifié pendant la période mais inclus après la date limite de ce rapport). Parmi les 57 patients inclus, 38 patients ont été considérés comme traités et exposés.

**Les principales caractéristiques** des 57 patients inclus sont :

- Age médian (min – max) : 60,2 ans (34 – 79 ans) ;

- Sexe : 60% des patients étaient des hommes ;
- Patients en situation de rechute : 96,5 % avec 2 à 4 rechutes pour la majorité d'entre eux (86 %) ;
- Patients avec une maladie réfractaire aux traitements précédents : 74 % des patients, et 23 % des patients étaient en situation de maladie réfractaire primaire ;
- Nombre médian (min - max) de lignes de traitement antérieures : 3 (2 - 9) ;
- Score ECOG : score ECOG de 0 pour 54 % des patients ou score ECOG 1 pour 46 % des patients.

**En termes d'efficacité**, parmi les 38 patients exposés au traitement, les données étaient disponibles pour 13 patients.

Douze patients ont eu au moins une réponse hématologique (selon les critères de Lugano 2014) dans les 3 mois après l'injection de KYMRIA<sup>®</sup> :

- 8 réponses complètes (61,5 % ; [IC95% : 35,1 - 88,0 %]) et,
- 4 réponses partielles (30,8 % ; [IC95% : 5,7 - 55,9 %]).

Le dernier patient était en maladie stable. Aucun patient n'était en progression ou en rechute.

La première réponse a été observée après un délai médian (min – max) de 28,5 jours (25 – 65 jours) et la meilleure réponse après un délai médian (min – max) de 29,5 jours (27 – 88 jours).

Au troisième mois, la réponse a été évaluée pour 6 patients :

- Pourcentage de réponse objective : 66,67 % [IC95% : 28,95 – 100 %]
- Pourcentage de contrôle de la maladie : 83,33 % [IC95% : 53,51 – 100 %].

**En termes de tolérance**, un total de 13 cas, correspondant à 17 EI chez 13 patients (34,2 % des patients exposés) ont été signalés dont 16 EI considérés comme graves :

- Treize syndromes de relargages des cytokines,
- Une fièvre,
- Une syncope,
- Un dysfonctionnement du nœud sinusal.

Parmi les 17 EI, deux EIs inattendus ont été signalés : un dysfonctionnement du nœud sinusal et un trouble du système nerveux.

Aucun EI n'a conduit au décès.

## 7.5 Résumé & discussion

KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel)  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  cellules, dispersion pour perfusion a obtenu une extension de l'AMM le 29 avril 2022 dans l'indication « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. ».

Le laboratoire sollicite la prise en charge uniquement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Pour rappel, cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de

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

La demande repose sur deux études cliniques de phase II, **non comparatives**, en ouvert :

- L'étude **pivot ELARA**, multicentrique, internationale, réalisée chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) autologues ou réfractaires à leur dernière ligne de traitement (patients non répondeurs ou en rechute  $\leq 6$  mois après la fin de leur deuxième ligne de traitement ou d'une ligne ultérieure) ou en rechute pendant un traitement d'entretien ou pendant les 6 mois suivant sa fin ;
- L'étude **de support A2001J**, monocentrique, conçue et réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis ayant inclus des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou folliculaire sans alternative curative. Cette étude a inclus 14 patients atteints d'un lymphome folliculaire.

Le laboratoire a également fourni le premier rapport de l'ATUc ainsi que des données issues d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ELARA et les données de la cohorte ReCORD, cohorte rétrospective et non interventionnelle.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

#### Etude ELARA :

Pour être inclus les patients devaient avoir reçu une leukaphérèse qui devait être acceptée par le site de fabrication. Chez les 98 patients inclus, l'âge médian (min-max) a été de 57,5 ans (29-73 ans) et 67,3 % des patients étaient des hommes. La majorité avait un LF de stade III ou IV (85,7 %) et un lymphome folliculaire de grade 1-2 (89,8 %). Cinquante-neuf patients (60,2 %) avaient un score FLIPI à haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI  $\geq 3$ ). **Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 0 (57,1 %) et 39,8% de stade ECOG 1.** Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 4 (2 – 13) lignes de traitement antérieur, 24,5 % des patients avaient reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs et 75,5 % des patients avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus.

Dans l'étude ELARA, l'analyse de l'efficacité a été menée à travers une analyse intermédiaire, une analyse principale et trois analyses de suivi (après 12 mois, 16 mois et 24 mois de suivi).

**Lors de l'analyse principale** portant sur 94 patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (EAS) correspondant à l'ensemble patients ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel et dont la maladie était mesurable à l'inclusion et était utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal, **une réponse complète avait été observée chez 66,0 % (N=62/94) des patients (IC95% : [55,5 ;75,4]).**

**A la date d'analyse du 29 mars 2022 (analyse exploratoire)**, avec une durée médiane (min-max) de suivi de 28,9 mois (22,2 – 37,7 mois), le pourcentage de RC (critère de jugement principal) a été de 68,1 % (IC95% : [58,8 ; 78,3]).

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats des critères de jugement secondaires ont été considérés comme exploratoires :

- Pourcentage de réponse globale : 86,2 % (IC<sub>95%</sub> : [77,5 ; 92,4]) selon le CRI.
- Durée de la réponse chez les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle : la durée médiane de maintien de la réponse globale n'était pas estimable et la probabilité de maintien à 18 mois de la réponse globale était estimée à 68,1 % (IC95% [56,2 ; 77,4]).
- Survie sans progression : la médiane de survie sans progression n'était pas estimable et la probabilité de survie sans progression à 24 mois était de 57,4 % (IC95% [46,2 ; 67,0]).

- Survie globale : la médiane de survie globale n'était pas estimable (IC95% [34,5 ; NE]). Il y a eu 13 décès, la probabilité de survie a été de 87,7 % (IC95% [78,3 ; 93,2]) à 24 mois et de 82,6 % (IC95% [70,2 ; 90,2]) à 30 mois.

Des résultats similaires ont été observés dans la sous-populations de l'étude A2001J (N=14 patients) de patients atteints de LF.

Une comparaison indirecte préplanifiée a été réalisée entre les données de l'analyse de mars 2022 de l'étude de phase II ELARA et de la cohorte rétrospective et non-interventionnelle ReCORD de patients traités en Europe (dont la France) et aux Etats-Unis. L'étude ReCORD-FL (A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma) est une étude de cohorte, non interventionnelle, rétrospective a été réalisée afin de fournir des données concernant la prise en charge standard des patients atteints d'un lymphome folliculaire avancé.

Bien que la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement satisfaisant et la comparabilité des caractéristiques des patients après pondération par score de propension est également satisfaisante, **compte tenu des limites méthodologiques rencontrées, les résultats ne seront pas retenus, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

Par ailleurs, les données observées dans le rapport d'ATU (22 octobre 2021 au 15 mai 2022) suggèrent des résultats cohérents avec ceux issus de l'étude ELARA : 8 réponses complètes (62 %) et 4 réponses partielles (31 %). Néanmoins, les résultats étaient disponibles pour seulement 34 % (N=13/38) des patients exposés au traitement. Compte tenu du nombre important de données manquantes (soit 66 % des patients exposés au traitement) aucune conclusion ne peut être tirée.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ELARA mais compte tenu du caractère non comparatif de l'étude ELARA et du caractère exploratoire de ces données, aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

## → Tolérance

Dans l'étude ELARA, à la date d'analyse du 29 mars 2022, 99,0 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) et 81,4 % des patients ont eu au moins un EI de grade  $\geq 3$ . Un EI grave a été observé chez 46,4 % des patients.

Treize patients sont décédés au cours de l'étude, 7 sont survenus en raison de la progression du lymphome folliculaire.

Le profil de tolérance a été marqué par :

- le syndrome de relargage cytokinique (49,5 % dont 1,0 % de grades  $\geq 3$ ),
- des cytopénies (78,4 % dont 74,2 % de grades  $\geq 3$ ),
- des infections (55,7 % dont 21,6 % de grades  $\geq 3$ ),
- des déplétions prolongées en cellules B normales/ agammaglobulinémie (18,6 % dont 1,0 % de grade  $\geq 3$ )

Dans l'étude A2001J, 57 % des patients (16 patients sur les 28 inclus) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines, qui était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2) dans la majorité des cas (11/16 patients, 68,8 %) et d'évolution favorable pour tous les patients. Un EI neurologique, allant du trouble cognitif léger à une encéphalopathie de grade  $\geq 3$ , a été observé chez 39,3 % des patients.

Sur la période du premier rapport d'étude de l'ATU (22 octobre 2021 au 15 mai 2022), 13 cas graves, concernant 13 patients (34,2% des patients exposés) ont été rapportés. Pour ces 13 cas, un total de 17 EI (dont 16 EI graves) a été rapporté. L'évènement le plus fréquemment rapporté a été le syndrome

de relargage cytokinique (36,8% des patients exposés). Deux EI inattendus ont également été signalés : un dysfonctionnement du nœud sinusal et un trouble du système nerveux.

## → Discussion

Pour rappel, KYMRIA (tisagenlecleucel) a obtenu une extension de l'AMM le 29 avril 2022 dans le « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ». Le laboratoire avait sollicité l'extension de son AMM dans la même indication que celle dont le laboratoire sollicite le remboursement. Par rapport à l'indication enregistrée l'indication sollicitée ne prend pas en compte les patients en rechute plus tardive comme les patients qui rechutent plus de 6 mois après la fin d'une deuxième ligne de traitement ou d'une ligne ultérieure ou les patients qui rechutent plus de 6 mois après la fin d'un traitement d'entretien. Le CHMP a octroyé une AMM dans une indication simplifiée : traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'extension d'indication reposent principalement sur les résultats d'une **étude pivot de phase 2 non comparative (ELARA)**.

L'analyse principale portant sur 94 patients ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité a mis en évidence un taux de réponse complète de 66,0 % (N=62/94) (IC95% : [55,5 ;75,4]). L'analyse du 22 mars 2022 (analyse exploratoire avec le recul le plus important), avec un suivi médian de 28,9 mois, a suggéré des résultats similaires.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les patients inclus dans l'étude ELARA avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1). Par conséquent, l'extrapolation des résultats obtenus à des patients ayant un état général ECOG >1 ne peut pas être assurée ;
- le design non comparatif de l'étude ELARA et les limites méthodologiques de la comparaison indirecte fournie **ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de KYMRIA (tisagenlecleucel), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;**
- la nécessité d'un recul plus long que celui actuellement disponible (médiane de suivi de 28,9 mois à la date du 29 mars 2022), pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale,
- le nombre médian de traitements antérieurs chez les patients inclus dans l'étude ELARA a été de 4, et 75,5 % des patients avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures ou plus ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de la qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grade  $\geq 3$  signalés chez 81,4 % des patients, et une tolérance inconnue à long terme ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues d'une étude de phase 2 non comparative, l'impact supplémentaire de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KYMRIA (tisagenlecleucel) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié. Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur l'organisation des soins.

## 7.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### → Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Titre de l'étude	Disponibilité des données
<b>Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire</b>		
Etude demandée par la FDA	Cette indication est conditionnée par la FDA à la réalisation d'une étude de phase III chez des patients avec lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, randomisée versus un traitement laissé au choix de l'investigateur, dont l'objectif principal sera la survie sans progression.	Soumission du protocole : Décembre 2022 Fin de l'étude : mars 2028. Rapport clinique : septembre 2028.

#### → Études en vie réelle

Registre	
<b>DESCART</b>	France
<b>Registre CART EBMT</b>	Europe

### 7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Leucémie lymphocytaire aiguë</b>		
CCTL019B2001X	Étude de phase IIIb chez les patients pédiatriques/jeunes adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë récidivante/réfractaire	Juin 2020
CCTL019B2202 (ELIANA)	Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du tisagenlecleucel chez les patients pédiatriques atteints de LAL à cellules B récidivante et réfractaire	Décembre 2016
CCTL019B2208J	Essai pilote de deux cohortes sur le calendrier d'optimisation du tocilizumab pour la gestion du syndrome de relargage de cytokines (SRC) associé au CTL019 chez les patients pédiatriques atteints de LAL à cellules B exprimant le CD19	Décembre 2020
CCTL019B2302	Étude de phase IIIb évaluant la tolérance et l'efficacité du tisagenlecleucel hors spécification pour une mise sur le marché chez des patients qui correspondent à l'indication	Prévu 2023
CCTL019G2201J (CASSIOPEIA)	Étude de phase II évaluant le tisagenlecleucel en première ligne chez des patients pédiatriques et de jeunes adultes atteints de LAL-B à haut risque, MRD positifs à la fin du traitement de consolidation	Prévu 2024
19CT023	Étude de phase II évaluant les cellules T autologues dirigées par le récepteur d'antigène chimérique CD19 (CART19) pour les indications orphelines de la LAL-B pédiatrique	NA
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B</b>		
CCTL019C2201 (JULIET)	Étude de phase II évaluant l'efficacité et la sécurité du tisagenlecleucel chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)	Juin 2017
<b>Lymphome non hodgkinien</b>		
CCTL019C2202 (BIANCA)	Étude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité du tisagenlecleucel chez des patients pédiatriques atteints de LNH à cellules B matures, récidivants ou réfractaires	Juin 2022

CCTL019A2101J	Étude de phase IIa sur des cellules T autologues modifiées pour contenir des anti-CD19 attachés aux domaines de signalisation TCR et 4-1BB chez des patients atteints de lymphomes CD19+	Juin 2015
CCTL019H2301 (BE-LINDA)	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant le tisagenlecleucel versus traitement standard chez des patients adultes atteints de LNH agressif à cellules B récidivant ou réfractaire	Juin 2021
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B, en association</b>		
CCTL019J2101 (PORTIA)	Étude de phase Ib du tisagenlecleucel en association avec le pembrolizumab chez des patients atteints de DLBCL	Décembre 2021
CCTL019L12101C	Étude de phase Ib évaluant la tolérance du tisagenlecleucel en association avec l'ibrutinib chez des patients adultes atteints de DLBCL r/r.	Prévu 2022
<b>Toutes indications</b>		
CCTL019A2205B (PAVO)	Suivi à long terme de patients exposés à une thérapie par cellules CAR T à base de lentivirus	Premiers résultats : Juin 2019

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>5</sup>.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En **1<sup>ère</sup> ligne de traitement**, d'après les recommandations nationales<sup>8</sup> et internationales<sup>5</sup><sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>,<sup>9</sup> les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>10</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>11</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de **2<sup>ème</sup> ligne** est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dépend du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles **à partir de la deuxième ligne sont** :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)<sup>12,13,14</sup>
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>6</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>15</sup>.

A partir de la **4<sup>ème</sup> ligne**, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication, peut être proposée<sup>16</sup>.

## **Place de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la stratégie thérapeutique :**

### **→ Dans le périmètre du remboursement :**

**KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute (pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.**

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

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

**La Commission rappelle également que :**

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (81,4 % des patients de l'étude pivot ELARA) et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,**
- KYMRIA (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,**
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.**

### **→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

**Autres situations cliniques incluant les patients atteints du lymphome folliculaire en rechute au-delà des 6 mois qui suivent le traitement d'entretien.**

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute (pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

Dans les autres situations cliniques incluant les patients atteints du lymphome folliculaire en rechute après 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, KYMRIA (tisagenlecleucel) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, engageant le pronostic vital à court terme,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie non démontré),
- de l'absence d'élément permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie, considérant notamment l'hospitalisation systématique au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion et la nécessité pour les patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins, malgré l'avantage logistique conféré par la possibilité de congeler le produit d'aphérèse de KYMRIA (tisagenlecleucel) considérant la nécessité
  - d'habilitation des établissements selon des critères précis,
  - de coordination entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR-T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),

KYMRIA (tisagenlecleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYMRIA (tisagenlecleucel) est :**

- **important dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.**

- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### Dans le périmètre du remboursement

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un pourcentage de réponse complète de 68,1 % (IC95% : [58,8 ; 78,3]) avec une durée médiane de suivi de 28,9 mois, dans une situation engageant le pronostic vital,
- de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme,
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIA (tisagenlecleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Sans objet.

## 9.3 Population cible

### Dans le périmètre du remboursement

La population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients

en rechute et réfractaire, après au moins deux lignes ou plus d'un traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Selon les derniers chiffres de Santé Publique France publiés en 2019, l'incidence a été estimée à 3 066 nouveaux cas de LF en France en 2018<sup>2</sup> :

- Le diagnostic de lymphome folliculaire est posé à un stade I-II (localisé) selon la classification Ann Arbor dans 10 à 15% des cas<sup>28</sup>. Aussi, entre 2 606 à 2 759 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
- Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, qui représentent entre 20% à 30% des cas<sup>29</sup>, ne relèvent que d'une surveillance régulière. Par conséquent, un traitement serait donc instauré chaque année chez 1 824 à 2 208 patients ;
- En France, 80% des patients rechutent après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et sont susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne (avis d'expert), dont environ 5 à 10% des patients (avis d'expert) seraient en rechute/réfractaires dans les 6 mois<sup>29</sup>. Par conséquent, un traitement de deuxième ligne serait instauré chez 1 459 à 1 766 patients ;
- Selon avis d'experts, environ 50% des patients recevraient une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit entre 730 patients et 883 patients.

**Néanmoins, dans la mesure où le périmètre de remboursement n'intègre pas les patients atteints du lymphome folliculaire en rechute après 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien et que la décision de traitement se fait au cas par cas en tenant compte de plusieurs déterminants (notamment l'état général, les facteurs de comorbidités, l'évolutivité de la maladie et le délai de production), l'effectif relevant réellement de KYMRIA H pourrait être plus faible que 730 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision.**

Par ailleurs, une étude a été réalisée sur la base de données PMSI (étude FLY-T)<sup>30</sup> afin de décrire les caractéristiques des patients atteints d'un lymphome folliculaire débutant une nouvelle séquence thérapeutique en 2018. L'étude a identifiée :

- Les patients en troisième ligne ou plus (avec une analyse en sous-groupes selon le délai de la rechute antérieure).
- Les patients en troisième ligne ou plus, correspondant à la population de l'étude pivot ELARA.

Au total, sur les 589 patients identifiés débutant une troisième ligne ou plus en 2018, 438 (74%) patients avaient rechuté dans les 6 mois suivant la ligne précédente ou avaient bénéficié d'une greffe de CSH à la ligne précédente.

**La population cible de KYMRIA H dans cette indication est estimée au maximum à 730 nouveaux patients par an.**

### **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement**

Sans objet.

<sup>28</sup> Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

<sup>29</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID en date du 23 septembre 2020

<sup>30</sup> Données fournies par le laboratoire

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

### → 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 et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :

- à être destinataire des résultats de l'étude de phase III randomisée,
- la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à KYMRIA (tisagenlecleucel) sur l'ensemble des malades de ELARA,
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le lymphome folliculaire, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

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 ...).

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes <10%.

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 KYMRIA (tisagenlecleucel).

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 CAR-T et aux risques encourus par le patient.

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 2 juin 2022. Date d'examen : 12 octobre 2022. Date d'adoption : 19 octobre 2022. Date de l'audition du laboratoire : 7 décembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>KYMRIAH 1,2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion</b> – 1 ou plusieurs poches (CIP : 34009 550 578 1 9)
<b>Demandeur</b>	NOVARTIS PHARMA SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22 août 2018 Date des rectificatifs et teneur : – 29 avril 2022 : Extension d'indication de KYMRIAH dans le traitement des Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	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.
<b>Code ATC</b>	L01XX71

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