

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brexucabtagene autoleucel (cellules auto-
logues CD3+ transduites anti-CD19)

**TECARTUS 0,4 – 2 × 10⁸
cellules,**

dispersion pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

- Leucémie aiguë lymphoblastique B
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures »

Service médical rendu
(SMR)

IMPORTANT dans le traitement des patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures.

INSUFFISANT dans les autres situations de l'AMM.

Intérêt de santé publique
(ISP)

Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service
médical rendu (ASMR)

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique actuelle dans le périmètre restreint du traitement des patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures.

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase I/II non comparative, avec un taux de rémission globale de 54,9% IC_{95%} [43 ; 67]), dont 43,7% rémissions complètes dans la population ITT, dans une situation engageant le pronostic vital,
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes. Par ailleurs, un nombre non négligeable (n=10) de patients ont été greffés après le traitement par CAR T dans les données de suivi,

	– 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, – et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement, la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle. Sans objet dans les autres situations de l'AMM.
Population cible	La population cible est estimée à maximum 60 patients.
Place dans la stratégie thérapeutique	TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est une nouvelle option thérapeutique chez les patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures.
Recommandations particulières	L'utilisation de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) 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.
Demande de données complémentaires	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 demande à être destinataire : – des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM (données de suivi de l'étude ZUMA-3, et résultats de l'étude prospective observationnelle basée sur les données du registre EBMT) ; – des données issues du recueil exhaustif des patients éligibles à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), 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. La Commission réévaluera TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis. 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 TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

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.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données cliniques	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude de phase I/II ZUMA-3	10
3.2.2	Comparaisons indirectes	15
3.3	Profil de tolérance	16
3.3.1	Données issues de l'étude ZUMA-3	16
3.3.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	16
3.3.3	Données issues du RCP	17
3.4	Données d'utilisation	17
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	17
3.6	Programme d'études	18
3.6.1	Dans d'autres indications	18
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents	20
5.3	Service Médical Rendu	20
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5	Population cible	22
5.6	Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Février 2023

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication				
Demandeur	GILEAD SCIENCES				
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)				
DCI Présentation concernée*	brexucabtagene autoleucel TECARTUS 0,4 - 2×10^8 cellules, dispersion pour perfusion – 1 poche de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle comprenant un tube d'alimentation flexible scellé et deux dispositifs de perfusion, contenant environ 68 mL de dispersion cellulaire (CIP : 34009 550 772 0 6)				
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM « Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute ».				
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/09/2022 Engagement du laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle : <table> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les données de suivi de l'étude ZUMA-3</td><td>31 octobre 2024</td></tr> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les résultats d'une étude prospective, observationnelle issues d'un registre selon un protocole approuvé (registre EBMT).</td><td>31 décembre 2027</td></tr> </table> Plan de gestion des risques (PGR).	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les données de suivi de l'étude ZUMA-3	31 octobre 2024	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les résultats d'une étude prospective, observationnelle issues d'un registre selon un protocole approuvé (registre EBMT).	31 décembre 2027
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les données de suivi de l'étude ZUMA-3	31 octobre 2024				
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les résultats d'une étude prospective, observationnelle issues d'un registre selon un protocole approuvé (registre EBMT).	31 décembre 2027				
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament de Thérapie Innovante (MTI) Médicament en réserve hospitalière (RH) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé autorisé à l'administration de médicaments à base de cellules CAR T. Statuts particuliers Médicament orphelin dans le lymphome à cellules du manteau (13/11/2019) et dans la leucémie aiguë lymphoblastique (19/10/2020) ATU nominative depuis le 6 décembre 2019, accès compassionnel depuis le 1er juillet 2021.				
Posologie dans l'indication évaluée	Une dose unique de TECARTUS contient 1×10^6 cellules viables positives pour le CAR T viables CAR-positives par kg de poids corporel avec un maximum de 1×10^8 cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg dans une poche de perfusion contenant environ 68 mL de dispersion. Il est recommandé de perfuser TECARTUS 2 à 14 jours après avoir terminé la				

	chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19. Il s'agit plus précisément d'une immunothérapie anticancéreuse constituée de cellules T autologues (prélevées chez le patient lui-même par leucaphérèse) et génétiquement modifiées <i>ex vivo</i> par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR), comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta, dirigé contre l'antigène CD19. Il ne s'agit pas du premier représentant de sa classe pharmacothérapeutique.
Mécanisme d'action	La liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 active la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, à la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à la destruction des cellules cibles exprimant le CD19.
Information au niveau international*	L'évaluation de la prise en charge est en cours dans les autres pays européens. Pour les Etats-Unis : le libellé est plus large que l'indication validée par l'AMM centralisée « <i>Treatment of adult patients (18 years and older) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i> ».
Rappel des autres indications AMM	Pour rappel, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est également indiqué dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de validation administrative** : 1er décembre 2022. – Date d'examen : 14 décembre 2022. – Date d'adoption : 4 janvier 2023. – Date d'audition du laboratoire : 15 février 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : non

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

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant entre 75 et 85% des cas chez l'adulte.

Le pronostic de la LAL-B est très hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple l'âge, les caractéristiques

immunophénotypiques et cytogénétiques/moléculaires défavorables) ou la réponse au traitement dont la présence d'une maladie résiduelle positive (MRD+, correspond à la persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission). La présence de la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique t(9 ;22) (chromosome Philadelphie Phi) observée dans 15 à 35% des cas des LAL est un facteur de mauvais pronostic^{1,2}.

Épidémiologie

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans, les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans.

Les leucémies et lymphomes lymphoblastiques à cellules précurseurs (B, T ou sans autre indication) représentent moins de 5 % de l'ensemble des hémopathies lymphoïdes. D'après Santé Publique France (SPF)³, en 2018, le nombre de nouveaux cas en France s'élevait à 900 dont 396 âgés de 25 ans et plus.

Selon les études^{4,5,6} environ 40% des patients adultes atteints d'une LAL rechuteront après une première ligne de traitement.

Retentissement clinique, évolution de la maladie et impact sur la qualité de vie

La présentation clinique de la LAL est par ailleurs non spécifique : elle peut se traduire notamment par de la fatigue, de la fièvre ou des sueurs nocturnes, une perte de poids, des adénopathies, des douleurs musculaires ou des infections.

L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes par blastes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement de la LAL-B, l'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission complète (« traitement d'induction », correspondant à la disparition des blastes dans la moelle osseuse (proportion de blastes ≤ 5%). Le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur⁸ :

- ➔ une polychimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation ;
- ➔ une prévention des atteintes neuroméningées par chimiothérapie intrathécale et irradiation encéphalique ;
- ➔ une chimiothérapie d'entretien ambulatoire pendant environ 2 ans ;

¹ Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013; 98:1702-10.

² Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-14.

³ SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Volume 2 - Hémopathies malignes. Juillet 2019.

⁴ Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589-96.

⁵ Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21:1907-14.

⁶ Huguet F, Chevret S, Leguay T et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial

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

⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia. V1.2022. Avril 2022

- pour certains patients, une allogreffe de cellules souches (GCSH), seul traitement curatif à ce jour.

Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (LAL Phi+) ou d'un transcrit de fusion BCR-ABL doit être connue car elle oriente précocement la prise en charge qui se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), associé à la chimiothérapie⁸.

La prise en charge des rechutes de LAL-B et des formes réfractaires est difficile à standardiser car elle dépend de chaque situation. Elle est notamment orientée par la présence ou non du chromosome de Philadelphie. D'après les recommandations américaines (NCCN 2022)⁸ :

- **Dans la LAL-B Phi- en rechute ou réfractaire** : la base du traitement peut être préférentiellement le blinatumomab (BLINCYTO) ou l'inotuzumab ozogamicine (BESPONSA). Les autres alternatives thérapeutiques sont, chez les patients âgés de 26 ans et plus, une chimiothérapie (identique au protocole d'induction si le diagnostic initial a été réalisé il y a au moins 3 ans) ou l'inclusion dans un essai clinique ;
- **Dans la LAL-B Phi + en rechute ou réfractaire** : le traitement peut être une chimiothérapie associée à un ITK et des corticostéroïdes, ou le blinatumomab (BLINCYTO) ou l'inotuzumab ozogamicine (BESPONSA) associé ou non à un ITK, ou l'inclusion dans un essai clinique. **En France, ces deux immunothérapies ne sont pas prises en charge en cas de Phi +.**

Dans les deux situations, Phi – ou Phi +, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est recommandée en cas de deuxième rémission en tant que traitement consolidant si le patient n'a pas reçu de GCSH préalablement.

Il est à noter que le **blinatumomab (BLINCYTO)** a reçu un SMR important et une ASMR IV par la Commission dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome **Philadelphie négatif** en rechute ou réfractaire⁹ et que « sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue ». Le laboratoire n'a pas sollicité de remboursement dans le périmètre « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1% »¹⁰.

Concernant l'**inotuzumab ozogamicine (BESPONSA)**, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR V « uniquement dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'**expression positive du CD22** en rechute ou réfractaire, avec chromosome **Philadelphie négatif** (Phi-) »¹¹.

→ Traitements médicamenteux

L'AMM de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) regroupe les LAL-B en rechute ou réfractaires avec ou sans chromosome de Philadelphie (Phi) : les LAL-B Phi négatif (Phi -) et les LAL-B Phi positif (Phi +).

⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant BLINCYTO (blinatumomab). 27/02/2019 (réévaluation ASMR)

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant BLINCYTO (blinatumomab). 15/04/2020 (extension d'indication)

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). 21/09/2022 (réévaluation)

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
LAL-B – Phi négatif – Immunothérapie				
BLINCYTO (blinatumomab) Amgen	« Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. »	25/10/2017	Important	ASMR IV par rapport aux protocoles de chimiothérapie
BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) Pfizer	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).	07/02/2018 21/09/2022	Important Uniquement dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-)	ASMR V par rapport à la chimiothérapie
LAL-B Phi positif – Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)				
SPRYCEL (dasatinib) Bristol-Myers Squibb	Chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Phi+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.	14/03/2007 17/10/2018	Important	ASMR de niveau I (majeure) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.
ICLUSIG (ponatinib) Ariad	Chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Phi+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.	21/01/2015	Important	En l'absence de la mutation T315I, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Phi+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié. En présence de la mutation T315I, ASMR III chez les patients ayant une LAL Phi+.

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe allogénique de cellules souches (GCSH) est actuellement le seul traitement curatif chez les patients éligibles.

Il est à noter que 39% des patients de l'étude ZUMA-3 avaient précédemment reçu une greffe allogénique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans les LAL-B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement antérieures.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) repose sur :

- ➔ Une étude de phase I/II (ZUMA-3), non comparative, multicentrique ;
- ➔ Deux comparaisons indirectes réalisées sur la base des données individuelles de l'étude ZUMA-3 avec respectivement :
 - des données agrégées issues d'une revue systématique de la littérature (ajustement par appariement *Matching-Adjusted Indirect Comparisons* [MAIC]),
 - des données issues d'une cohorte historique de patients → étude de cohorte non interventionnelle SCHOLAR-3.

Le laboratoire a également fourni les données issues du registre DESCAR-T et qui concernent 35 patients adultes atteints de LAL-B ayant reçu une aphérèse en vue d'un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) à mai 2022. Le traitement était disponible au travers des ATU nominatives puis des accès compassionnels.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase I/II ZUMA-3

3.2.1.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le taux de rémission globale chez des patients atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl).

La phase II a démarré le 01 octobre 2018, et l'extraction des données pour l'analyse principale a été réalisée le 09 septembre 2020. Le suivi médian théorique (calculé entre l'injection de brexucabtagene autoleucl et le 09/09/2020) était de 16,4 mois (min-max : 10,3 - 22,1). Le laboratoire a également fourni les données de suivi avec un gel des données au 23 juillet 2022.

Cette étude a inclus des patients majeurs (≥ 18 ans), atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute :

- maladie **réfractaire primaire**,
- ou **rechute après une première rémission** ≤ 12 mois,
- ou en **rechute/réfractaire après au moins 2 lignes de traitements systémique**,
- ou en **rechute/réfractaire après une greffe allogénique** réalisée au moins 100 jours avant la sélection dans l'étude.

Les patients ayant une LAL-B Phi+ ne pouvaient être inclus dans l'étude qu'en cas **d'intolérance aux ITK ou réfractaires/en rechute après au moins 2 ITK différents**.

L'inclusion des patients démarrait à l'étape de la leucaphérèse. Une prophylaxie neuro-méningée ainsi qu'une chimiothérapie d'attente ou une « thérapie de bridging » étaient administrés en attendant la production du brexucabtagene autoleucel. Une chimiothérapie lymphodéplétive était réalisée avant l'administration du traitement. Une deuxième injection de brexucabtagene autoleucel était envisagée en cas de progression survenant 3 mois après l'injection initiale.

Traitements reçus

Les patients recevaient brexucabtagene autoleucel en perfusion unique à la dose cible de 1×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg. En cas de LAL-B Ph+, tous les ITK devaient être arrêtés au moins une semaine avant la perfusion ; un ITK pouvait être repris 2 mois après la perfusion du traitement en cas de réponse complète.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le taux de rémission globale défini comme la proportion de patients ayant une rémission complète (RC¹²) ou une rémission complète avec récupération hématologique sanguine incomplète (RCi)¹³. Il a été évalué de manière centralisée par un comité de revue indépendant (CRI), à la date de l'analyse principale soit le 09/09/2020.

Le critère de jugement secondaire a été le taux de MRD négative (MRD - ; maladie résiduelle minime négative)¹⁴ évalué également de façon centralisée. Ce critère était analysé seulement si le seuil de significativité était atteint pour le taux de rémission globale (critère de jugement principal) obtenu dans l'étude ZUMA-3 comparativement avec les taux de résultats théoriques de cohortes historiques fixés à 40 %. Le taux de MRD négative obtenue dans l'étude ZUMA-3 était comparé aux taux historiques fixés à 30 %.

La population d'analyse était la population en intention de traiter modifiée (ITTm), composée des patients inclus ayant reçu le traitement par brexucabtagene autoleucel. La taille de l'échantillon (50 patients) a été calculée à partir de l'hypothèse d'un taux de rémission globale de 65 % sous brexucabtagene autoleucel et un taux contrôle historique de 40 % (puissance de 93 %, risque alpha unilatéral de 0,025).

Les autres critères tels que la durée de la rémission, la survie sans rechute et la survie globale seront décrits succinctement à titre informatif (exploratoires).

Dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative, les résultats de qualité de vie ne seront pas décrits dans cet avis.

3.2.1.2 Résultats d'efficacité (dont la qualité de vie)

Population de l'étude

Au total, 71 patients adultes ont été inclus (population ITT), dont 58 (81,7 %) avaient plus de 26 ans (périmètre de l'AMM). Il est à noter que 122 patients ont participé à la phase de sélection.

La population d'analyse (ITTm) était composée de 55 patients (dont 43 avaient 26 ans ou plus).

¹² La RC est définie par un pourcentage de blastes médullaires $\leq 5\%$ ET un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $> 103/\mu\text{L}$ et des plaquettes $> 105/\mu\text{L}$ ET une absence de maladie extra-médullaire neuro-méningée (SNC-1) ET une maladie extra-médullaire non neuro-méningée avec Réponse Complète

¹³ La RCi est définie par tous les critères de la RC à l'exception d'une neutropénie résiduelle $\leq 103/\mu\text{L}$ ($1000/\mu\text{L}$).

¹⁴ La maladie résiduelle minime est évaluée par cytométrie de flux. Elle est considérée comme négative lorsque le taux de blastes médullaires est inférieur à 10^{-4} . Les patients étaient considérés comme ayant une MRD- globale s'ils avaient une MRD- à n'importe quelle visite post-injection (28 jours, 8 semaines ou 3 mois).

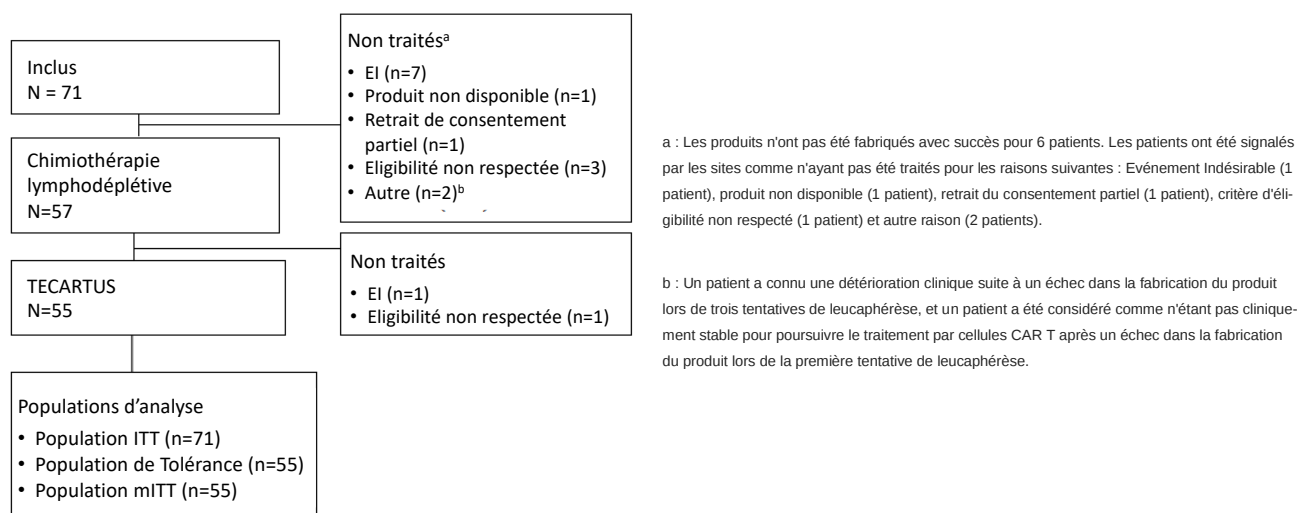


Figure 1 : diagramme de flux des patients de l'étude ZUMA-3 (phase II)

Dans la population incluse, l'âge moyen des patients était de 44,3 ans (19-84) et un peu plus de la moitié était des hommes (58%). Concernant la maladie, 19 patients avaient une LAL-B Phi+ (27 %), et près de 85% des patients avaient reçu préalablement 2 lignes de traitement ou plus ; 33 patients (46%) avaient reçu un traitement par blinatumomab et 18% comme dernier traitement, et environ 20% (n=16) un traitement par inotuzumab. La greffe allogénique antérieure a concerné 28 patients (39%).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude ZUMA-3 (population ITT)

	Population ITT (N=71)
Age, ans (n=55)	
Moyenne (ET)	44,3 (16,2)
Médiane (Min ; Max)	44,0 (19 ; 84)
<65, n (%)	60 (85)
≥65, n (%)	11 (15)
Sexe, n (%)	
Masculin	41 (58)
Chromosome Philadelphie t(9;22)	
Oui, n (%)	19 (27)
Traitements antérieurs, n (%)	
Traitement antérieur par blinatumomab, n (%)	33 (46)
Blinatumomab comme dernier traitement antérieur, n (%)	13 (18)
Traitement antérieur par inotuzumab, n (%)	16 (23)
Greffe allogénique antérieure, n (%)	28 (39)
Greffe autologue antérieure, n (%)	3 (4)
Nombre de lignes antérieures de traitement, n (%)	
1	11 (15)
2	25 (35)

3	19 (27)
4+	16 (23)
Médiane (Min ; Max)	2,0 (1,8)
Statut de la maladie	
Réfractaire primaire, n (%)	21 (30)
Réfractaire ou en rechute après 2 lignes de traitement ou +, n (%)	54 (76)
Maladie réfractaire ou en rechute après greffe allogénique, n (%)	29 (41)
Première rechute après une rémission ≤12 mois, n (%)	20 (28)
Réponse au dernier traitement antérieur, n (%)	
Rémission complète (RC)	21 (30)
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	1 (1)
Rémission partielle (RP)	2 (3)
Non réponse	23 (32)
Maladie progressive	14 (20)
Non évalué	10 (14)
Blastes dans la moelle osseuse à l'inclusion*, %	(n=70)
Moyenne (ET)	58,9 (32,5)
Médiane (Min ; Max)	66,5 (0, 98)
Blastes dans la moelle osseuse après la thérapie de bridging, %	(n=48)
Moyenne (ET)	54,7 (32,8)
Médiane (Min ; Max)	62,5 (0, 98)
Maladie extramédullaire à la sélection, n (%)	
Oui	8 (11)

Résultats

Au 09 septembre 2020, dans la population ITTm (n=55), le taux de rémission globale (critère de jugement principal) évalué par le CRI a été de 70,9% ; (IC_{95%} : [57 ;82]), dont 31 (56,4%) rémissions complètes. **Les résultats dans la population ITT (aphérèse réalisée, chimiothérapie lymphodéplétive et traitement reçus ou non reçus) ont montré un taux de rémission globale de 54,9% (n=39/71 ; IC_{95%} [43 ; 67]), dont 43,7% de rémissions complètes.**

En termes de maladie résiduelle minime, le taux de MRD négative global évaluée dans la population ITTm par le CRI a été de 76% (n= 42/55 ; IC_{95%} : [63 ;87]). **Les résultats dans la population ITT ont montré un taux de MRD négative global de 59% (n=42/71 ; IC_{95%} : [47 ;71]).**

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : principaux résultats de l'étude ZUMA-3 à la date du 09/09/2020

	Analyse Principale (Cut-off 09/09/2020)	
	Population ITTm (N=55)	Population ITT (N=71)
Taux de rémission globale (RC+RCi)		
n (%)	39 (70,9)	39 (54,9)
IC95%*	[57 ; 82]	[43 ; 67]
Taux de RC		
n (%)	31 (56,4)	31 (43,7)
IC95%*	[42 ; 70]	[32 ; 56]
Taux de RCi		
n (%)	8 (14,5)	8 (11,3)
IC95%*	[6 ; 27]	[5 ; 21]
Taux global de MRD-		
n (%)	42 (76)	42 (59)
IC95%*	[63 ; 87]	[47 ; 71]

Avec un suivi à 33 mois (gel de la base au 23/07/2022) et un suivi médian des patients traités de 23,5 mois (7,6-35,5), 21 patients avaient été censurés : **4 étaient toujours en rémission soit 5,6% de la population ITT**, 10 avaient eu une allogreffe, 6 avaient commencé un nouveau traitement anticancéreux et 1 avait retiré son consentement.

A cette même date :

- la **durée de rémission médiane**, évaluée par le CRI, a été de 14,6 mois (IC_{95%} [9,4 ; 24,1]) chez les patients ayant eu une RC ou une RCi, et de 20,0 mois (IC_{95%} [9,6 ; 24,1]) chez les 31 patients ayant obtenu une RC (Cf. figure ci-dessous) ;
- la **survie globale médiane** a été de 26,0 mois dans la population ITTm (IC_{95%} [16,2 ; NE]), et de 23,1 mois dans la population ITT (IC_{95%} [10,4 ; 40,5]).

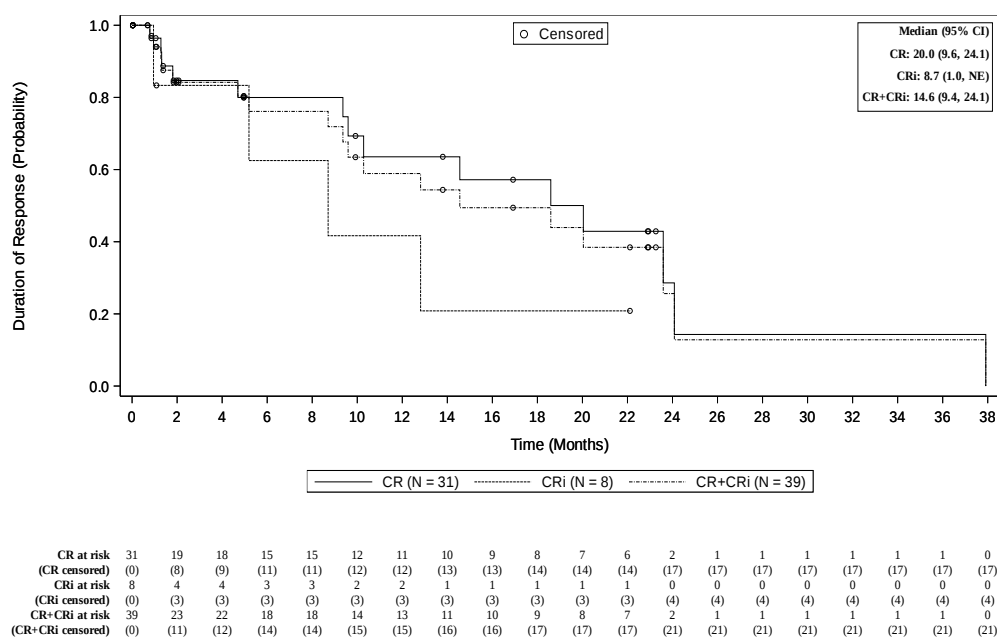


Figure 2 : Durée de rémission - Etude ZUMA-3 - Gel de la base au 23/07/2022

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ZUMA-3 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire non spécifique EQ-5D et l'échelle visuelle analogique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Comparaisons indirectes

L'absence de comparaison directe entre TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) et ses comparateurs cliniquement pertinents (BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et BLINCYTO (blinatumomab) est justifiée du fait de développement concomitants.

Afin d'estimer l'effet relatif de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques utilisées, le laboratoire a fourni des données de comparaisons indirectes.

Deux types de comparaisons indirectes ont été effectuées à partir de l'étude ZUMA-3 : une comparaison ajustée par appariement (MAIC : *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) sur la base de données agrégées issues d'une revue systématique de la littérature, et une autre basée sur des données individuelles (étude SCHOLAR-3) comparant TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) aux essais intégrés dans la base Medidata Enterprise Data Store.

Seule l'étude SCHOLAR-3 sera décrite étant donné que la MAIC a intégré moins d'études, sans accès aux données individuelles, ce qui augmente le risque de biais résiduel dans un contexte où la population de ZUMA-3, groupe comparateur, est de faible effectif et hétérogène.

La comparaison historique dans l'étude SCHOLAR-3 a été alimentée par les données individuelles de 13 essais ; deux cohortes ont été constituées de l'ordre de 20 patients chacune (patients naïfs de blinatumomab ou d'inotuzumab, et ceux ayant déjà reçu l'une de ces deux immunothérapies). Le principal problème pour assurer la comparabilité des groupes a été le faible effectif de patients de l'étude ZUMA-3, ainsi que la grande hétérogénéité de la population. La comparabilité des caractéristiques des patients après matching montre que certaines variables n'ont pu être ajustées de façon satisfaisante et certaines variables n'ont pu être intégrées au score de propension. De plus, l'objectif de cette comparaison était descriptif et permettait de contextualiser les résultats de ZUMA-3, ne permettant pas de

quantifier le bénéfice de TECARTUS. De ce fait, les résultats détaillés ne seront pas détaillés dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude ZUMA-3

Le suivi médian théorique (calculé entre l'injection de brexucabtagene autoleucel et le 09/09/2020) était de 16,4 mois (min-max : 10,3 - 22,1). Lors de l'analyse actualisée en date du 23 juillet 2022, le suivi médian était de 38,8 mois.

Au total, **95% des patients (n=52) ont eu au moins un événement indésirable (EI) de grades ≥ 3** dont 49 patients avec un EI de grades ≥ 3 jugés comme lié au traitement. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ($> 30\%$) étaient l'anémie (n=27 ;49%), la fièvre (n=20 ;36%) et thrombopénie (n=17 ;31%). **La proportion d'EI graves a été de 75%.** Les plus fréquemment rapportés étaient l'hypotension (n=16, 29%), la fièvre (n=15, 27%) et l'hypoxie (n=7, 13%).

Au total, à la date du 23/07/2022, 29 patients (53%) étaient décédés : 15 décès ont été attribués à la progression de la maladie, un décès a une cause inconnue (donnée manquante), et **13 décès ont été attribués aux EI** (pneumonie [n=2], sepsis, insuffisance respiratoire, maladie du greffon contre l'hôte, choc hémorragique secondaire à des saignements gastro-intestinaux et une CIVD, défaillance multiviscérale, arrêt cardiopulmonaire, COVID-19, hypoxie et hémorragie intracrânienne) dont 2 attribués à des EI jugés comme lié au traitement (hernie cérébrale, choc septique).

Parmi les EI d'intérêt :

- ➔ **Syndrome de relargage des cytokines** : 49 patients (89%) ont eu un syndrome de relargage des cytokines. Il s'agissait d'un EI de grades 3-4 pour 13 patients (24%). Le délai médian de survenue a été de 5 jours (min-max : 1-12) après l'injection du brexucabtagene autoleucel ;
- ➔ **Toxicité neurologique** : 33 patients (60%) ont eu une toxicité neurologique. Il s'agissait d'EI de grades 3-4 pour 14 patients (25%) et d'un EI de grade 5 (décès) pour 1 patient (hernie cérébrale) ;
- ➔ **Cytopénies** : 42 patients (76%) ont eu une cytopénie. Le nombre de patients ayant présenté une thrombocytopénie, une neutropénie ou une anémie de grade 3 ou plus, 30 jours ou plus après l'injection de brexucabtagene autoleucel était de 10 (18%), 14 (25%) et 4 (7%) respectivement ;
- ➔ **Infections** : 22 patients (40%) ont eu au moins une infection, dont 14 patients (25%) de grades ≥ 3 , et 4 patients ont une infection entraînant le décès. L'infection la plus courante, tout grade confondu, était la pneumonie (n=4 ;7%).

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

Le résumé des risques du PGR de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) (version 2.3 du 19 juillet 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événements neurologiques graves, y compris œdème cérébral – CRS (cytokine release syndrome) – Cytopénies – Infections – Hypogammaglobulinémies
Risques importants potentiels	– Tumeurs secondaires – Immunogénicité – Formation d'un rétrovirus compétent pour la réplication – Syndrome de lyse tumorale – Aggravation de réaction du greffon contre l'hôte

- Nouvelle apparition ou exacerbation d'une maladie auto-immune
- Tolérance à long-terme

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

[...]

Leucémie aiguë lymphoblastique

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à TECARTUS dans ZUMA-3, une étude de phase 1/2 dans laquelle 100 patients atteints de LAL à cellules précurseurs B en rechute/réfractaire ont reçu une dose unique de cellules T viables CAR-positives ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ou 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg), sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids.

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (91 %), les encéphalopathies (57 %) et les infections (41 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 70 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : SRC (25 %), infections (22 %) et encéphalopathie (21 %).

Des effets indésirables de Grade ≥ 3 ont été signalés chez 76 % des patients. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 non hématologiques les plus fréquents incluaient infections (27 %), SRC (25 %) et encéphalopathies (22 %). »

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données issues d'un rapport préliminaire du registre DESCAR-T. En date de mai 2022, 35 patients adultes atteints d'une LAL-B aphérésés ont été inclus et une demande d'accès compassionnel au brexucabtagene autoleucel a été réalisée (pas de collecte de données dans le cadre de l'accès compassionnel).

L'âge médian était de 44,4 ans, et 20% d'entre eux avait une LAL-B Phi+. Concernant les traitements antérieurs, 57% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement (une allogreffe dans 60% des cas, un traitement par blinatumomab chez un tiers des patients, et par inotuzumab ozogamicine chez 3 patients).

Au total, 32 patients ont reçu le brexucabtagene autoleucel. Une évaluation de la réponse à la réinjection était disponible chez 26 patients (81%), avec un suivi médian de 12,4 mois. Le taux de rémission complète à 1 mois était de 20/26 patients (77%).

Concernant le profil de tolérance, 23 patients (74%) ont rapporté un SRC, dont 3 de grades ≥ 3 . Un EI de type neurotoxicité a concerné 14 patients (45%).

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

L'administration de la spécialité TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être réalisée dans des établissements habilités, et demande une coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques...).

Comme indiqué dans le RCP de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), « les patients doivent être **suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours** suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une **hospitalisation pendant les 10 premiers jours** suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'événements neurologiques. À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont

laissées à la discrétion du médecin. **Conseiller aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion** et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques. La surveillance des signes vitaux et des fonctions organiques doit être envisagée selon la sévérité de l'effet ».

TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les données suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les données de suivi de l'étude ZUMA-3	31 octobre 2024
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de TECARTUS chez l'adulte atteints d'une LAL en rechute et réfractaire, le laboratoire s'engage à déposer les résultats d'une étude prospective, observationnelle issues d'un registre selon un protocole approuvé (registre EBMT).	31 décembre 2027

Les patients pour lesquels la mise en place d'un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) sera décidée pourront faire l'objet d'un suivi au travers du registre DESCAR-T.

3.6.1 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ZUMA-4	Etude de phase 1/2 multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité de KTE-X19 chez les enfants et adolescents atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou en rechute	Aout 2023 (critère de jugement principal)

4. Discussion

La demande d'inscription de la spécialité TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) dans l'indication pour le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 1/2 non comparative (étude ZUMA-3).

Au total, 71 patients adultes atteints d'une LAL-B en rechute ou réfractaires ont été inclus (population ITT) et 55 ont reçu le traitement (ITTm). Parmi ces derniers, 43 avaient 26 ans ou plus (limite d'âge de l'AMM), et 45 avaient reçu au moins 2 lignes de traitement antérieurs. En cas de Phi+ (27% des patients inclus), les patients devaient être intolérants aux ITK ou réfractaires ou en rechute à au moins 2 ITK.

Le taux de rémission globale (critère de jugement principal) évalué par le CRI a été de 70,9% dans la population ITTm ; (IC_{95%} : [57 ;82]), dont 31 RC (56,4%) et 8 RCi (14,5%). Dans la population ITT, ce taux a été de 54,9% (n=39/71).

Le taux de MRD négative global, évaluée dans la population ITTm par le CRI a été de 76% (n=42) (IC_{95%} : [63 ;87]). Il a été de 59% dans la population ITT.

La durée de rémission médiane, évaluée par le CRI, a été de 14,6 mois (IC_{95%} [9,4 ; 24,1]) chez les patients ayant eu une RC ou une RCi, et de 20,0 mois (IC_{95%} [9,6; 24,1]) chez les 31 patients ayant obtenu une RC;

La survie globale médiane a été de 26,0 mois dans la population ITTm (IC_{95%} [16,2 ; NE]), et de 23,1 mois dans la population ITT (IC_{95%} [10,4 ; 40,5]).

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire, s'agissant d'une étude non comparative.

En termes de tolérance, 95% des patients (n=52) ont eu au moins un événement indésirable (EI) de grades ≥ 3 dont 49 patients avec un EI de grades ≥ 3 jugés comme lié au traitement. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ($> 30\%$) étaient l'anémie (n=27 ;49%), la fièvre (n=20 ;36%) et thrombopénie (n=17 ;31%). La proportion d'EI graves a été de 75%. Les plus fréquemment rapportés étaient l'hypotension (n=16, 29%), la fièvre (n=15, 27%) et l'hypoxie (n=7, 13%).

Au total, à la date du 23/07/2022, 29 patients (53%) étaient décédés : 15 décès ont été attribués à la progression de la maladie, un décès a une cause inconnue (donnée manquante), et 13 décès ont été attribués aux EI (pneumonie [n=2], sepsis, insuffisance respiratoire, maladie du greffon contre l'hôte, choc hémorragique secondaire à des saignements gastro-intestinaux et une CIVD, défaillance multiviscérale, arrêt cardiopulmonaire, COVID-19, hypoxie et hémorragie intracrânienne) dont 2 attribués à des EI jugés comme lié au traitement (hernie cérébrale, choc septique).

La portée des résultats est limitée par :

- l'impossibilité de tirer de conclusions sur la quantité d'effet précise du traitement en l'absence de données comparatives avec un niveau de preuve acceptable ;
- une population incluse dans l'étude ZUMA-3 de faible effectif et hétérogène en termes de caractéristiques de la maladie et du nombre de traitements antérieurs reçus (LAL-B Phi + et Phi -, allogreffe pour environ un tiers des patients) ;
- un nombre non négligeable (n=10) de patients ont été greffés après le traitement par CAR T dans les données de suivi ;
- le fait que la population d'analyse ait été la population ITT modifiée (patients ayant reçu le traitement). L'inclusion des patients démarrait à l'étape de la leucaphérèse (population ITT). Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) et son administration effective, il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), qui s'apparente à une population *per protocole* dans le contexte d'une administration unique.

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

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication concernée :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est une nouvelle option thérapeutique chez les patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Dans le périmètre restreint par la Commission, à savoir le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus, atteints d'une LAL-B en rechute et réfractaire après au moins deux lignes de traitement antérieures, les spécialités BLINCYTO (blinatumomab) et BESPONSA (inotuzumab) peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents pour une partie de la population visée par cette indication.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B est une hémopathie maligne grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques dans la sous-population de l'AMM que sont les patients adultes de 26 ans et plus, atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures, à savoir BLINCYTO (blinatumomab) et BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sans possibilité de hiérarchisation de la séquence de traitement en l'absence de données comparatives robustes ;
- ➔ Dans la sous-population désignée ci-dessus, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est une nouvelle option thérapeutique chez les patients adultes de 26 ans et plus, atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- ➔ de la gravité de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire et de sa faible incidence,
- ➔ du besoin médical partiellement couvert dans la sous-population réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement,
- ➔ 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'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier et du court recul) du fait :
 - des hospitalisations y compris en réanimation (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques),

- de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion, de l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins, considérant notamment l'obligation d'habilitation des établissements de santé selon des critères précis et la coordination renforcée entre les différents services des centres autorisés à administrer les cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques...),

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est :

- ➔ **important uniquement dans le traitement des patients adultes de 26 ans et plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures ;**
- ➔ **insuffisant dans les autres situations de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre restreint du traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures, et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

- ➔ **Chez les patients adultes de 26 ans et plus, atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures**

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase I/II non comparative, avec un taux de rémission globale de 54,9% IC_{95%} [43 ; 67]), dont 43,7% rémissions complètes dans la population ITT, dans une situation engageant le pronostic vital,
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes. Par ailleurs, un nombre non négligeable (n=10) de patients ont été greffés après le traitement par CAR T dans les données de suivi,
- 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,
- et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

- ➔ **Autres situations de l'AMM**

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est celle des patients adultes âgés de 26 ans et plus, atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures.

D'après les données de Santé publique France datant de 2018¹⁵, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à 900 patients, dont 396 patients atteints de LAL âgés de 25 ans et plus.

La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas¹⁶, soit 337 patients maximum par an.

Selon les études^{4,5,6} environ 40% des patients adultes atteints d'une LAL rechuteront après une première ligne de traitement. Il est très difficile d'estimer le nombre de patients qui seront réfractaires ou en rechute après 2 lignes de traitement antérieures. Le pourcentage de décès survenant entre la première et deuxième de ligne de traitement n'est pas disponible.

En prenant comme approximation d'après l'étude ZUMA-3 que 45% des patients sélectionnés ont finalement reçu le traitement, la population cible serait au maximum de l'ordre de 60 patients environ par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

L'utilisation de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) 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 demande à être destinataire :

- des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM (données de suivi de l'étude ZUMA-3, et résultats de l'étude prospective observationnelle basée sur les données du registre EBMT) ;
- des données issues du recueil exhaustif des patients éligibles à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), 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.

La Commission réévaluera TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

¹⁵ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. , «Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes.», Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

¹⁶ Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga g et al., «Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts.», Haematologica, 2013; 98:1702-10.

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 TECARTUS (brexucabtagene autoleucl).

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 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.