

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tisagenlecleucel

KYMRIAH $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules,

dispersion cellulaire pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire
- Enfant et jeune adulte jusqu'à 25 ans
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

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

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

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

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

En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, pour être éligibles à KYMRIAH (tisagenlecleucel), les

patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec ces délais.

Faute de donnée comparative robuste, la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à ses alternatives thérapeutiques, et en particulier le blinatumomab (BLINCYTO) n'est pas connue. Néanmoins, prenant en compte les résultats des comparaisons indirectes ajustées et dans la mesure où des rémissions durables sont observées avec KYMRIA (tisagenlecleucel), chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégié. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients prétraités par BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas établie. Cependant, conformément au RCP : « Il existe une expérience limitée de l'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients précédemment exposés à une thérapie ciblée contre les CD19. Bien qu'une activité de tisagenlecleucel ait été observée, les données sont actuellement trop limitées pour permettre une évaluation adéquate du profil bénéfice/risque chez ces patients. KYMRIA (tisagenlecleucel) n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 ».

Il persiste des inconnues ou des incertitudes quant à l'expression tumorale du CD19 qui, dans les essais cliniques, devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue.

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

Enfin, la Commission rappelle également que :

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

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
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)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – des données d'efficacité actualisées de l'étude clinique ELIANA, qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de pourcentage de rémission complète qui reste durable chez certains patients (environ 1/3 à 1/2), après un suivi médian de 79,1 mois entre l'injection de KYMRIA (tisagenlecleucel) et le gel de la base pour cette dernière analyse de l'étude ELIANA,

- des résultats de survie globale, avec une médiane de 47,9 mois (IC95% [19,4 ;NE]) chez les 97 patients inclus (population ITT) dans ELIANA, dans des situations cliniques engageant le pronostic vital à court terme pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles ne permettent pas d'envisager une guérison,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme,
- d'un recul supplémentaire concernant les données en vie réelle du registre DESCAR-T (durée médiane de suivi depuis l'éligibilité de 19,4 mois, 19 centres activés, 99 patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel)), suggérant des résultats cohérents avec ceux des études cliniques,
- malgré des incertitudes initiales identifiées qui perdurent, en particulier :
 - la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge thérapeutique, faute de comparaison robuste,
 - la fragilité des données du registre DESCAR-T sur le plan qualitatif (données non monitorées),
 - le maintien de l'efficacité clinique à long terme notamment sur l'obtention de guérison pour les patients en rémission durable,
 - et l'absence de données de tolérance à long terme.

La Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données KYMRIA 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (tisagenlecleucel), dispersion cellulaire pour perfusion, apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

Population cible	La population cible de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans cette indication est au maximum de 50 patients par an.
Demande de données	La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS.
Recommandations particulières	L'utilisation de KYMRIA (tisagenlecleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, ainsi que précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Qualité de vie	19
3.4 Profil de tolérance	19
3.5 Données du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence	23
3.6 Données d'utilisation	31
3.7 Modification du parcours de soins	40
3.8 Programme d'études	40
4. Discussion	41
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	42
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	42
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	44
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	45
5.5 Population cible	46
6. Autres recommandations de la Commission	46
6.1 Demande de données	46
6.2 Autres recommandations de la Commission	46

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 – Septembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la Commission, de KYMRIA (tisagenlecleucel) $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion
Précisions	Pour rappel, dans son avis d'inscription du 12 décembre 2018¹, la Commission a octroyé à KYMRIA (tisagenlecleucel) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu (ASMR) III dans la stratégie thérapeutique. La commission a également indiqué que les patients éligibles à KYMRIA (tisagenlecleucel) devaient avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec les délais de traitement (depuis la détermination de l'éligibilité du patient jusqu'à la réinjection). Dans son avis du 24 mars 2021², concernant la réévaluation de KYMRIA (tisagenlecleucel), la Commission a conclu que le SMR de la spécialité restait important et en termes d'ASMR, ses précédentes conclusions n'étaient pas susceptibles d'être modifiées et qu'en l'état actuel des données, KYMRIA (tisagenlecleucel) apportait toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. En termes de place dans la stratégie thérapeutique, la Commission avait conclu que KYMRIA (tisagenlecleucel) restait un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après une greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute. La Commission avait constaté que les données en vie réelle recueillies étaient encore insuffisantes pour lever les incertitudes et rappelait qu'elle souhaitait être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats des études PASS et PAES, et de toute nouvelle donnée disponible, devant lui être soumis annuellement. Dans ce contexte elle a souhaité réévaluer KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date de l'avis, en précisant qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR T. Concernant le contenu exact des poches, les données déposées ne permettant pas de conclure de façon robuste sur le lien possible entre la composition de KYMRIA (tisagenlecleucel) et l'efficacité ou la tolérance de ce médicament, la Commission a souhaité que ces données, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherche et de stratégie thérapeutique, soient collectées en pratique courante.
DCI (code ATC)	tisagenlecleucel (L01XL04)
Présentations concernées	KYMRIA $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion – 1 ou plusieurs poches de 50 ml (CIP : 34009 550 578 1 9)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA S.A.S

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KYMRIA en date du 12 décembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymria-tisagenlecleucel-CAR-T-anti-cd19-lal

² HAS, Avis de la Commission de la Transparence relatif à KYMRIA en date du 24 mars 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KYMRIA - LAL à cellules B réfractaire \(tisagenlecleucel\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/avis-de-la-commission-de-la-transparence/kymria-lal-a-cellules-b-refractaire-tisagenlecleucel)

Indication concernée par l'évaluation	« 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 ».
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2018 (après avis positif du CHMP le 28 juin 2018). Date des rectificatifs et teneur : – 24 janvier 2022 : analyse des résultats finaux de l'étude ENSIGN, – 29 avril 2022 : 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, – 15 septembre 2022 : mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP (analyse groupée ELIANA, ENSIGN et B2001X), – 15 septembre 2022 : étude BIANCA (indication non sollicitée), – 15 septembre 2022 : engagement post-autorisation (étude PAES, LDGCB), – 13 octobre 2022 : engagement post-autorisation (1er rapport de l'étude BELINDA, LDGCB), – 13 octobre 2022 : engagement post-autorisation (étude PAES, LAL chez l'enfant âgé de moins de 3 ans). Plan de gestion des risques Engagements dans le cadre de l'AMM³ : afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme : – <i>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS)</i> : recueil de données issues d'un registre de maladie (EBMT et CIBMTR) (rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038). – <i>Études d'efficacité post-autorisation (PAES)</i> : recueil issu d'un registre de maladie de données d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints de LAL B et âgés de moins de 3 ans (rapports annuels intermédiaires, rapport final en décembre 2023). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui Les études BIANCA et BELINDA. L'étude BIANCA est une étude du plan d'investigation pédiatrique et la soumission des résultats de l'étude BELINDA fait partie des engagements post-commercialisation.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : – 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. – KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) doit être administré dans un établissement de santé qualifié. – L'arrêté du 8 août 2019 publié au Journal Officiel du 20 août 2019 précise les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par cellules CAR T en onco-hématologie en France. Statuts particuliers :

³ Depuis le dernier examen par la commission à l'occasion de l'extension d'indication au lymphome folliculaire, deux engagements dans le cadre de l'AMM ont été satisfaits : l'analyse de l'efficacité et de la sécurité de KYMRIA[®] chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints d'une LAL (analyse dans ce sous-groupe de l'étude PASS) et l'analyse de l'efficacité de KYMRIA[®] chez les patients atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire (avec également l'appui de l'étude PASS). Concernant l'étude BELINDA, les résultats concernant le critère de jugement principal ont été présentés au CHMP, l'engagement a été mis à jour et concerne désormais la soumission des résultats finaux de survie globale.

	Médicament orphelin, dates de désignation : – LAL : 29 avril 2014 – LDGCB : 14 octobre 2016LF : 19 juillet 2021 Médicament de thérapie innovante (MTI) ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 17 juillet 2018 et entrée en vigueur le 25 juillet 2018 dans le : – Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement ; – Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. Autorisation d'accès précoce octroyée le 23 juin 2022 et renouvelée le 6 juillet 2023 à la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication suivante : « 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) ».
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B – Pour les patients de 50 kg et moins : de 0,2 à 5×10^6 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel. – Pour les patients de plus de 50 kg : de 0,1 à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids). Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique. KYMRIA (tisagenlecleucel) est un CAR T anti-CD19.
Mécanisme d'action	Il s'agit de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T à l'antigène chimérique anti-CD19 (lymphocytes T CAR-positifs). Chaque perfusion est spécifique à un patient donné.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, il existe une prise en charge en Allemagne, en Espagne, en Italie, au Pays-Bas, en Belgique et au Royaume-Uni. Le libellé de l'AMM aux Etats-Unis est superposable: « Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse ».
Autres indications de l'AMM	KYMRIA (tisagenlecleucel) est également indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 6 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte. La LAL de la lignée T représente 15 à 25% des cas et les LAL de phénotype mixte moins de 5% des cas^{4,5}.

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 chez l'enfant^{6,7}.

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

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

L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes par les blastes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient⁸.

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 (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans)⁹, les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans¹⁰. Même si la leucémie peut toucher toutes les classes d'âge, 45,2 % des personnes concernées ont moins de 15 ans et la particularité de cette hémopathie maligne est un âge médian au diagnostic très jeune, respectivement de 17 ans chez l'homme et 18 ans chez la femme¹¹. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57% chez l'homme¹¹, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

⁴ Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015 ; 62: 61–73.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. March 2018.

⁶ 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.

⁷ Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010 ; 115 :206-14.

⁸ Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia : a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017 ; 7 : e577.

⁹ Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979.

¹⁰ EMA. Assessment report KYMRIA. EMA/CHMP/443047/2018.

Les leucémies sont des maladies agressives. En France, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 a été de 48%¹¹.

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 $\leq 5\%$). Le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur¹² :

- 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.
- Pour certains patients, une allogreffe de cellules souches (GCSH).

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 chimiothérapie.

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. La décision thérapeutique repose sur différents paramètres et notamment sur la ligne thérapeutique, l'âge du patient, son état général, la survenue d'une infection, les sites de rechute éventuellement extra-hématopoïétiques, le pourcentage de blastes médullaire, l'obtention d'une rémission et de la présence d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques. D'après les recommandations américaines (NCCN 2022)¹².

- ➔ **Dans la LAL-B Phi- en rechute ou réfractaire** : la base du traitement peut être préférentiellement le BLINCYTO (blinatumomab) ou BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) uniquement chez l'adulte (cf. Tableau 1). Les autres alternatives thérapeutiques sont, une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles.
- ➔ **Dans la LAL-B Phi + en rechute ou réfractaire** : le traitement peut être une chimiothérapie associée à un ITK et des corticostéroïdes, ou le BLINCYTO (blinatumomab) ou BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) uniquement chez l'adulte, 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 +. Des soins de support à visée palliative sont également intégrés à la prise en charge.

Pour les patients adultes âgés de 26 ans et plus, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dispose d'une indication dans le traitement des patients ayant une LAL à cellules précurseurs B réfractaire ou

¹¹ 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.

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia. V1.2022. Avril 2022

en rechute. Dans son avis du 15 février 2023¹³, la Commission a jugé qu’il s’agissait d’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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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

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

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

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements dans le Tableau 1 sont considérés comme des CCP dans le périmètre de réévaluation de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans la LAL.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Immunothérapie				
BLINCYTO (blinatumomab) Amgen	Chez les moins de 18 ans : « Traitement des enfants de plus de 1 an atteints de LAL à cellules B Philadelphie négatif et CD19 positif en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements ou en rechute après une GCSH allogénique »	08/01/2020	Important	ASMR IV en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie.
	Chez les plus de 18 ans : « Traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire »	03/02/2016 (inscription) 25/10/2017 27/02/2019 15/06/2022	Important	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire par rapport aux protocoles de chimiothérapie.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECARTUS en date du 15 février 2023. Disponible sur [Haute Autorité de Santé - TECARTUS \(brexucabtagene autoleucel \(cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19\)\)](#) ([has-sante.fr](#))

BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) Pfizer	Traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou 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 chez les patients Ph- Insuffisant chez les patients Ph +	ASMR V dans la LAL B Phi- par rapport aux chimiothérapies standards chez les adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire.
Antimétabolite				
EVOLTRA (cloforabine) Sanofi-Genzyme	Traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial.	13/12/2006	Important	ASMR II dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement.

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

A noter que TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) disposant d'une indication pour le traitement des patients atteints de LAL à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute **uniquement chez les adultes âgés de 26 ans et plus**, ne peut être retenu comme comparateur.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

Dans certaines situations cliniques de recours, les soins de supports à visée palliative peuvent être considérés comme comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel). Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication AMM faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, les données prises en compte par la Commission dans l'avis initial du 12 décembre 2018¹ ainsi que dans l'avis de réévaluation du 24 mars 2021² ont concerné :

- l'étude pivot de phase II, non comparative (étude ELIANA),
- une étude support de phase II non comparative réalisée uniquement aux Etats-Unis (étude ENSIGN),
- une comparaison indirecte ajustée (MAIC) versus les traitements de rattrapage, i.e. blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage,
- des données préliminaires issues de l'ATU,
- les données préliminaires issues du registre français DESCAR-T demandé par la Commission de la Transparence dans son avis du 12 décembre 2018¹,
- d'autres données en conditions réelles d'utilisation issues : du rapport final de l'ATU, de l'étude observationnelle PASSB2401 demandée par l'EMA réalisée sur la base des registres américain (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) et européen (European Society for Blood and Marrow Transplant, EBMT).
- une analyse exploratoire sur la composition des poches de KYMRIA[®] à partir des données de ELIANA et ENSIGN issue d'un abstract.

A noter que le laboratoire avait également présenté des données qui n'avaient pas été retenues. Il s'agissait d'une étude de suivi à long terme, CCTL019A2205B (PAVO), non retenue au motif qu'elle avait inclus des données ne correspondant pas à l'AMM (données issues de la phase I/II et/ou données chez des adultes >25 ans) et des données d'utilisation françaises fournies uniquement sous forme de posters.

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

- l'analyse finale de l'étude pivot ELIANA (date de clôture de la base en novembre 2022),
- les résultats d'une étude de phase IIIb d'accès élargi¹⁴ (étude B2001X) dont l'objectif était de poursuivre l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du tisagenlecleucel chez des patients atteints d'une LAL à cellules B (LAL B) après la fin des inclusions dans l'étude ELIANA,
- les dernières mises à jour du suivi de pharmacovigilance,
- une nouvelle analyse, avec un effectif de patients et un recul plus important, des données du registre français DESCAR-T chez les patients atteints d'une LAL et traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) en France,
- une mise à jour de l'étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS, étude B2401),
- une analyse de l'efficacité et de la sécurité de KYMRIA[®] chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints d'une LAL s'appuyant sur l'étude PASS B2401,
- une analyse publiée de l'efficacité et de la sécurité du tisagenlecleucel en fonction de la composition des poches,
- des données de la littérature :

¹⁴ Cette étude présentait la particularité d'autoriser l'inclusion de patients non éligibles à l'étude ELIANA, en particulier les patients âgés de moins de 3 ans et les patients antérieurement traités par blinatumomab.

- différentes analyses de l'expérience du Pediatric Real-World CAR Consortium ayant porté sur une cohorte rétrospective de 185 patients atteints de LAL traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) aux Etats-Unis,
- une analyse ayant porté sur une cohorte de 81 patients atteints de LAL, traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans 18 centres en Allemagne.
- une recherche des facteurs prédictifs de résistance au traitement par tisagenlecleucel ayant porté sur une cohorte rétrospective de 51 patients atteints de LAL traités dans 2 centres en France (hôpital Robert Debré et Saint Louis).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ELIANA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, réalisée chez des patients atteints de LAL B en rechute ou réfractaire dont l'âge devaient être compris entre 3 (à l'inclusion) et 21 ans (au diagnostic). Pour rappel, la méthodologie a été détaillée lors des précédentes évaluations de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)^{1,2}.

Traitements reçus

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

Critère de jugements

Pour rappel, ces données ont déjà été évaluées par la Commission lors de la précédente réévaluation².

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

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

Cette étude comportait trois critères secondaires de jugement hiérarchisés :

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

Population de l'étude

Effectifs et analyses disponibles :

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données issues d'une nouvelle analyse de suivi après une extraction de la base de données le 17 novembre 2022 sans inclusion de nouveaux patients. A cette date, le suivi médian entre l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et le gel de la

base pour cette dernière analyse de suivi était de 79,1 mois et de 46,8 mois pour l'analyse de la survie globale.

Tableau 2 : Analyses disponibles (dates d'extraction de la base de données)

Etude ELIANA	Données disponibles lors de la première évaluation de KYMRIA [®] (tisagenlecleucel)		Données de suivi déposées pour la 1 ^{ère} réévaluation	Données de suivi déposées pour la 2 ^{ème} réévaluation
	Analyse principale 17 août 2016	Analyse de suivi 13 avril 2018	Analyse de suivi 1 ^{er} juillet 2019	Analyse de suivi 17 novembre 2022
Nombre de patients inclus (ITT)	64	97	97	97
Nombre de patients traités (ITT _m)	50	79	79	79
Suivi médian pour l'analyse de la survie globale (mois)	4,2	19,1	30,2	46,8

Caractéristiques des patients et administration du produit :

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

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

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

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

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats déjà analysés lors de l'avis d'inscription¹ sont résumés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessous.

Tableau 3 : Pourcentage de réponse globale (étude ELIANA)

	Analyse principale		Analyse de suivi (avril 2018)	
	ITT _m (n=50)	ITT (n=64)	ITT _m (n=79)	ITT (n=97)
Taux de rémission globale (RC et RCi), n (%)	41 (82,0)	41 (64,1)	65 (82,3)	65 (67,0)
IC95%	[68,6 ; 91,4]	[51,1 ; 75,7]	[72,1 ; 90,0]	[56,7 ; 76,2]
p	<0,0057*	--	--	--
Meilleure réponse obtenue, n (%)				
RC	34 (68,0)	34 (53,1)	49 (62,0)	49 (50,5)

	Analyse principale		Analyse de suivi (avril 2018)	
	ITTm (n=50)	ITT (n=64)	ITTm (n=79)	ITT (n=97)
RCi	7 (14,0)	7 (10,9)	16 (20,3)	16 (16,5)
Non réponse ou inconnu	9 (18,0)	23 (35,9)	14 (17,7)	32 (33,0)

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

Le PRG ayant été analysé à 3 mois, ces résultats n'ont pas été modifiés lors de la dernière analyse de suivi déposé pour ce dossier de réévaluation².

Résultats sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés

Les résultats avaient déjà été analysés lors de l'avis d'inscription¹.

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

Tableau 4 : Critères secondaires de jugement hiérarchisés (étude ELIANA - population ITTm)

	Analyse principale (n=50, ITTm)	Analyse de suivi (avril 2018) (n=79, ITTm)
PRG à 3 mois parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain, n (%)	41 (82,0)	
IC95%	[66,0 ;92,6]	Non disponible
p	p<0,0001*	
PRG avec MRD négative, n (%)	41 (82,0)	64 (81,0)
IC95%	[68,6 ;91,4]	[70 ;89,0]
p	p<0,0057**	--
PRG avec MRD négative parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain, n (%)	41 (82,0)	
IC95%	[68,6 ;91,4]	Non disponible
p	p<0,0057**	--

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

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

Autres critères secondaires de jugement

Rappel des données déjà évaluées :

Lors de précédente réévaluation du 24 mars 2021² par la Commission (données de suivi – étude ELIANA – analyse de suivi juillet 2019), la **médiane de survie sans événement a été de 23,7 mois** (IC95% [9,2 ;NE]) après un suivi médian de 9,1 mois. Un total de 28 patients est décédé (35,4%), la **médiane de survie globale n'a pas été atteinte** après un suivi médian de 30,2 mois.

Actualisation des données

L'ensemble de ces résultats sont détaillés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessous.

Tableau 5 : Survie sans rechute, survie sans événement et survie globale (étude ELIANA - population ITTm)

	Analyse principale N=50	Analyse de suivi avril 2018 N=79	Analyse de suivi juillet 2019 N=79	Analyse de suivi novembre 2022 N = 79
Durée de rémission/survie sans rechute				
n événements/n répondeurs (%)	10/41 (24,4)	19/65 (29,2)	24/66* (36,4)	26/66 (39,4)
durée médiane de suivi, mois	4,11	9,07	10,6	10,6
Durée médiane de survie sans rechute, mois [IC95%]	NE [4,9; NE]	NE [20,0; NE]	NE [17,8; NE]	46,8 [17,8 ; NE]
Survie sans événement				
n événements/n répondeurs (%)	18/62 (29,0)	31/79 (39,2)	36/79 (45,6)	38/79 (48,1)
durée médiane de suivi, mois	3,65	8,4	9,1	9,1
Durée médiane de survie sans événement, mois [IC95%]	7,1 [5,8; NE]	NA [9,2 ; NA]	23,7 [9,2; NE]	23,7 [9,2 ;NE]
Survie globale				
n événements/n répondeurs (%)	9/62 (14,5)	25/79 (31,6)	28/79 (35,4)	33/79 (41,8)
durée médiane de suivi, mois	4,17	19,1	30,2	46,8
Durée médiane de survie, mois [IC95%]	NE [8,6 ; NE]	NA [28,2; NA]	NE [NE; NE]	NE [45,6 ;NE]

ND : non disponible, GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Analyses exploratoires :

Les données concernant la récupération de cellule B (reflet de la persistance des CAR T) sont issues d'analyses exploratoires. Les taux de cellules B ont été analysés chez tous les patients ayant obtenu une RC/RCi au cours de l'étude ELIANA, indépendamment du maintien de la rémission. Tous les patients ayant obtenu une RC ou une RCi ont présenté une aplasie des lymphocytes B au début de la rémission (définie comme un taux de cellules B CD19+ <1% parmi les leucocytes viables dans le sang périphérique).

Le délai de récupération des cellules B¹⁵ a été de 38,6 mois (IC à 95 % [22,9 ; NE]). La probabilité estimée d'absence de récupération des cellules B a été de 49,3 % (IC à 95 % [34,1 ; 62,9]) au 48e mois.

3.2.2 Etude ENSIGN

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

Depuis la dernière réévaluation, il n'y a pas de nouvelles données concernant cette étude. Pour plus de précisions, se référer à la dernière réévaluation par la Commission de KYMRIA (tisagenlecleucel) en date du 24 mars 2021².

¹⁵ défini comme le temps écoulé entre le début de la rémission et le moment où le pourcentage de cellules B CD19+ parmi les leucocytes viables était ≥ 1 % ou d'au moins 3% parmi les lymphocytes.

3.2.3 Etude d'accès élargi B2001X

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb descriptive, multicentrique, non comparative, d'une durée de suivi de 12 mois, destinée à documenter la sécurité et l'efficacité du tisagenlecleucel chez des enfants et jeunes adultes atteints d'une LAL B en rechute ou réfractaire. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la sécurité du tisagenlecleucel.

Après la perfusion de tisagenlecleucel, l'étude prévoyait de suivre les patients pendant 12 mois dans le cadre de cette étude. Un suivi à plus long terme était également prévu dans le cadre de l'étude CCTL019A2205B (PAVO) qui est une étude de suivi à long terme des patients inclus dans les essais cliniques évaluant le tisagenlecleucel, laquelle prévoit de continuer de suivre les patients pendant 15 ans.

Les principaux critères d'inclusion étaient comparables à ceux de l'étude ELIANA, toutefois, contrairement à cette dernière, **les patients de moins de 3 ans et les patients antérieurement traités par BLINCYTO (blinatumomab) pouvaient être inclus.**

Traitements reçus

Avant l'administration de KYMRIA (tisagenlecleucel), les patients devaient recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive :

- Fludarabine (30 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours) et
- Cyclophosphamide (500 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

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 traitement suivant devait être utilisé :

- Cytarabine (500 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours) et
- Etoposide (150 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de cytarabine).

La chimiothérapie lymphodéplétive n'était pas requise pour les patients présentant un nombre de leucocytes $\leq 1\,000$ cellules/ μ L pendant la semaine précédant la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel).

Les patients devaient recevoir la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel) en une seule administration à la dose de :

- 0,2 à 5,0x10⁶ cellules T CAR+ viables/kg pour les patients ≤ 50 kg,
- 0,1 à 2,5x10⁸ cellules T CAR+ viables pour les patients > 50 kg.

Critère de jugements

L'analyse des critères de jugement était uniquement descriptive. Aucun test statistique n'a été mené, aucune méthode d'imputation n'a été appliquée.

Le critère de jugement principal était une évaluation descriptive de la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel).

Les principaux critères de jugement secondaires de l'efficacité étaient :

- Pourcentage de rémission globale (rémissions complètes (CR) et rémissions complètes avec récupération incomplète de la numération sanguine (CRi)) pendant les 6 mois suivant la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel),

- Pourcentage de patients en rémission globale au 6^{ème} mois, sans avoir reçu de GCSH entre la date de la perfusion de tisagenlecleucel et le 6^{ème} mois,
- Pourcentage de patients en rémission globale et bénéficiant d'une GCSH avant le 6^{ème} mois alors qu'ils sont encore en rémission,
- Durée de la rémission globale, définie par le délai entre la date de 1^{ère} obtention d'une rémission (CR ou CRi) et la date d'observation d'une rechute ou du décès en raison de la LAL,
- Survie sans rechute définie par le délai entre la date de 1^{ère} obtention d'une rémission (CR ou CRi) et la date d'observation d'une rechute ou du décès toutes causes pendant la rémission,
- Survie sans événement, définie par le délai entre la date d'administration du traitement et la date d'observation d'un événement (décès toutes causes, rechute ou échec du traitement),
- Survie globale, définie par le délai entre la date d'administration du traitement et la date du décès toutes causes.

Population de l'étude

Un total de 74 patients a été inclus dans l'étude entre le 24 avril 2017 (1^{ère} visite du 1^{er} patient) et le 13 octobre 2020 (dernière visite du dernier patient) par 11 centres investigateurs répartis dans 9 pays¹⁶ parmi lesquels 69 ont reçu la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel) et 5 ne l'ont pas reçue (4 décès et pour 1 patient, le traitement n'a pas pu être fabriqué). Un total de 33 patients (44,6%) ont complété la période de suivi à 1 an et 36 patients (48,6%) l'ont arrêté prématurément, le plus souvent en raison d'une progression de la maladie (18 patients), d'un manque d'efficacité (6 patients) ou du décès (5 patients). Un total de 50 patients (72,5%) ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme (étude PAVO).

En population d'analyse de la sécurité, la durée moyenne du suivi des patients a été de 8,7 mois (de 0,2 à 13,1 mois).

Au total, 69 patients ont reçu une perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel). La moyenne d'âge était de 11,3 ans (6,72), **1 patient était âgé de moins de 2 ans, 41 (59,4%) étaient âgés de 2 ans à moins de 12 ans**, 10 (14,5%) étaient âgés de 12 ans à moins de 18 ans et 17 (24,6%) de 18 ans et plus.

La majorité des patients (42, 60,9%) avait reçu au moins une GCSH antérieurement, parmi lesquels 4 en avait reçu 2. Le nombre médian de lignes antérieures de traitement pour la LAL B était de 2, **15 patients (21,7%) avaient été antérieurement traités par BLINCYTO (blinatumomab)** et 8 patients (11,6%) par BESPONSA (inotuzumab).

La dose moyenne de KYMRIA (tisagenlecleucel) administrée, ajustée sur le poids, a été de $2,2 \times 10^6$ cellules/kg. Cinquante-neuf patients (85,5%) ont reçu une dose de KYMRIA (tisagenlecleucel) dans les limites de la dose cible, 8 (11,6%) ont reçu une dose inférieure à la dose cible et 2 (2,9%) une dose supérieure à la dose cible.

Résultats (données descriptives)

Pendant les 6 mois suivant la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel), lors de l'analyse du pourcentage de rémission globale (critère de jugement secondaire), portant sur 69 patients, une rémission globale a été observée chez 82,6% (57/69 patients) des patients (IC95% [71,6 ; 90,7]).

Parmi les 57 patients en rémission globale, après un suivi médian de 8,9 mois depuis la rémission, 15 patients ont rechuté ou sont décédés (26,3 %), la durée médiane de la rémission a été de 14,4 mois (IC95% [NE ; NE]).

¹⁶ Autriche, Belgique, Canada, Allemagne, Espagne, France, Italie, Japon et Norvège

Dans la population totale des patients ayant reçu la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), après un suivi médian de 11,7 mois, 9 patients étaient décédés.

Parmi les 69 patients traités, après un suivi médian de 8,9 mois, la durée médiane de la survie sans événement a été de 15,1 mois (IC95% [12,0 ; NE]). Parmi les 69 patients traités, après un suivi médian de 11,7 mois, 9 patients étaient décédés (13%), et la médiane de survie globale a été de 15,1 mois (IC95% [12,9 ; NE]).

3.3 Qualité de vie

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

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Rappel des précédentes conclusions de la Commission

A l'occasion de la réévaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la Commission avait analysé les résultats de sécurité de la spécialité à plus long terme de l'étude ELIANA et les résultats finaux de l'étude ENSIGN et les avait résumés de la façon suivante :

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

3.4.2 Actualisation des données de tolérance concernant l'étude ELIANA

Tableau 6 : Principaux types d'événements indésirable (étude ELIANA, population d'analyse de la sécurité)

Patients ayant présenté, n (%)	Analyse 2018 n=79	Analyse de juillet 2019 n=79	Analyse finale (novembre 2022) n=79
Au moins 1 EI	79 (100)	79 (100)	79 (100)
Au moins 1 EI grave	62 (78,5)	62 (78,5)	63 (79,7)
Au moins 1 EI sévère			
De grade 3	24 (30,4)	18 (22,8)	18 (22,8)
De grade 4	35 (44,3)	53 (67,1)	54 (68,4)

A la date d'analyse finale (novembre 2022), les EI les plus fréquents (observés chez au moins 30% des patients) ont été : un syndrome de relargage des cytokines (77,2%), une fièvre (44,3%), une hypogammaglobulinémie (40,5%), une diminution de l'appétit (38,0%), une neutropénie fébrile (34,2%), des céphalées (34,2%), une diarrhée (32,9%), des vomissements (32,9%), une anémie (31,6%), une

hypotension (30,4%), une diminution des neutrophiles, une diminution des plaquettes et une diminution des leucocytes (30,4% chacun). A l'exception de la fièvre et des diarrhées, l'incidence a été cohérente à celle rapportée à l'occasion de l'analyse de juillet 2019.

A la date d'analyse finale, après la perfusion de KYMRIAH (tisagenlecleucel), 33 patients (41,8%) étaient décédés. Parmi eux, 2 patients sont décédés dans les 30 jours suivant le traitement (progression de la maladie et hémorragie intracrânienne) et 31 patients sont décédés plus de 30 jours après la perfusion, dont la majorité (77,4% (n=24/31)) en raison d'une progression de la maladie. Les autres causes de décès identifiées ont été : une encéphalite virale, une maladie du greffon vs hôte, une maladie hépatobiliaire, une pneumonie bactérienne, une défaillance multiviscérale, une mycose systémique, et un décès de cause inconnue.

3.4.3 Données de tolérance concernant l'étude d'accès élargi B2001X

La totalité des patients (n=69 patients) de l'étude ont présenté au moins un EI. Les EI les plus fréquents ont été un syndrome de relargage des cytokines (68,1%), une pyrexie (47,8%), une hypogammaglobulinémie (30,4%), une diarrhée (24,6%), des céphalées (23,2%), des nausées (23,2%), une hypokaliémie (21,7%), et une anémie, une toux, et une diminution des leucocytes (chacun chez 20,3% des patients). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été des syndromes de relargage des cytokines (grade 3 : 13,0%, grade 4 : 18,8%).

La majorité des patients (72,5%) ont présenté au moins EI grave. Les plus fréquents étaient un syndrome de relargage des cytokines (40,6%), tous jugés liés au traitement (grade 3 : 10,1%, grade 4 : 18,8%) et une pyrexie (15,9%), le plus souvent jugée liée au traitement (11,6%, aucune de grade 3 ou 4). Les autres EI graves ont été observés chez au plus 3 patients.

Neuf patients sont décédés après la perfusion de KYMRIAH (tisagenlecleucel),

- 4 patients sont décédés dans les 30 jours suivant la perfusion, majoritairement en raison d'une progression de la maladie (3 patients), et d'un sepsis sévère et défaillance multiviscérale chez un patient. A noter que chez l'un de ces patients, dont la cause principale du décès était la progression de la maladie, celui-ci a également présenté au moment du décès, un syndrome de relargage des cytokines, et un syndrome de lyse tumorale qui ont été jugés liés au traitement de l'étude.
- 5 patients sont décédés plus de 30 jours après la perfusion de KYMRIAH (tisagenlecleucel), majoritairement en raison d'une progression de la maladie (4 patients), et d'un suicide chez un patient.

3.4.4 Données de tolérance issues de l'analyse groupée des études ELIANA, ENSIGN, et d'une étude d'accès élargi (B2001X)

A la demande du CHMP, une analyse groupée des études ELIANA (79 patients), ENSIGN (64 patients) et de l'étude d'accès élargi B2001X (69 patients) a été réalisée et examinée par l'EMA afin de mieux décrire la sécurité de KYMRIAH (tisagenlecleucel) : cette analyse a porté le nombre de patients évalués de 79 à 212 et a conduit à une mise à jour de l'incidence des différents événements indésirables, sans variation majeure.

La dernière mise à jour de l'analyse groupée (9 juin 2021) des études ELIANA, ENSIGN et de l'étude d'accès élargi B2001X décrit que les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient : le syndrome de relargage des cytokines (75%), les infections (70%) dont 36% d'infections sévères (grade 3 ou supérieur), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ; l'hypogammaglobulinémie (49%), la pyrexie (43%) et la diminution de l'appétit (28%) ; et que les anomalies biologiques

hématologiques les plus fréquentes étaient la diminution des globules blancs (100%), la diminution de l'hémoglobine (99%), la diminution des neutrophiles (98%), la diminution des lymphocytes (98%) et la diminution des plaquettes (95%).

Des effets indésirables de grade 3 et 4 ont été décrits chez 86% des patients :

- Le syndrome de relargage des cytokines (37%) était l'effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 le plus fréquent. A noter qu'un SRC de grade 5 est survenu chez 1 patient (0,5%).
- la diminution des globules blancs (97%), la diminution des lymphocytes (94%), la diminution des neutrophiles (96%), la diminution des plaquettes (70%) et la diminution de l'hémoglobine (46%) étaient les anomalies biologiques hématologiques de grade 3 et 4 les plus fréquentes, ces événements de grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion.

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

Le résumé des risques du PGR de KYRMAIH (tisagenlecleucel) version 5.1 en date du 28 juillet 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous. **Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes sont inchangés depuis la dernière réévaluation.**

Risques importants identifiés	– Syndrome de relargage des cytokines – Événements neurologiques sévères – Infections – Syndrome de lyse tumorale – Déplétion prolongée en cellules B normales/ agammaglobulinémie – Affections hématologiques incluant les cytopénies
Risques importants potentiels	– Œdème cérébral – Production de lentivirus compétents pour la réplication – Tumeur secondaire (incluant l'oligo/monoclonalité due au site d'insertion du vecteur) – Nouvelle occurrence ou exacerbation d'affection auto-immune – Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte – Transmission d'agents infectieux – Diminution de la viabilité des cellules due à une manipulation inappropriée du produit
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante – Utilisation chez les patients infectés par le VHB, le VHC et le VIH – Utilisation chez les patients avec un envahissement méningé actif – Tolérance à long terme – Immunogénicité

3.4.6 Données issues des PSUR

Depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence à l'occasion de l'extension d'indication au lymphome folliculaire, un nouveau PSUR a été finalisé, il couvre la période du 13 août 2021 au 12 août 2022.

Exposition à KYMRAIH (tisagenlecleucel)

Tableau 7 : Exposition internationale après la mise sur le marché, rapportée pendant la période couverte par le dernier PSUR et cumul depuis commercialisation

	Dernier PSUR Du 13 août 2021 au 12 août 2022	Cumul jusqu'au 12 août 2022
Total	1979	6303
Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B	516	1927

Lymphome diffus à grandes cellules B	1389	4302
Lymphome folliculaire	74	74

Données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation

Au 12 août 2022, un total de 10 074 EI a été rapporté depuis la mise sur le marché de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), dont 8 555 graves et 1 519 EI non graves¹⁷.

Parmi les EI graves, 6 243 sont issus de la notification spontanée (incluant les cas provenant de la littérature et des autorités de santé) et 2 312 de la notification sollicitée (études post-marketing et registres) (Tableau 8).

Tableau 8 : Événements indésirables rapportés pendant la période du dernier PSUR et cumul depuis commercialisation

	Dernier PSUR Du 13 août 2021 au 12 août 2022		Cumul jusqu'au 12 août 2022	
	Graves	Non graves	Graves	Non graves
EI spontanés (dont littérature et autorités de santé)	1454	342	6243	1519
EI sollicités (études post-marketing et registres)	362	-	2312	-

Les systèmes de classes d'organes (SOC) les plus fréquemment concernés (rapportant plus de >10% du total des EI) étaient les suivants (par ordre décroissant) :

- Affections du système immunitaire : 14,86%, essentiellement représentés par les syndromes de relargage des cytokines et les hypogammaglobulinémies ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 14,85%, dont fièvre ;
- Investigations : 13,36%, dont diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes ;
- Affections du système nerveux : 11,11%, dont syndrome de neurotoxicité lié aux cellules immunitaires effectrices et neurotoxicité ;
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : 10,75%, dont progression de la tumeur maligne.

Au cours de la période de référence couverte par le dernier PSUR, 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.

3.4.7 Données issues du RCP

Depuis la précédente réévaluation, les principales modifications de la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP ont été :

- Mise à jour avec les résultats finaux de l'étude B2205J (ENSGN) (indication LAL à cellules B),
- Ajout de la sécurité chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire (extension d'indications),

¹⁷ Effectifs moindres que le PSUR précédent (cloture 12 août 2021) : cette différence est due à la suppression de 756 cas de la NIS CCTL019B2401 suite à une inspection MHRA. S'agissant d'une NIS exploitant des données secondaires, ces cas PV n'auraient pas dû être créés individuellement selon les Good Vigilance Practice (cf explications dans sections 9.4 du PSUR).

- Mise à jour de la sécurité chez les patients atteints de LAL à cellules B avec les résultats de l'analyse groupée des études ELIANA, ENSIGN et de l'étude d'accès élargi B2001X,
- Ajout d'un paragraphe concernant la sécurité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans atteints d'une LAL à cellules B r/r avec les résultats de l'étude observationnelle B2401.

3.4.8 Autres informations

A la suite de la mise à jour du plan de gestion des risques européen, le matériel d'éducation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été mis à jour, incluant les Livrets patients à destination des adolescents, jeunes adultes et adultes et les Livrets patients à destination des enfants, afin de mettre à disposition des patients et leurs aidants une information à jour et adaptée à la complexité de la procédure CAR T.

3.5 Données du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence

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

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

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

Afin de répondre à cette demande, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR T a été mis en place.

Lors de la précédente réévaluation, en 2021², la Commission avait regretté l'immaturité des données issues du registre français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité n'étaient pas assurées. Au moment de cette évaluation, seulement 11 centres qualifiés pour l'administration des CAR T en France avaient été activés dans le registre pour la récolte de données (parmi un total, à l'époque, de 16 centres qualifiés en France à la date de l'analyse).

A la date de la dernière mise à jour du rapport (extraction des données à la date du 9 septembre 2022), parmi les 30 centres qualifiés pour l'utilisation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 19 centres ont utilisé KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) pour le traitement des patients atteints d'une leucémie aiguë

lymphoblastique (LAL) et ont été activés pour la collecte des données dans le registre DESCAR-T. Tous ces centres ont saisi des données dans le registre et 17 ont documenté au moins 1 patient atteint d'une LAL éligible à un CAR T dans le registre.

Concernant l'exhaustivité des données du registre, le rapport d'étude décrit qu'à la date du 9 septembre 2022 (date de clôture de la base pour l'analyse décrite ci-après), 74% des commandes enregistrées dans la base de commande du laboratoire (toutes indications confondues) étaient retrouvées dans le registre DESCAR-T. Les raisons de l'écart pouvaient être expliquées par :

- la période d'éligibilité (jusqu'à l'activation de DESCAR-T dans le centre, la collecte de données était limitée aux patients ayant reçu le traitement),
- la collecte de données rétrospectives encore en cours dans certains centres,
- la collecte en continue de données prospectives,
- la collecte en continue des données du fichier de suivi des commandes.

3.5.1 Méthode

La méthodologie a été détaillée lors de la précédente réévaluation par la Commission de la transparence du 24 mars 2021².

Pour rappel, aucun test statistique comparant les différents CAR T n'est prévu. L'objectif principal du registre est d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre.

Pour rappel, les populations d'analyse étaient les suivantes :

- **Population éligible** : ensemble des patients définis comme éligibles aux CAR T par décision de RCP d'un centre pratiquant l'administration de CAR T et confirmé à l'occasion d'une visite auprès d'un médecin hématologue d'un de ces centres.
- **Population incluse** : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR T fourni dans le cadre de l'étude).
- **Population incluse modifiée** : la population incluse modifiée réunit la population traitée et la population non traitée en excluant la population en cours de procédure.
- **Population non traitée** : patients de la population incluse n'ayant pas eu de leucaphérèse ou ayant eu une leucaphérèse mais non traités par CAR T.
- **Population traitée** : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR T.

3.5.2 Résultats

3.5.2.1 Rappel des données déjà examinées par la Commission (avis du 24 mars 2021)

A l'occasion de la précédente évaluation, les données fournies étaient issues d'une analyse préliminaire au 1er septembre 2020 avec une participation médiane de 4,2 mois des 6 centres qualifiés pour l'administration des CAR T en France chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et activés dans le registre DESCAR-T pour la récolte de données (sur un total de 11 centres qualifiés à la date de l'extraction des données). La représentativité de cet échantillon par rapport à l'ensemble de la population éligible à un traitement par CAR T en France n'était donc pas assurée. De plus le monitoring des données pour les centres récemment activés n'était pas encore effectif, impactant la qualité et l'exactitude des données.

Les principaux résultats de cette analyse préliminaire ont été résumés de la façon suivante dans l'avis du 24 mars 2021² :

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

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

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

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

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

En termes de sécurité, la Commission avait conclu que les données en vie réelle, bien que parcellaires, rapportaient un profil de tolérance cohérent avec les données rapportées dans les études cliniques et marqué principalement par des SRC fréquents (DESCAR-T : 37,5 %), des événements neurologiques graves, des hypogammaglobulinémies, et des infections ».

3.5.2.2 Actualisation des données issues du registre DESCAR-T

Effectifs, suivi et exposition au traitement

À la date du 9 septembre 2022, un total de 1 826 patients étaient enregistrés dans le registre : 146 (8%) étaient atteints d'une LAL.

Le traitement par un CAR T a été évoqué en RCP chez 109 patients atteints d'une LAL (population RCP), parmi lesquels 105 patients ont été inclus (4 patients exclus : 3 en raison de leur participation à un essai clinique et 1 patient en raison de son état général lié à la maladie).

Parmi les 105 patients inclus :

- 102 patients ont bénéficié d'une commande de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) : 99 patients ont reçu la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), (1 patient était en attente de la perfusion et chez 2 patients, la fabrication avait échoué).
- 3 patients n'ont pas bénéficié d'une commande de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), (2 patients étaient en attente de leur leucaphérèse et chez 1 patient la leucaphérèse avait échoué).

Parmi les 99 patients traités, 8 ont reçu 2 perfusions de tisagenlecleucel.

Un patient a reçu une perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) après une première perfusion d'un CAR T dans le cadre d'un essai clinique. Ce patient n'a pas été inclus dans l'analyse.

En population RCP et en population éligible, la majorité des patients (respectivement 59% et 58%) ont été inclus dans le registre de façon rétrospective.

Deux échecs de fabrication de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) ont été répertoriés.

A la date du 9 septembre 2022, chez les 102 patients inclus (traités ou non), la durée médiane du suivi depuis l'éligibilité était de 19,4 mois (de 0 à 42,6 mois). Chez les patients traités par KYMRIA[®] (tisa-genlecleucel) (n=99 patients), la durée médiane du suivi depuis l'éligibilité était de 19,4 mois (de 1,1 mois à 42,6 mois). Parmi ces patients, 71 disposaient d'un suivi d'au moins 1 an, 32 d'un suivi d'au moins 2 ans et 17 d'un suivi d'au moins 3 ans.

Caractéristiques des patients

En population incluse modifiée (99 patients traités et 3 patients non traités), les principales caractéristiques des patients au moment de l'éligibilité sont décrites dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Principales caractéristiques des patients atteints d'une LAL, de la maladie et antécédents de traitement au moment de la réunion de concertation pluridisciplinaire (registre DESCAR-T)

	Population éligible		Population incluse modifiée	
	Ensemble N=108	Ensemble n=102	Population traitée n=99	Population non traitée n=3
Sexe, hommes, n (%)	61 (56,5)	59 (57,8)	57 (57,6)	2 (66,7)
Age médian (extrêmes)	17,0 (1-61)	17,0 (1-28)	17,0 (1-27)	20,0 (20-28)
< 12 ans	38 (35,2)	36 (35,3)	36 (36,4)	0
12-17 ans	17 (15,7)	17 (16,7)	17 (17,2)	0
18-25 ans	48 (44,4)	46 (45,1)	44 (44,4)	2 (66,7)
> 25 ans	5 (4,6)	3 (2,9)	2 (2,0)	1 (33,3)
Diagnostic au moment de l'inclusion, n (%)				
LAL B	100 (96,2)	98 (96,1)	95 (96,0)	3 (100)
Lymphome lymphoblastique B	2 (1,9)	2 (2,0)	2 (2,0)	0
Leucémie aiguë de phénotype mixte	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Autre	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Non renseigné	4	0	0	0
Atteinte active du système nerveux central au moment de l'inclusion, n (%)				
Non	72 (78,3)	71 (78,0)	69 (78,4)	2 (66,7)
Oui	20 (21,7)	20 (22,0)	19 (21,6)	1 (33,3)
Non renseigné	16	1	1	0
ECOG, n (%) °				
0-1	44 (88,0)	43 (87,8)	42 (89,4)	1 (50,0)
≥ 2	6 (12,0)	6 (12,0)	5 (10,6)	1 (50,0)
Donnée manquante/non renseignée	58	53	52	1
Score de Lansky, n (%)				
< 60	0	0	0	0
70	1 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,3)	0
80	8 (9,9)	8 (10,1)	8 (10,3)	0
90	10 (12,3)	10 (12,7)	10 (12,8)	0

	Population éligible		Population incluse modifiée	
	Ensemble N=108	Ensemble n=102	Population traitée n=99	Population non traitée n=3
100	19 (23,5)	19 (24,1)	19 (24,4)	0
Non évalué	43 (53,1)	41 (51,9)	40 (51,3)	1 (100)
Non renseigné	27	23	21	3
LDH > normale, n (%)				
Non	13 (50,0)	13 (50,0)	13 (52,0)	0
Oui	13 (50,0)	13 (50,0)	12 (48,0)	1 (100)
Non renseigné	82	76	74	2
Au moins une comorbidité contrindiquant la greffe, n (%)	102 (94,4)	101 (99,0)	98 (99,0)	3 (100)
Nombre de lignes de traitement antérieures, médiane (extrêmes*)	2,0 (1-7)	2,0 (1-7)	2,0 (1-7)	2,0 (1-5)
Répartition, n (%)				
1	10 (9,6)	10 (9,8)	9 (9,1)	1 (33,3)
2	54 (51,9)	53 (52,0)	52 (52,5)	1 (33,3)
≥ 3	40 (38,5)	39 (38,2)	38 (38,4)	1 (33,3)
Non renseigné	4	0	0	0
Délai médian entre la fin du dernier traitement et l'éligibilité au CAR T en mois, médiane (extrêmes)	1,86 (-1,0-76,1)	1,77 (-1,0-76,1)	1,77 (-1,0-76,1)	1,84 (0,5-3,2)
Traitements antérieurs, toutes lignes confondues, n (%) §				
Anticorps monoclonal	39 (37,5)	38 (37,3)	36 (36,4)	2 (66,7)
Chimiothérapie	103 (99,0)	101 (99,0)	98 (99,0)	3 (100)
Radiothérapie	18 (17,3)	18 (17,6)	18 (18,2)	0
Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques	43 (41,3)	41 (40,2)	40 (40,4)	1 (33,3)
Inhibiteur de kinase	12 (11,5)	12 (11,8)	11 (11,1)	1 (33,3)
Autre anticancéreux	19 (18,3)	18 (17,6)	17 (17,2)	1 (33,3)

Les pourcentages sont calculés avec pour dénominateur le nombre de patients documentés* : jusqu'à 10 lignes pouvaient être documentées dans le registre, § : traitements rapportés chez au moins 10% des patients, ° : pourcentage calculé sur le nombre de patients dont les données étaient renseignées.

Conditions d'utilisation

En population incluse modifiée (patients traités et non traités), 84,3% des patients ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie, il s'agissait le plus souvent d'un d'une chimiothérapie.

Tableau 10 : Traitements d'attente (registre DESCAR-T, patients atteints d'une LAL)

	Population incluse modifiée n=102	Population traitée n=99	Population non traitée n=3
Patients ayant reçu un traitement d'attente, n (%)	86 (84,3)	85 (85,9)	1 (33,3)
Nombre de lignes, n (%)			
1	72 (83,7)	72 (84,7)	0
2	12 (14,0)	11 (12,9)	1 (100)
3	2 (2,3)	2 (2,4)	0
Délai médian entre la réunion de concertation pluridisciplinaire et le 1er traitement d'attente, jours	7,0	7,0	16,0
Traitements d'attente les plus fréquents, n (%*)			
Chimiothérapie	80 (93,0)	79 (92,9)	1 (100)
Corticostéroïde	18 (20,9)	18 (21,2)	0
Anticorps monoclonal	14 (16,3)	13 (15,3)	1 (100)
Autre anti-cancéreux	9 (10,5)	9 (10,6)	0
Réponse au dernier traitement d'attente, n (%)			
Rémission complète	37 (43,0)	37 (43,5)	0
Réfractaire/rechute	40 (46,5)	39 (45,9)	1 (100)
Non évaluée	7 (8,1)	7 (8,2)	0
Non renseigné	2 (2,3)	2 (2,4)	0

* : Les pourcentages sont calculés avec pour dénominateur le nombre de patients ayant reçu un traitement d'attente. Source : tableau 36 de l'annexe du rapport

Parmi les 99 patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), tous avaient précédemment reçu une chimiothérapie lymphodéplétive (association fludarabine + cyclophosphamide).

Le délai médian entre la réunion de concertation pluridisciplinaire et la 1^{ère} leucaphérèse était de 5 jours. La très grande majorité des patients n'ont nécessité qu'une leucaphérèse (90 patients, 90,9%) et 9 patients (9,1%) en ont nécessité 2 ; le prélèvement a été réalisé dans tous les cas en 1 journée.

Les délais médians ont été les suivants :

- **Délai médian entre la réunion de concertation pluridisciplinaire et l'injection du CAR T a été de 58 jours (29 à 420 jours),**
- Délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire et la 1^{ère} commande de tisagenlecleucel a été de 10 jours (de - 29 à 190 jours),
- Délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion a été de 55 jours (de 34 à 420 jours),
- Délai médian entre la commande et la réception des poches a été de 35 jours (18 à 304 jours),
- Délai entre la commande et la perfusion a été de 48,5 jours (de 15 à 385 jours),
- Délai entre le départ des cellules (de l'aphérèse) du patient de l'hôpital et la réception des poches (du produit final CAR T) par l'hôpital a été de 30 jours (22 à 67 jours).

Critère principal de jugement : survie globale depuis l'éligibilité

A la date d'extraction des données au 9 septembre 2022, avec un suivi médian de 19,4 mois (IC95% [14,8 ;24,0]), par rapport à la date d'éligibilité, 34 des patients (34,3% des patients traités) atteints de

LAL suivis dans le cadre du registre DESCAR-T sont décédés (toutes causes confondues). La médiane de survie globale a été de 26 mois (IC95% [18,5 ; NE]).

Tableau 11 : Données de survie globale depuis l'éligibilité (analyse du 9 septembre 2022 ; population incluse modifiée, traitée et non traitée)

DESCAR-T	Population incluse modifiée n=102	Population traitée n=99
Suivi médian, mois (IC95%)	Non disponible	19,4 (14,8 ;24,0)
Nombre de décès, n (%)	37 (36,3)	34 (34,3)
Médiane de survie globale, mois (IC95%)	24,9 (18,5 ; NE)	26,0 (18,5 ; NE)
Estimation de la survie à :		
6 mois, % (IC95%)	88,0 (79,3 ;93,2)	90,8 (82,5 ;95,3)
12 mois, % (IC95%)	72,4 (61,3 ;80,8)	74,7 (63,5 ;83,0)
18 mois, % (IC95%)	64,3 (52,2 ;74,1)	66,4 (54,0 ;76,1)
24 mois, % (IC95%)	51,5 (38,2 ;63,4)	53,2 (39,5 ;65,2)

Critères secondaires de jugement :

Survie globale depuis la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

Chez les 99 patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), après un suivi médian de 14,5 mois (de 0,1 à 40,5 mois), 29 patients (29,3%) étaient décédés. La médiane de survie globale depuis la perfusion de KYMRIA[®] a été de 29,5 mois (IC95% [18,5 ; NE]).

Pourcentage de réponse après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

Parmi les 99 patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), une évaluation de la réponse a été renseignée chez 98 patients à 1 mois. A 1 mois post-perfusion, 85 patients (86,7%) étaient en rémission ; à cette date, 1 patient était décédé, 9 patients étaient en échec et 3 patients n'étaient pas évalués. Parmi les patients en rémission, la maladie résiduelle a été recherchée chez 65 et elle était négative chez 62 patients (95,4%).

Survie sans maladie depuis la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

La survie sans maladie est définie par le délai entre la date de la 1^{ère} réponse et la 1^{ère} rechute, le décès ou un diagnostic de nouveau cancer. Chez les 85 patients en rémission, à la date d'analyse, 37 patients avaient rechuté et 3 patients étaient décédés en l'absence de rechute (parmi lesquels, 2 en raison d'une toxicité retardée) ; la médiane de survie sans maladie (calculée à compter du 30^{ème} jour après la perfusion de tisagenlecleucel) a été de 11,9 mois (IC95% [8,3 ;19,8]).

Survie sans événement depuis la perfusion

La survie sans événement est définie par le délai entre la date de la 1^{ère} administration de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et l'absence de rémission à 1 mois (échec du traitement), la 1^{ère} rechute, le décès ou un diagnostic de nouveau cancer.

Chez les 99 patients ayant reçu la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), à la date d'analyse, 37 patients avaient rechuté, 9 patients étaient en échec du traitement et 4 patients étaient décédés en l'absence de rechute ; la médiane de survie sans événement (calculée à compter de la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)) a été de 11,4 mois (IC95% [7,2 ;17,7]).

Les progressions/rechutes après la 1^{ère} perfusion

Après la 1^{ère} perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 44 des 99 patients ont présenté au moins 1 progression/rechute : 30 de ces patients avaient présenté une rechute, 8 avaient présenté 2 rechutes

et 6 patients 3 ou 4 rechutes. Le délai médian de la 1^{ère} progression ou rechute depuis la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été de 5,7 mois (extrêmes : 0,1 - 28,6 mois).

Chez les 14 patients ayant présenté plus d'une progression ou rechute, le délai médian entre la 1^{ère} et la deuxième progression ou rechute a été de 3,7 mois (extrêmes : 1,0 - 13,2 mois).

Les traitements postérieurs à la 1^{ère} perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

Traitements administrés en l'absence de progression

Après la 1^{ère} perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), chez 8 patients un nouveau traitement a été administré en l'absence de progression, après, en médiane, 121 jours : 4 de ces patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 1 patient une 2^{ème} perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Traitements administrés après progression

Parmi les 44 patients ayant présenté une progression, 34 (77,3%) ont reçu un traitement de leur 1^{ère} progression, il s'agissait le plus souvent d'un anticorps monoclonal (47,1%), d'une chimiothérapie (47,1%), d'une GCSH (29,4%), d'une nouvelle perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) (20,6%) ou d'un autre traitement anti-cancéreux (17,6%). Parmi les patients disposant d'une évaluation de la réponse à ce nouveau traitement (26 patients), 12 patients étaient en rémission.

Persistance de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

A ce jour, il n'existe pas de mesure standardisée de la persistance des CAR T et son évaluation n'est pas réalisée en routine : une évaluation à 1 mois a été renseignée chez 56 patients et chez 43 au 3^{ème} mois, presque exclusivement sur prélèvement sanguin (respectivement 51 et 38 patients). A 1 mois, des CAR T ont été identifiés chez 51 des 56 patients et à 3 mois chez 28 des 43 patients. Le pourcentage médian de cellules portant le transgène était respectivement de 11,0% et 1,5%. Compte tenu de la faible proportion de patients retenus dans cette analyse (> 20% de données manquantes) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.5.2.3 Données actualisées de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Parmi les 99 patients traités par tisagenlecleucel, une toxicité spécifique des CAR T a été observée chez 74 patients (74,7%). Ces toxicités ont nécessité un traitement chez 43 d'entre eux (58,1%), il s'agissait le plus souvent d'un anti IL-6 et/ou d'un corticostéroïde (28 patients). Un total de 39 patients des 74 patients (52,7%) ont été admis en réanimation en raison d'une toxicité.

Evènements indésirables d'intérêt particulier

Le syndrome de relargage des cytokines

Un syndrome de relargage des cytokines a été observé chez 70 patients (70,7%), il était de grade ≥ 3 chez 20 patients (20,2%). Le délai médian de survenue était de 3 jours après la perfusion de tisagenlecleucel, chez 1 patient un syndrome de relargage des cytokines a été observé 11 jours après la perfusion ; la durée médiane du syndrome était de 6 jours. Un seul évènement a été observé chez tous les patients.

Les syndromes de relargage des cytokines ont nécessité un traitement chez 41 des 70 patients (58,6%), il s'agissait le plus souvent de tocilizumab (37 patients) et de corticostéroïdes (27 patients). Aucun syndrome de relargage des cytokines n'a entraîné le décès.

Neurotoxicité

Une neurotoxicité a été observée chez 22 patients (22,2%), de grade ≥ 3 chez 8 patients (8,1%). Le délai médian de survenue était de 6 jours après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Un seul événement a été observé chez tous les patients.

Les neurotoxicités ont nécessité un traitement chez 17 des 22 patients, il s'agissait le plus souvent de tocilizumab (15 patients) et de corticostéroïdes (14 patients). Aucune neurotoxicité n'a entraîné le décès.

Syndrome d'activation macrophagique

Un syndrome d'activation macrophagique a été observé chez 16 patients (16,3%), observé en médiane 6,5 jours après la perfusion. Le syndrome d'activation macrophagique a nécessité un traitement chez 11 des 16 patients, il s'agissait le plus souvent de tocilizumab (11 patients) et de corticostéroïdes (10 patients).

Décès

Parmi les 99 patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 34 patients sont décédés, le plus souvent en raison de la progression de la maladie (27 patients, 79,4% des décès).

Parmi les 102 patients inclus (traités ou non par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 37 patients (36,3%) étaient décédés à la date d'analyse, le plus souvent en raison d'une progression de la maladie (30 des 37 décès, 81,1%),

Les autres décès étaient dus à :

- Une toxicité observée pendant les 3 mois suivant la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) : 1 patient (syndrome de lyse tumorale avec défaillance multiviscérale),
- Une toxicité observée plus de 3 mois après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) : 3 patients (1 infection virale, 1 maladie veino-occlusive (MVO) et 1 défaillance multiviscérale),
- Le décès de 3 patients (8,1%) était lié à une toxicité retardée, d'un patient (2,7%) à une toxicité aiguë (2,7%) ; le décès de 2 patients était lié à une autre raison et 1 décès n'était pas documenté. La médiane de survie globale depuis l'éligibilité a été de 24,9 mois (IC95% [18,5 ; NE]).

3.6 Données d'utilisation

3.6.1 Etude PASS CCTL019B2401 issue des registres EBMT et CIBMTR

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

Méthode

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

- Une base de données nord-américaine (CIBMTR - Center for International Blood and Marrow Transplant Research),

- Une base de données européenne (EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplant).

L'objectif principal de cette étude est de collecter des données de sécurité chez les patients atteints d'une prolifération maligne de cellules B (LAL-B ou LNH, y compris LDGCB) ayant été traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) après commercialisation. Parmi les objectifs secondaires, l'étude prévoit également des analyses de l'efficacité. Il est prévu d'inclure environ 2 500 patients sur 5 ans, dont environ 1 000 enfants et jeunes adultes atteints de LAL). Une période de 15 ans de suivi est prévue pour chaque patient.

3.6.1.1 Rappel des données déjà évaluées issues du rapport annuel de 2020

Les données déjà examinées par la Commission étaient issues d'une extraction des données en date du 29 mai 2020 (CIBMTR) et du 8 juin 2020 (EBMT).

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

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du produit a été de 49 jours (min 0 ; max 1196) dans le CIBMTR et de 40 jours (min 0 ; max 414) dans l'EBMT. Le pourcentage de rémission complète a été de 85,4% (IC95% [81,0 ; 89,1]) dans le registre CIBMTR et de 80,8% (IC95% [60,6 ; 93,4]) dans l'EBMT.

Seul le CIBMTR rapporte des données concernant la durée médiane de la réponse (23,9 mois, IC95% [12,4 ; NE]), la survie sans événement (médiane de 12,3 mois, IC95% [9,3 ; NE]) et les décès (19%, médiane non atteinte).

3.6.1.2 Actualisation des données issues rapport annuel de 2022

Les données détaillées dans le présent avis sont issues d'une extraction des données en date du 7 avril 2022 pour le registre de l'EBMT et du 4 mai 2022 pour le registre du CIBMTR. Aux dates d'extraction, le recul médian depuis l'administration la 1ère administration de KYMRIA (tisagenlecleucel) était de 28,3 mois pour le CIBMTR et 29,3 mois pour l'EBMT. **La durée médiane de suivi était de 12,1 et 11,5 mois pour le CIBMTR et l'EBMT respectivement.**

Caractéristiques des patients et conditions d'utilisation

A la date d'extraction des données, 858 patients enfants ou jeunes adultes atteints d'une LAL B en rechute ou réfractaire traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) avait été inclus dans cette étude (778 issus du registre du CIBMTR et 80 du registre de l'EBMT). Sur ces 858 patients, 754 avaient un suivi suffisant pour l'analyse de l'efficacité et 778 pour la tolérance.

La majorité des patients (92%, 91/99 patients) atteints d'une LAL ont reçu une seule administration de KYMRIA (tisagenlecleucel). Les patients étaient en médiane âgés de 13,8 ans (min : 0,4 ; max : 37,60) dans le CIBMTR et de 14,7 ans (min : 1,2 ; max : 26,6) dans l'EBMT, environ le tiers était âgé de moins de 10 ans. Dans les deux registres, les patients étaient majoritairement de sexe masculin (CIBMTR : 59,8% ; EBMT : 65,0%) et avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (CIBMTR : 88,2% ; EBMT : 80,0%). Le pourcentage de patients ayant reçu au moins une GCSH antérieure était plus élevé dans l'EBMT (55% ; 44/80), que dans le CIBMTR (25,1% ; 196/778). Les patients avaient été traités antérieurement, en médiane, par 4 lignes de traitement dans le registre du CIBMTR et par 3 lignes dans le registre de l'EBMT. Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de KYMRIA

(tisagenlecleucel) a été de 48 jours (min : 24 ; max : 1196 jours) dans le CIBMTR et de 53 jours (min : 29 ; max : 182 jours) dans l'EBMT (stable par rapport au dernier rapport).

Résultats d'efficacité

Les données actualisées d'efficacité concernant les réponses complètes sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Pourcentage de rémissions complètes et durée de la réponse (bases CIBMTR et EBMT)

	CIBMTR (n=687)	EBMT (n=67)
Meilleure réponse pendant le suivi, n (%) [IC95%]		
Rémission complète	589 (85,7) [82,9 ;88,3]	56 (83,6) [72,5 ;91,5]
Rémission partielle (>50%)	Non applicable	4 (6,0)
Absence de réponse	98 (14,3)	7* (10,4)
Patients avec mesure de la maladie résiduelle minimale, n	314	Non rapporté
Négative	311 (99,0)	--
Positive	3 (1,0)	--
Meilleure réponse à 100 jours, n (%) [IC95%]		
Rémission complète	585 (85,2) [82,5 ;88,0]	53 (79,1) [67,4 ;88,1]
Rémission partielle (>50%)	Non applicable	4 (6,0)
Absence de réponse	100 (14,6)	8* (11,9)
Patients avec mesure de la maladie résiduelle minimale à 100 jours, n	313	Non rapporté
Négative	310 (99,0)	--
Positive	3 (1,0)	--

* : 2 patients décédés pendant les 3 mois suivant la perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel) sans évaluation de la réponse ont été considérés non répondeurs.

La durée de la rémission (analysée uniquement dans le registre du CIBMTR) a été, en médiane, de 36,0 mois (IC95% [23,9 ; NE]). Le pourcentage de patients en vie et en rémission a été estimé à 77,4% à 6 mois et à 64,9% à 12 mois.

La survie sans événement (disponible uniquement pour le registre du CIBMTR). A la date d'analyse, 225 des 687 patients (32,8%) étaient en vie et sans événement (décès toutes causes après rémission, rechute de la maladie ou échec du traitement). La médiane de survie sans événement a été de 14,6 mois (IC95% [12,0 ;20,7]). Le pourcentage de patients en vie et sans événement a été estimé à 67,9% à 6 mois et à 55,0% à 12 mois.

Parmi les 687 patients du registre CIBMTR, un total de 188 patients (27,4%) ont reçu un traitement additionnel pendant leur rémission, notamment une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une nouvelle perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel), un autre CAR T ou un autre traitement.

Parmi les 589 patients du registre CIBMTR ayant obtenu une rémission complète, un total de 179 patients (30,4% des patients en rémission) ont reçu un nouveau traitement pendant la rémission, le plus souvent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (116 patients, 19,7%), 54 patients (9,2%) une nouvelle perfusion de KYMRIA (tisagenlecleucel) et 6 patients (1,0%) d'un autre CAR T.

Dans le registre CIBMTR, 501 des 687 patients (72,9%) étaient en vie et 186 (27,1%) étaient décédés, la médiane de survie globale n'était pas estimable, le pourcentage de patients en vie à 12 mois, était estimé à 79,8% (IC95% [76,3 ;82,8]).

Dans le registre de l'EBMT, 17 des 67 patients (25,4%) étaient décédés, la médiane de survie globale n'était pas estimable ; le pourcentage de patients en vie à 12 mois était estimé à 77,0% (IC95% [66,3 ;87,4]).

Résultats de tolérance

La grande majorité des EI rapportés dans l'étude B2401 sont survenus pendant les 100 jours suivant la 1ère administration de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Tableau 13 : Données de tolérance (base CIBMTR et EBMT)

B2401 n (%)	CIBMTR				EBMT
	Dans les 100 jours (n=711)	Entre 101 jours et 12 mois (n=618)	Après 12 mois (n=370)	A n'importe quel moment (n=711)	Dans les 100 jours (n=67)
Syndrome de relargage des cytokines	408 (57,4)	3 (0,5)	1 (0,3)	413 (58,1)	38 (56,7)
Grade ASTCT					
Grade 3	63 (8,9)	NA	NA	NA	4 (6,0)
Grade 4	44 (6,2)	NA	NA	NA	2 (3,0)
Grade 5	10 (1,4)	NA	NA	NA	0*
Neurotoxicités	158 (22,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	161 (22,6)	7 (10,4)
Grade 3	35 (4,9)	NA	NA	NA	0
Grade 4	27 (3,8)	NA	NA	NA	1 (1,5)
Grade 5	1 (0,1)	NA	NA	NA	0
Cancers secondaires	5 (0,7)	1 (0,2)	2 (0,5)	8 (1,1)	1 (1,5)
Hypogammaglobulinémie	426 (59,9)	59 (9,5)	8 (2,2)	492 (69,2)	27 (42,9)
Syndrome de lyse tumorale	15 (2,1)	4 (0,6)	NA	21 (3,0)	1 (1,5)
Grade 3	6 (0,8)	1 (0,2)	NA	7 (1,0)	NA
Grade 4	6 (0,8)	2 (0,3)	NA	8 (1,1)	NA
Grade 5	0	NA	NA	0	NA
Autres toxicités	41 (5,8)	4 (0,6)	1 (0,3)	53 (7,5)	NA
Infections cliniquement significatives	209 (29,4)	155 (25,1)	49 (13,2)	377 (53,0)	20° (30,8)

*: un décès a été attribué à un SRC mais n'a pas été déclaré en tant qu'événement de grade 5, ° : pendant la totalité du suivi. NA : non analysé ou non disponible.

Concernant les données relatives au décès, chez les patients ayant une LAL et traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), 192 des 711 patients du registre du CIBMTR (27,0%) et 17 des 67 patients du registre de l'EBMT (25,4%) étaient décédés à la date d'analyse, parmi lesquels respectivement 20 patients (2,8%) et 4 patients (6,0%) étaient décédés pendant les 30 jours suivant la perfusion.

Parmi les 192 patients du registre CIBMTR décédés, 102 sont décédés en raison de la maladie. Les autres causes de décès ont été principalement (> 5 % des cas) :

- les infections (23 patients),

- défaillance d'organe (31 patients)
- affection pulmonaire (9 patients)

A noter que, parmi les patients 192 patients décédés du registre CIBMTR, 20 patients sont décédés dans les 30 jours suivant la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Chez ces 20 patients, les principales causes de décès ont été : la maladie (8 patients), le syndrome de relargage cytokinique (3 patients), une infection (3 patients), une défaillance d'organe (3 patients), une hémorragie (1 patient), pneumonie (1 patient), encéphalopathie (1 patient). Parmi les 17 patients décédés du registre EBMT décédés, 13 patients sont décédés plus de 30 jours suivant la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Chez ces 13 patients, tous les décès ont été causés par une rechute ou progression de la maladie.

Pendant les 30 jours suivant la perfusion :

- Selon le registre du CIBMTR : un syndrome de relargage des cytokines a été la cause du décès de 3 patients (0,4%), les autres causes de décès étaient la maladie (8 patients), une infection (3 patients), une défaillance d'un organe (3 patients), une hémorragie intracrânienne (1 patient) ou une autre cause (2 patients)
- Selon le registre de l'EBMT : les causes du décès étaient la récurrence ou la progression de la maladie (1 patient), un événement lié au CAR T (une infection fongique chez 1 patient et un syndrome de relargage des cytokines chez 1 patient) et une insuffisance cardiaque chez 1 patient.

3.6.2 Données spécifiques relatives au sous-groupes des patients âgés de moins de 3 ans issus des registres CIBMTR et EBMT

Ces données ont été collectées dans le cadre de la demande de l'EMA d'étude post-autorisation d'efficacité (PAES). Une analyse de l'efficacité et de la sécurité de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) a été réalisée chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints d'une LAL s'appuyant sur l'étude PASS B2401. A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé une analyse réalisée avec l'appui du rapport annuel de l'étude PASS de l'année 2021, ainsi que la dernière mise à jour de l'étude PASS (rapport annuel 2022). L'analyse issue du rapport plus récent (ayant inclus le plus de patients) sera présentée dans cet avis.

Données d'efficacité

Au total, 59 patients âgés de moins de 3 ans ont été inclus dans le registre du CIBMTR (58 patients atteints d'une LAL et 1 patient atteint d'un LNH) et 4 patients ont été inclus dans le registre de l'EBMT (tous atteints de LAL), et traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Parmi les 59 patients inclus dans le registre du CIBMTR, 53 ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité. Ces patients âgés de moins de 3 ans, 38 (71,7%) étaient en vie à la date de l'analyse, pourcentage comparable à celui observé chez les 634 patients âgés de 3 ans et plus. La médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Les données d'efficacité ont permis d'observer des résultats comparables à ceux rapportés chez les patients plus âgés : 77,4% (41/53 patients), IC95% [63,8 ;87,7]) des patients ont obtenu une rémission complète. Chez les 41 patients en rémission complète, la durée médiane de la réponse n'était pas estimable ; 12 patients (29,3%) étaient en vie sans rechute, 17 patients (41,5%) avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, 8 patients (19,5%) avaient rechuté ou étaient décédés et 4 patients (9,8%) avaient bénéficié d'une nouvelle perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Parmi les 4 patients inclus dans le registre de l'EBMT, 3 patients étaient encore en vie et 1 patient est décédé en raison de la maladie moins de 30 jours après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). A 100 jours, le taux de rémission complète (meilleure réponse) était de 75%.

Données de tolérance

Parmi les 59 patients inclus dans le registre du CIBMTR, 54 ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

Un syndrome de relargage des cytokines a été observé chez 33 patients (61,1%), le plus souvent de grade 1 ou 2 (29 patients) ; 1 patient a présenté un SRC de grade 3, 2 patients un SRC de grade 4 et le SRC a entraîné le décès d'un patient. Le délai médian d'apparition du SRC était de 6 jours et son traitement le plus fréquent a été le tocilizumab.

Une neurotoxicité a été observée chez 7 patients (13,0%). Ces événements étaient de grade 1 chez 1 patient, de grade 3 chez 3 patients et de grade 4 chez 2 patients. Le délai médian d'apparition des neurotoxicités était de 6 jour et leur traitement a comporté notamment des antiépileptiques, des corticostéroïdes et le tocilizumab.

Au moins une infection cliniquement pertinente a été observée chez 21 patients (38,9%), une hypogammaglobulinémie chez 33 patients (61,1%), un syndrome de lyse tumorale chez 2 patients (3,7%) et un nouveau cancer chez 1 patient (1,9%).

Au total, 18 de ces 54 patients âgés de moins de 3 ans (33,3%) sont décédés, 10 de ces décès étaient liés à la maladie.

Parmi les 4 patients inclus dans le registre de l'EBMT, un syndrome de relargage des cytokines a été observé chez 2 patients et une hypogammaglobulinémie chez 1 patient. Aucun des autres événements d'intérêt n'a été observé.

Un patient est décédé en raison de la maladie moins de 30 jours après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

3.6.3 Efficacité et sécurité du tisagenlecleucel en fonction du contenu des poches avec l'appui du registre CIBMTR

Une analyse de l'efficacité et de la sécurité de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) avec l'appui du registre du CIBMTR a été réalisée afin d'étudier l'impact d'un doublement de la dose de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et d'une augmentation de 10% de la viabilité. L'analyse a porté sur 245 patients atteints d'une LAL et traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

La dose médiane de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) était de $2,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR positifs /kg chez les patients pesant ≤ 50 kg et de $0,9 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR positifs chez les patients pesant > 50 kg ; la viabilité médiane était de 87,1% (de 66,7% à 96,8%).

Chez les patients atteints d'une LAL, quel que soit le poids du patient, il n'a pas été observé d'impact de la dose sur le pourcentage de rémissions, ni sur l'incidence des syndromes de relargage des cytokines. Des résultats similaires étaient observés après ajustement selon le pourcentage de blastes médullaires ($< 5\%$ versus $\geq 5\%$) et le statut de la maladie (rémission complète, oui versus non) avant la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Selon que la viabilité du produit perfusé soit $< 80\%$ (n=33) ou $\geq 80\%$ (n=212), l'analyse de différents critères d'efficacité et de sécurité n'a pas suggéré de différences, notamment en termes de pourcentage de rémission et de survie globale.

La réponse et l'incidence des syndromes de relargage des cytokines (SRC) en fonction de la dose de KYMRIA (tisagenlecleucel) ont été analysées par un modèle de régression logistique. Les odds ratios calculés correspondent à l'effet d'un doublement de la dose et à l'effet d'une augmentation de 10% de la viabilité.

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

Dans l'indication LAL, pendant la période du 23 février 2021 au 22 février 2023, 75 demandes de traitement ont été reçues :

- Dont 1 demande annulée après le début de la fabrication d'un lot de KYMRIA (tisagenlecleucel) et non délivrée aux établissements hospitaliers.
- Dont 2 demandes annulées avant le début de la fabrication d'un lot de KYMRIA (tisagenlecleucel) et non délivrées aux établissements hospitaliers.
- Dont 72 demandes de traitement approuvées réparties comme suit :
 - 60 lots produits et livrés aux établissements de santé (dont 3 lots out-of-commercial specification (OOS) acceptés)
 - 12 demandes non livrées aux établissements de santé, réparties comme suit :
 - 7 demandes pour lesquelles aucun lot KYMRIA (tisagenlecleucel) n'a été produit (productions non conformes et arrêtées),
 - 5 demandes pour lesquelles la production est en cours.

Délais de production :

- Le délai médian entre la commande de KYMRIA (tisagenlecleucel) et la livraison était de 33 jours, ce délai a pu être calculé à partir de 57 lots (hors OOS) parmi les 60 lots produits et livrés aux établissements de santé.
- Le délai médian entre le départ des cellules de l'établissement et la réception de KYMRIA (tisagenlecleucel) par l'établissement était de 26 jours, ce délai a pu être calculé à partir de 57 lots (hors OOS) parmi les 60 lots produits et livrés aux établissements de santé.

3.6.5 Données issues de la littérature

L'expérience de deux centres en France

L'étude de cohorte (Dourthe et al. 2021)¹⁸ a porté sur 51 patients atteints d'une LAL traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) entre avril 2016 et décembre 2019 à l'hôpital Robert Debré et à l'hôpital Saint Louis. S'agissant des deux centres ayant documenté le nombre le plus important de patients dans le registre DESCAR-T et ayant participé à l'étude ELIANA, avec l'hypothèse que les patients de leur cohorte soient inclus dans le registre DESCAR-T, les résultats d'efficacité et de sécurité, conformes à ceux observés dans le registre DESCAR-T.

Cette étude s'intéressait aux facteurs prédictifs associés à la résistance précoce au traitement et à l'apparition de rechutes. D'après les résultats de cette étude ont suggéré que la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, la persistance d'une maladie résiduelle et la perte de l'aplasie B étaient associés à une augmentation de l'incidence cumulée des rechutes, qu'un antécédent de traitement par blinatumomab était associé à une diminution de la survie sans événement et qu'un envahissement médullaire > 50% était associé à une diminution de la survie globale. Il a également été

¹⁸ Dourthe et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2021 Dec. Epub 2021 May 17.

rapporté qu'une faible charge tumorale avant la lymphodéplétion était associée à un risque de rechute avec expression du CD19 et qu'une charge tumorale importante était associée à un risque de rechute avec perte de l'expression du CD19 et un risque de survenue d'un syndrome de relargage des cytokines.

L'expérience Pediatric Real-World CAR consortium

Le Pediatric Real-World CAR Consortium a analysé l'efficacité et la sécurité de KYMIRAH (tisagenlecleucel) dans une cohorte de 185 patients atteints d'une LAL traités par KYMIRAH (tisagenlecleucel) entre août 2017 et mars 2020 selon la charge tumorale de la maladie avant le traitement, la présence d'une atteinte extra-médullaire et selon la dose de KYMIRAH (tisagenlecleucel). Il a également analysé l'évolution de la maladie chez les patients n'ayant pas répondu au traitement ou ayant rechuté après le traitement par KYMIRAH (tisagenlecleucel)^{19,20,21,22}.

Dans une étude de cohorte (Schultz et al. 2022), 200 patients ont bénéficié d'une commande de KYMIRAH (tisagenlecleucel), parmi lesquels 185 patients ont reçu la perfusion. L'âge médian des patients était de 12 ans, 16% des patients étaient réfractaires et 83% étaient en rechute. Les patients avaient reçu, en médiane, 3 lignes antérieures de traitement, 25% des patients présentaient au moins 1 antécédent de GCSH et 21% un antécédent de traitement par une thérapie anti-CD19.

L'objectif a été d'évaluer la réponse à KYMIRAH (tisagenlecleucel) en matière de survie et de toxicité, en fonction de la charge tumorale.

L'analyse de l'efficacité a porté sur 184 patients. Globalement, les résultats d'efficacité ont été cohérent avec ceux rapportés dans ELIANA.

Concernant la charge tumorale avant le traitement, les auteurs ont distingué :

- les patients présentant une maladie avec une charge tumorale importante avant la perfusion de KYMIRAH (tisagenlecleucel) ($\geq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, présence de blastes dans le sang périphérique, atteinte du système nerveux central CNS-3, atteinte extra-médullaire hors système nerveux central (SNC)), soit 94 patients (51%),
- des patients présentant une maladie avec une faible charge tumorale ($< 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, pas de blastes dans le sang périphérique, atteinte du système nerveux central CNS-1 ou CNS-2, pas d'atteinte extra-médullaire), soit 41 patients (22%),
- des patients présentant une maladie indétectable, soit 46 patients (25%).

Dans ces 3 populations, le pourcentage de rémission a été respectivement de 73%, 98% et 100%.

Des analyses univariées et multivariées ont montré que les patients présentant une maladie avec une charge tumorale importante présentaient une survie globale moindre (le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 58%) que les patients présentant une maladie avec une faible charge tumorale (le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 85%) ou une maladie indétectable (le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 95%).

Dans la population totale de l'étude, le pourcentage de patients rapportant un syndrome de relargage des cytokines de grade ≥ 3 ou une neurotoxicité était respectivement de 21% et 7%. Chez les patients

¹⁹ Schultz LM et col. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. J Clin Oncol 2022;40(9):945-955.

²⁰ Fabrizio VA, Phillips CL, Lane A et col. Tisagenlecleucel outcomes in relapsed/refractory extramedullary ALL: a Pediatric Real World CAR Consortium Report. Blood Adv 2022;6(2):600-610.

²¹ Stefanski H et col. Higher doses of tisagenlecleucel associate with improved outcomes: a report from the pediatric real-world CAR consortium. Blood Adv 2022;bloodadvances.2022007246. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007246. Online ahead of print.

²² Schultz LM et col. Outcomes After Nonresponse and Relapse Post-Tisagenlecleucel in Children, Adolescents, and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2023;41(2):354-363.

présentant une maladie avec une charge tumorale importante, ces pourcentages étaient de respectivement 35% et 9%.

L'étude de cohorte (Fabrizio VA et al. 2022) a également été analysée selon que les patients présentaient une atteinte du système nerveux central CNS-3 (40 patients : isolée chez 23 patients, associée à une atteinte médullaire chez 17 patients), une atteinte extra-médullaire hors système nerveux central (15 patients) ou une maladie médullaire uniquement (129 patients).

L'objectif a été d'analyser l'efficacité de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) en fonction de la localisation de la LAL (atteinte du système nerveux central, atteinte extra médullaire hors système nerveux central, ou atteinte médullaire uniquement).

Une rémission complète a été observée chez 35 des 40 patients (88%) présentant une atteinte du système nerveux central et chez 10 des 15 patients (66%) présentant une atteinte extra-médullaire hors système nerveux central.

Les résultats de cette étude n'ont pas suggéré de différence en termes de survie globale ou de survie sans événement entre les 3 populations de patients.

La portée de ces résultats est limitée compte tenu des certaines limites, à savoir la nature rétrospective de l'étude, et le nombre réduit de patients hétérogènes.

Dans l'étude Stefanski H et al. 2022 l'objectif a été de déterminer si la dose de cellules CAR T pouvait affecter la survie globale, la survie sans événement ou la survie sans rechute chez les patients ayant été traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

Les données rétrospectives ont été recueillies auprès des établissements membres du Pediatric Real World CAR Consortium et comprenaient 185 patients ayant reçu KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). Parmi les 185 patients ayant reçu la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la dose a été renseignée chez 180 patients. Quatre groupes de dose ont été définis correspondants aux quartiles :

- Dose 1 : 0,134 à 1,300 x10⁶/kg, 48 patients,
- Dose 2 : 1,301 à 1,700 x10⁶/kg, 46 patients,
- Dose 3 : 1,701 à 2,400 x10⁶/kg, 43 patients,
- Dose 4 : 2,401 à 5,100 x10⁶/kg, 43 patients.

Les résultats de cette l'analyse ont suggéré que des doses plus élevées de tisagenlecleucel sont associées à une amélioration des résultats en termes de survie. D'autres recherches sont nécessaires pour élucider la relation entre le dosage seuil de CAR T et les résultats cliniques.

L'étude rétrospective Schultz LM et al. 2022, avait pour objectif d'explorer les résultats en termes de survie chez les non répondeurs ou chez les patients CD19+ et CD19- en rechute ; et d'explorer les variables associées à une survie inférieure.

Parmi les 184 patients de la cohorte analysée, 23 n'ont pas présenté de réponse au traitement, parmi lesquels 20 (95%) présentaient une maladie avec une charge tumorale importante.

Parmi les non répondeurs, le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 19%.

Parmi les 156 patients en rémission après la perfusion de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), après un suivi médian d'un peu plus d'un an, 57 avaient rechuté ; chez les 52 patients disposant d'une évaluation de l'expression du CD19, 30 patients exprimaient le CD19 à la rechute et 22 patients ne l'exprimaient plus. Chez les patients en rémission, l'incidence cumulée des rechutes à 12 mois a été de 37% (IC95% [30 ;47]).

Chez les 57 patients en rechute, le pourcentage de patients en vie 12 mois après la rechute a été de 52% (IC95% [38 ;71]) : 30% (IC95% [14 ;66]) chez les 22 patients n'exprimant plus le CD19 et 68% (IC95% [49 ;92]) chez les patients continuant d'exprimer le CD19.

L'expérience de 18 centres en Allemagne

Une étude rétrospective (Brader et al. 2023)²³, incluant 18 des 26 centres autorisés en Allemagne a documenté l'ensemble de leurs patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) dans leurs centres entre août 2018 et janvier 2022, soit 81 patients.

Compte tenu du manque de représentativité de l'échantillon sélectionné (plus de 20% des centres Allemand n'ont pas été inclus dans l'étude), un biais d'échantillonnage ne peut être exclu. Par conséquent, les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans le présent avis.

3.7 Modification du parcours de soins

KYMRIA (tisagenlecleucel) présente un mode d'administration unique par rapport aux administrations répétées des alternatives médicamenteuses.

KYMRIA (tisagenlecleucel) engendre des hospitalisations dans un centre qualifié, parfois à distance domicile du patient, avec des séjours en réanimation possibles (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques).

Après la perfusion KYMRIA (tisagenlecleucel), il est nécessaire de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

KYMRIA (tisagenlecleucel) présente un impact organisationnel des soins nécessitant une habilitation des établissements selon des critères précis, ainsi qu'une coordination renforcée entre les différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T.

3.8 Programme d'études

3.8.1 Dans l'indication évaluée

Etudes cliniques interventionnelles

Code	Titre et Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CCTL019B2302	Patients pédiatriques/jeunes adultes atteints de LAL-B r/r ou patients adultes atteints de LDGCB r/r Étude de phase IIIb sur la sécurité et l'efficacité de tisagenlecleucel	En cours
CCTL019G2201J (CASSIOPEIA)	Essai de phase II du tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL-B à haut risque en première intention et présentant une MRM (MRD) positive à la fin du traitement de consolidation.	En cours

Etudes en vie réelle

- Registre DESCAR-T (France)
- Registre CART EBMT (Europe)

²³ Bader P, Rossig C, Hutter M et col. CD19-CAR T cells are an effective therapy of post-transplant relapse in B- ALL patients: Real-World Data from Germany. Blood Adv. 2023 Jan 6;bloodadvances.2022008981. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008981. Online ahead of print.

4. Discussion

Au total, les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur l'analyse finale de l'étude pivot ELIANA (date de clôture de la base en novembre 2022) et plusieurs études menées en conditions réelles d'utilisation, notamment en France avec le registre DESCAR-T.

Données de l'étude ELIANA

Le critère de jugement principal (taux de rémissions complètes) n'a pas été actualisé, pour rappel, les données issues des essais cliniques avaient montré que les rémissions complètes observées après l'administration de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) restent durables chez certains patients (environ 1/3 à 1/2) avec un suivi médian supplémentaire d'environ 10 à 12 mois. Bien que des rechutes à distances soient possibles, la majorité des rechutes a été observée dans les 8 mois suivant la réinjection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel).

A la date finale de l'analyse de l'étude ELIANA (date de clôture de la base en novembre 2022), chez les 66 patients en rémission, la durée médiane de rémission a été de 46,8 mois (IC95% [17,8 ;NE]), la durée médiane de survie sans événement a été de 23,7 mois (IC95% [9,2 ;NE]) et la médiane de survie globale était non estimable (population ITTm) chez les 79 patients ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel (NE, IC95% [45,6 ;NE]) et de 47,9 mois (IC95% [19,4 ;NE]) chez les 97 patients inclus (population ITT).

Les données reflétant la persistance des CAR T sont peu informatives compte tenu de caractère *post-hoc* et exploratoire de l'analyse.

Concernant la population du registre DESCAR-T

Pour rappel, lors de la première réévaluation en 2021, la Commission avait regretté l'immaturité des données issues du registre français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité n'étaient pas assurées. A la date de la dernière extraction des données (9 septembre 2022), parmi les 30 centres français qualifiés à l'usage des cellules CAR T, 19 traitent par tisagenlecleucel des patients atteints d'une LAL et sont activés dans le registre DESCAR-T et 17 ont documenté au moins 1 patient atteint d'une LAL traité par tisagenlecleucel dans le registre. Concernant l'exhaustivité des données du registre, le rapport d'étude décrit qu'à la date du 9 septembre 2022, 74% des commandes enregistrées dans la base de commande du laboratoire (toutes indications confondues) étaient retrouvées dans le registre DESCAR-T.

Les données observationnelles en conditions réelles d'utilisation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), semblent cohérentes avec les données issues des études cliniques. Chez les 102 patients inclus dans le registre DESCAR-T (traités ou non par tisagenlecleucel), après un suivi médian 19,4 mois, la médiane de survie globale depuis l'éligibilité a été de 24,9 mois (IC95% [18,5 ; NE]). Cependant la portée de ces résultats reste limitée étant donné que les résultats sont purement descriptifs, et peu informatifs du fait de leur recul faible, sur un échantillon de plus non exhaustif de malades éligibles à un CAR T cell entre juillet 2018 et septembre 2022.

Il est à noter que des résultats d'efficacité comparables étaient observés dans les autres études, notamment ceux issus de l'étude de sécurité post-autorisation s'appuyant sur les registres du CIBMTR et de l'EBMT ayant documenté respectivement 778 et 80 patients atteints d'une LAL. Bien que l'analyse du registre du CIBMTR a permis de documenter l'efficacité et la sécurité du tisagenlecleucel chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=40 patients) atteints d'une LAL, les données d'efficacité et la tolérance de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic restent limitées.

Au total, les données en vie réelle, bien que parcellaires, rapportent un profil de tolérance cohérent avec les données rapportées dans les études cliniques.

La collecte des données sur la composition des poches du tisagenlecleucel dans le registre DESCAR-T ne permet pas d'apporter des réponses aux interrogations de la Commission. Par conséquent, les incertitudes identifiées lors de la précédente réévaluation concernant la composition des poches persistent. Toutefois, l'analyse rétrospective des données du registre Nord-Américain du CIBMTR, n'a pas suggéré d'influence de la dose sur le pourcentage de réponse globale ni sur l'incidence des syndromes de relargage des cytokines avec l'augmentation de la dose. L'analyse de différents critères d'efficacité et de sécurité selon que la viabilité était $< 80\%$ ou $\geq 80\%$ n'a pas suggéré de différences notamment en termes de pourcentage de rémission, de survie globale ou d'incidence des syndromes de relargage des cytokines.

En termes de facteurs prédictifs de la survie après un traitement par tisagenlecleucel, l'analyse des données du registre DESCAR-T n'a pas suggéré de différence de survie globale selon que les patients ont répondu ou non au traitement d'attente. Les différentes analyses rétrospectives Pediatric Real-World CAR Consortium américain ont suggéré un impact de l'importance de la charge tumorale et de la dose et l'absence d'impact de la localisation de la maladie sur la survie globale. Ces résultats sont préliminaires. La CT souligne leur caractère descriptif et leur non-exhaustivité. Des études plus robustes, sur un échantillon significatif de patients et publiées sont nécessaires pour identifier les facteurs prédictifs.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour toujours aucune donnée sur l'impact du délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR T sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs.

Au total, les nouvelles données semblent cohérentes avec les précédentes données évaluées, tant au niveau de l'efficacité que de la tolérance.

Prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité des études initiales et les résultats des études observationnelles, notamment celles du registre français DESCAR-T, il est attendu un impact à court terme de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la morbi-mortalité. L'impact de KYMRIA (tisagenlecleucel) sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour faute de données robustes. En raison des nombreuses incertitudes sur le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme et du caractère préliminaire des données issues du registre DESCAR-T ne permettant pas de s'assurer de la transposabilité des données à la pratique courante, KYMRIA (tisagenlecleucel) apporte une réponse partielle au besoin médical mal couvert identifié, en l'état actuel du dossier.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

- en 2^{ème} rechute médullaire ou plus,
- ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel,
- ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie,

- ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,
- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+,
- ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GCSH par le patient.

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

Faute de donnée comparative robuste, la place de KYMRIA (tisagenlecleucel) par rapport à ses alternatives thérapeutiques, et en particulier le blinatumomab (BLINCYTO) n'est pas connue. Néanmoins, prenant en compte les résultats des comparaisons indirectes ajustées²⁴ et dans la mesure où des rémissions durables sont observées avec KYMRIA (tisagenlecleucel), chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR T, la Commission considère que KYMRIA (tisagenlecleucel) devrait être privilégié. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients prétraités par BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas établie. Cependant, conformément au RCP : « Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Kymria chez les patients précédemment exposés à une thérapie ciblée contre les CD19. Bien qu'une activité de tisagenlecleucel ait été observée, les données sont actuellement trop limitées pour permettre une évaluation adéquate du profil bénéfice/risque chez ces patients. Kymria n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 ».

Il persiste des inconnues ou des incertitudes quant à l'expression tumorale du CD19 qui, dans les essais cliniques, devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue.

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

Enfin, la Commission rappelle également que :

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

²⁴ Cf. Avis de la Commission de la transparence de KYMRIA du 24 mars 2021.

5.3 Service Médical Rendu

- La LAL à cellules B de l'enfant et du jeune adulte est une hémopathie grave. Cette maladie est susceptible d'engager le pronostic vital des patients à court terme en cas de maladie réfractaire, ou en rechute après une GCSH ou après la 2^{ème} rechute ou plus.
- Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important à court et moyen terme.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatibles avec le délai d'attente avant l'administration de KYMRIA (tisagenlecleucel).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYMRIA 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (tisagenlecleucel) dispersion cellulaire pour perfusion est important dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus

atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (tisagenlecleucel) dispersion cellulaire pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus » et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité actualisées de l'étude clinique ELIANA, qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de pourcentage de rémission complète qui reste durable chez certains patients (environ 1/3 à 1/2), après un suivi médian de 79,1 mois entre l'injection de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et le gel de la base pour cette dernière analyse de l'étude ELIANA,
- des résultats de survie globale, avec une médiane de 47,9 mois (IC95% [19,4 ;NE]) chez les 97 patients inclus (population ITT) dans ELIANA, dans des situations cliniques engageant le pronostic vital à court terme pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles ne permettent pas d'envisager une guérison,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme,
- d'un recul supplémentaire concernant les données en vie réelle du registre DESCAR-T (durée médiane de suivi depuis l'éligibilité de 19,4 mois, 19 centres activés, 99 patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)), suggérant des résultats cohérents avec ceux des études cliniques,
- malgré des incertitudes initiales identifiées qui perdurent, en particulier :
 - la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge thérapeutique, faute de comparaison robuste,
 - la fragilité des données du registre DESCAR-T sur le plan qualitatif (données non monitorées),
 - le maintien de l'efficacité clinique à long terme notamment sur l'obtention de guérison pour les patients en rémission durable,
 - et l'absence de données de tolérance à long terme,

la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules (tisagenlecleucel), dispersion cellulaire pour perfusion, apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

5.5 Population cible

Les nouvelles données épidémiologiques disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 24/03/2021, à savoir que la population cible de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus est au maximum de 50 patients par an.

6. Autres recommandations de la Commission

6.1 Demande de données

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS.

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

→ 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.