

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

brexucabtagene autoleucel

**TECARTUS 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup>  
cellules,****dispersion pour perfusion****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024**

- Lymphome à cellules du manteau (LCM)
- Adulte
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

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

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

**TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) reste un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.**

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

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale.

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour son utilisation. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données actualisées de l'étude ZUMA-2, après un suivi médian de 46,4 mois, qui mettent en évidence une médiane de survie globale de 46,5 mois dans la population ITTm et 43,9 mois dans la population ITT, dans une situation clinique engageant le pronostic vital ;</li> <li>– du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) issues du registre français DESCAR-T (27 centres activés, 152 patients traités, suivi médian de 14,2 mois depuis l'éligibilité) ;</li> </ul> <p>et ce, malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données actualisées de l'étude ZUMA-2, objectivant des différences au regard des données d'utilisation en vie réelle ;</li> <li>– une médiane de survie globale de 43,9 mois dans l'étude ZUMA-2 (suivi médian de 46,4 mois) versus 19,8 mois pour le registre DESCAR-T (suivi médian de 14,2 mois) ;</li> <li>– une durée médiane de réponse de 28,2 mois versus 12 mois pour le registre DESCAR-T ;</li> <li>– des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait de la population potentiellement sélectionnée dans l'étude ZUMA-2 ;</li> <li>– des incertitudes sur le maintien d'une efficacité à long terme ;</li> <li>– le profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.</b></p> |
| <b>Population cible</b>                             | <p>Les nouvelles données épidémiologiques disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 21/04/2021, à savoir que la population cible de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) correspond aux patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).</p> <p>La population cible incidente de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est donc estimée à 467 patients par an, dans un contexte où 234 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration du CAR-T.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Demande de données</b>            | <p>La Commission souhaite être destinataire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM (résultats actualisés de l'étude prospective observationnelle basée sur les données du registre EBMT) ;</li> <li>– des données actualisées issues du registre DESCAR-T concernant les patients éligibles à TECARTUS, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce ;</li> </ul> <p><b>La Commission réévaluera TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la base des données demandées dans un délai de 3 ans à compter de la date du présent avis.</b></p> |
| <b>Recommandations particulières</b> | <p>L'utilisation de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 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 relayée par les associations de patients et d'usagers.</p>                                                                                                                         |

# Sommaire

---

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                              | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                 | <b>8</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                         | 8         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                    | 10        |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                | 12        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                  | <b>12</b> |
| 3.1 Données disponibles                                                         | 12        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                           | 13        |
| 3.2.1 Etude ZUMA-2                                                              | 13        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                         | 16        |
| 3.3.1 Données issues de ZUMA-2                                                  | 16        |
| 3.3.2 Données issues du PGR et du PSUR                                          | 17        |
| 3.3.3 Comparaisons indirectes de ZUMA-2 avec l'étude SCHOLAR-2                  | 17        |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation                                          | 19        |
| 3.4.1 Données du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence | 19        |
| 3.4.2 Données relatives à l'étude PAES basée sur un registre (EBMT)             | 23        |
| 3.4.3 Données issues du logiciel de gestion CAR-T                               | 24        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                                           | 25        |
| 3.6 Programme d'études                                                          | 25        |
| <b>4. Discussion</b>                                                            | <b>26</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                       | <b>28</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                         | 28        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu               | 28        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                                       | 28        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                                       | 30        |
| 5.5 Population cible                                                            | 30        |
| 5.6 Demande de données                                                          | 30        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                                     | 31        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation | Réévaluation à la demande de la CT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                   | <p><b>Il s'agit d'une réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 21 avril 2021<sup>1</sup>.</b></p> <p>Pour rappel, dans son avis d'inscription du 21 avril 2021, la Commission avait octroyé à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM, et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton :</p> <p>« Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T puis la surveillance post perfusion), <b>la Commission a demandé à être destinataire des données :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>de suivi de l'étude ZUMA-2,</b></li> <li>– <b>du rapport final de l'ATU,</b></li> <li>– <b>de l'étude prospective issue du registre EBMT demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.</b></li> </ul> <p><b>Et la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), y compris dans le cadre du dispositif post-ATU, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.</b></p> <p>Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR-T évalués par la Commission, celle-ci a précisé lors de son évaluation que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devaient permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devaient également permettre de décrire en conditions réelles d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,</li> <li>– les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,</li> <li>– les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,</li> <li>– la persistance du CAR T,</li> <li>– le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient,</li> <li>– les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,</li> <li>– le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T anti-CD19 ...).</li> </ul> |

HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/04/2021 pour TECARTUS. Disponible sur : TECARTUS 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> cellules, (has-sante.fr)<sup>1</sup>

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <p>Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission avait reprécisé qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).</p> <p>La Commission réitère son appel de ses vœux d'une mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCART afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité. »</p> <p><b>La Commission avait souhaité réévaluer TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>             | <b>Indication de l'AMM : « TECARTUS est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>DCI (code ATC)</b><br><b>Présentations concernées</b> | <p>brexucabtagene autoleucel (code ATC :L01XL06)</p> <p><b>TECARTUS 0,4 - 2 × 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 poche de cryoconservation EVA : éthylène vinyl acétate copolymère de 68 ml comprenant un tube d'alimentation flexible scellé et deux dispositifs de perfusion (CIP : 34009 550 772 0 6)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Liste concernée</b>                                   | Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Laboratoire</b>                                       | GILEAD SCIENCES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>          | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 14/12/2020</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 24 janvier 2022 : la section 4.2 et 4.4 du RCP été mises à jour afin d'apporter des précisions sur la prise en charge des SRC.</li> <li>– 21 avril 2022 : la section 2.1 et la section 5.2 du RCP ont été mises à jour à la suite du changement de la dénomination commune internationale (DCI) de "cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19" en "brexucabtagene autoleucel".</li> <li>– 2 septembre 2022 : la section 2.1, 2.2, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 6.1, 6.3, 6.4 et 6.6 du RCP ont été mises à jour pour intégrer les données de suivi à 24 mois de tous les patients traités dans la cohorte 1 de l'étude ZUMA 2, l'extension d'indication de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et pour intégrer la spécification de la dose pour TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication LAL.</li> <li>– 15 novembre 2023 : la section 4.8 du RCP a été mise à jour pour ajouter l'effet indésirable « Réaction liée à la perfusion »</li> <li>– 19 avril 2024 : la section 4.8 du RCP a été mise à jour pour ajouter l'effet indésirable « Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) »</li> <li>– 25 avril 2024 : les sections 4.2 et 4.4 du RCP ont été mises à jour pour réduire la durée de surveillance après la perfusion de 10 à 7 jours.</li> <li>– 14 août 2024 : les sections 4.4 et 4.8 du RCP ont été mises à jour concernant le risque de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocyte T.</li> </ul> |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p><b>Engagements initiaux dans le cadre de l'AMM conditionnelle<sup>2</sup></b> afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– données de suivi à 24 mois de la population ITTm recrutée dans l'étude pivot ZUMA-2. La date prévue pour la soumission des données finales était le 31 mars 2022.</li> <li>– résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) ainsi que sa balance bénéfice/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (attendus pour septembre 2025).</li> </ul> <p><b>Engagements actuels dans le cadre de l'AMM conditionnelle<sup>3</sup></b> afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme à la suite de l'évaluation le 02/09/2022 des données de suivi à 24 mois de la cohorte 1 de l'étude pivot ZUMA-2 soumis au 23/06/2022 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– résultats d'une étude prospective, issue d'un registre, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) ainsi que sa balance bénéfice/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (attendus pour le 30 avril 2027),</li> <li>– Plan de Gestion des Risques (PGR)</li> </ul>                  |
| <b>Conditions et statuts</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament réservé à l'usage hospitalier</li> <li>• Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</li> <li>• TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé qualifié.</li> </ul> </li> <li>– <b>Statuts particuliers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin : dans le lymphome à cellules du manteau (13/11/2019) et dans la leucémie aiguë lymphoblastique (19/10/2020)</li> <li>• Médicament de thérapie innovante (MTI)</li> </ul> </li> <li>– <b>Historique dans l'indication de l'AMM</b> : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) » : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATU nominative depuis décembre 2019 et ATU de cohorte octroyée le 5 novembre 2020 (débutée le 4 décembre 2020)</li> <li>• Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus dans cette indication depuis le 9 août 2022.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>Le traitement consiste en une dose unique de <math>2 \times 10^6</math> cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (intervalle : <math>1 \times 10^6 - 2 \times 10^6</math> cellules/kg), ou au maximum <math>2 \times 10^8</math> cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids <math>\geq 100</math> kg dans une poche de perfusion contenant environ 68 mL de dispersion.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

<sup>2</sup> EMA. TECARTUS : EPAR – Public Assessment report 25/01/2021. Disponible sur : Tecartus - autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (europa.eu)

<sup>3</sup> EMA. TECARTUS : EPAR – Public Assessment report 19/07/2022. Disponible sur : Tecartus, INN-brexucabtagene autoleucel (europa.eu)

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Pour plus de précision, se référer au RCP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un agent antinéoplasique.<br>TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est un CAR-T anti-CD19.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Il s'agit de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T à l'antigène chimérique anti-CD19 (lymphocytes T CAR-positifs).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>La spécialité TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dispose d'une AMM aux États-Unis depuis le 24 juillet 2020 avec un libellé plus large que celui de l'AMM européenne : « Treatment of Adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) ».</p> <p>En Europe, il existe une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, en Belgique, en Espagne, au Portugal et en Italie dans l'indication de « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».</p> |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | Avis du 15/02/2023 <sup>4</sup> : TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est également indiqué dans « le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute ».                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Évaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 23 octobre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 6 novembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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

#### Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie ganglionnaire. Il est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1<sup>5</sup>.

#### Classification et pronostic

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

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 15/02/2023 pour TECARTUS. Disponible sur : TECARTUS 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> cellules, (has-sante.fr)

<sup>5</sup> Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=52416](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=52416)

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

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III-IV) de la classification de Ann Arbor, généralement avec un envahissement extra ganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas<sup>3</sup>. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients<sup>5</sup>.

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

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

En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent être touchés. Une fièvre et une altération de l'état général (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids) peuvent également se présenter.

Ce tableau clinique est retrouvé dans les données issues de l'enquête (2020) de la *Lymphoma Coalition*<sup>7</sup>, qui mettent en évidence les principaux symptômes affectant les patients atteints d'un LCM réfractaire ou en rechute, sans qu'il soit néanmoins possible de distinguer entre les conséquences de la maladie et les effets indésirables dus aux traitements.

Selon les associations de patients, ces symptômes affectent de manière importante la qualité de vie des patients qui vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de la récurrence, en particulier ceux dont le lymphome a déjà rechuté. Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut mener à des formes de dépression.

### **Épidémiologie**

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH<sup>6</sup> avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes<sup>7</sup> et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an<sup>8</sup>. Le LCM

<sup>6</sup> Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl\_4): iv62–iv71.

<sup>7</sup> Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)

<sup>8</sup> Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14) (q13;q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des cellules lymphomateuses<sup>5</sup>. L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1)<sup>7</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients. Selon les recommandations de prise en charge<sup>9,10</sup> :

### ➔ En 1ère ligne :

- le traitement des patients jeunes ( $\leq 65$  ans) et en bon état général repose sur des thérapies d'induction, incluant essentiellement des protocoles associant cytarabine et rituximab au R-CHOP voire maxi-CHOP, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab.
- le traitement des patients âgés ( $> 65$  ans) ou non éligibles à la greffe bénéficieront d'une thérapie d'induction moins agressive (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab ou R-Bendamustine. Pour les patients éligibles, ces thérapies peuvent être associées à l'ibrutinib (IMBRUVICA), un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou encore le lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur.

A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP) chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### ➔ A partir de la 2ème ligne :

- les recommandations mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Celui-ci doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie mais également selon les traitements antérieurs et notamment la durée de la rémission.
- les options thérapeutiques recommandées chez les patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire sont des protocoles de polychimiothérapies associés au rituximab (R-CHOP, R-DHAP, RiBVD R-Bendamustine, R-BAC etc.), suivis par une chimiothérapie intensive avec greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles. L'ibrutinib (IMBRUVICA) et le lénalidomide (REVLIMID) sont toujours recommandés chez les patients éligibles.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements systémiques dont un inhibiteur de BTK (soit à partir de la 3ème ligne de traitement).

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

<sup>9</sup> Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009. Disponible sur : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20 082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20%20082009(1).pdf)

<sup>10</sup> NCCN guidelines; B-Cell Lymphomas. Version 3.2024 – August 26, 2024.

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

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

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

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

Il est à noter que le temsirolimus ne semble pas être utilisé en pratique clinique courante (avis d'experts).

Le bortézomib est utilisé hors-AMM en pratique clinique en cas de rechutes multiples et est recommandé<sup>1</sup>. Il est donc retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

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

Les recommandations NCCN mentionnent deux autres inhibiteurs de BTK (acalabrutinib et zanubrutinib) dans la stratégie, néanmoins ces deux médicaments ont une AMM aux Etats Unis mais ne sont pas disponibles dans cette indication en France<sup>10</sup>.

### ➔ Traitements non-médicamenteux

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

**Depuis l'évaluation par la CT du 21 avril 2021<sup>1</sup>, la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.**

**Les comparateurs cliniquement pertinents de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication de l'AMM sont les médicaments cités dans le tableau, les protocoles de chimiothérapies utilisés en pratique, ainsi que le bortézomib utilisé hors-AMM et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.**

## 2.3 Couverture du besoin médical

Depuis le précédent avis rendu par la Commission concernant TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans la prise en charge de LCM, le besoin médical n'a pas été modifié.

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

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) du 21/04/2021 pour « le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) » avait principalement reposé sur les principaux résultats de l'étude pivot de phase II non comparative ZUMA-2, menée chez des patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire après une immunochimiothérapie et un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Il est à noter que le laboratoire avait également réalisé des comparaisons indirectes avec ajustement par rapport aux traitements utilisés en pratique courante qui suggéraient un bénéfice par rapport aux traitements standards mais ne permettaient aucune estimation robuste de la différence d'effet en raison de leurs limites méthodologiques. De plus, aucune donnée d'efficacité et de tolérance issues des ATU (nominatives ou de cohorte) n'étaient disponibles à la date de l'avis.

Les données présentées à l'appui de cette réévaluation sont les suivantes :

- **les résultats actualisés de l'étude pivot ZUMA-2** issus du :
  - analyse en date du 24 juillet 2021, avec suivi médian de 32,2 mois (rapport d'étude clinique (CSR) fourni par le laboratoire) ;
  - analyse en date du 23 juillet 2022, avec suivi médian de 39,9 mois ;
  - analyse en date du 5 octobre 2023, avec suivi médian de 46,4 mois ;
  - analyse en date du 1 avril 2024, avec suivi médian de 67,8 mois.

Pour les deux dernières analyses, aucun rapport d'étude clinique (CSR) n'a été fourni.

Les données issues de la dernière analyse en date du 1 avril 2024 ne seront pas présentées dans cet avis, la durée de réponse et la survie sans progression n'étant pas issues d'une analyse centralisée.

- **une actualisation des comparaisons indirectes de ZUMA-2 avec l'étude SCHOLAR-2 ;**
- des données d'utilisation issues de :
  - **du rapport LYSARC portant sur 124 patients inclus dans le registre DESCAR-T** (analyse en date du 9 septembre 2022), intégrant les patients pris en charge dans le cadre de l'ATU et de l'accès précoce (dernière injection en juillet 2022) ;
  - **du registre européen EBMT (European Bone Marrow Transplant)** dont l'objectif est de collecter des données d'efficacité et de tolérance à 15 ans chez les patients atteints d'un lymphome B et ayant reçu TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) après sa commercialisation ;

- du **logiciel Kite Konnect™** sur l'utilisation et la fabrication de TECARTUS ;
- de l'étude IMPACT dont l'objectif était d'évaluer l'impact organisationnel de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans la prise en charge du lymphome en France. Les données ne sont pas présentées dans la mesure où elles ne concernent que YESCARTA<sup>11</sup> et non TECARTUS.
- une publication portant sur l'analyse rétrospective de 189 patients aux Etats-Unis traités par brexucabtagene autoleucel et ayant eu une leucaphérèse entre le 1er août 2020 et le 31 décembre 2021<sup>12</sup> ; les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

Il est à noter que les données de l'ATU demandées par la Commission de la Transparence lors de son précédent avis n'ont pas fait l'objet d'un rapport spécifique dans la mesure où tous les patients étaient inclus et suivis dans le cadre du registre DESCAR-T, dont les résultats sont fournis.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude ZUMA-2

**La méthode et les résultats de l'étude ZUMA-2, précédemment évalués par la Commission, sont rappelés de façon succincte. Pour plus d'information sur l'évaluation initiale, se reporter à l'avis du 21 avril 2021<sup>1</sup>.**

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, internationale, d'efficacité, ouverte, non randomisée, non comparative dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel) chez des patients atteints de lymphome à cellule du manteau réfractaire ou en rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de BTK (ibrutinib et/ou acalabrutinib).

L'étude a débuté le 24/10/2016 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 24/07/2019.

Pour rappel :

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

Au total, l'étude a été menée chez 91 patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitements antérieurs dont un inhibiteur de BTK, parmi lesquels 82 ont réellement reçu du KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel) dont 68 patients à la dose validée par l'AMM.

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 6 septembre 2023 pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible sur : [YESCARTA 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup> cellules, \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/yescarta-04-2-x-10^8-cellules)

<sup>12</sup> Wang et al., Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed for Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium, Journal of Clinical Oncology, February 8, 2023, doi.org/10.1200/JCO.22.01797.

## Résultats

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

« **A la date de l'analyse principale (24 juillet 2019)**, avec un suivi médian théorique (de l'injection à la date d'analyse) de **12,3 mois dans la population inférentielle**, le pourcentage de patients ayant eu une réponse objective (réponse complète – RC ou réponse partielle - RP) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) **était de 93 % (n = 56/60 ; IC95% [83,8 ; 98,2]) dont 67 % (n = 40/60 ; IC95% [53,3 ; 78,3] de RC** et 27 % (n = 16/60 ; IC95% [16,1 ; 39,7]) de RP.

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

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

**Le TRO dans la population ITT, des patients inclus était de 85 % (n = 63/74 ; IC95% [75,0 ; 92,3]) dont 59 % (n = 44/74 ; IC95% [47,4 ; 70,7]) de RC.**

Le laboratoire a soumis une analyse actualisée (analyse en date au 31 décembre 2019). **Les résultats sur le critère de jugement principal dans les populations inférentielle et ITT étaient similaires.**

Concernant les critères de jugement secondaires, **à la date de l'analyse actualisée** (31 décembre 2019), dans la population ITT de la cohorte 1 (n = 74), **avec un suivi médian théorique de 16,8 mois**, la durée médiane de réponse n'était pas atteinte (IC95% [10,4 ; NE]), la durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 16,2 mois (IC95% [9,9 ; NE]), avec une estimation de 43,0 % de patients sans événement à 36 mois, et la survie globale (SG) médiane n'était pas atteinte (IC95% [24,6 ; NE]) avec une estimation de 63,2 % de patients en vie à 36 mois ».

**Au total, les résultats d'efficacité de cette étude suggéraient, dans la population ITT de la cohorte 1, avec un suivi médian théorique de 16,8 mois, un pourcentage de réponse globale de 85 % (IC95% [75,0 ; 92,3]) dont 59 % (IC95% [47,4 ; 70,7]) de RC et une estimation de 63,2 % de patients en vie à 36 mois (médiane de survie non atteinte). »**

### ➔ Actualisation des données :

Dans le cadre de cette réévaluation, les données présentées à l'appui de cette demande reposent sur les résultats de trois analyses supplémentaires réalisées en date du 24 juillet 2021 (dernière évaluation centralisée du taux de réponse (TRG) et de la survie sans progression (SSP)), du 23 juillet 2022 et du 05 octobre 2023 (dernière analyse de survie globale et de durée de réponse). Pour ces deux dernières analyses, le laboratoire a fourni les tableaux de résultats, sans rapport d'étude clinique (CSR).

**En date du 05 octobre 2023, après un suivi médian de 46,4 mois**, sur les 68 patients traités par KTE X19 (brexucabtagene autoleucel), 45 patients (61%) étaient sortis de l'étude (41 pour décès, 3 ayant retiré leur consentement et 1 perdu de vue).

Les principaux résultats actualisés sont présentés ci-après. Il est rappelé que **l'évaluation centralisée du taux de réponse (TRG) et de la survie sans progression (SSP) n'était plus réalisée dans l'étude de suivi à long-terme après 24 mois.**

Tableau 2. Résumé des résultats sur le critère de jugement principal de l'étude ZUMA-2 lors de l'analyse en date du 24 juillet 2021

| Critère de jugement principal   | Analyse du 24 juillet 2021 (évaluation centralisée) |                        |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|
|                                 | Population ITTm (n=68)                              | Population ITT (n =74) |
| TRO - % (n)                     | 91 (62)                                             | 84 (62)                |
| IC95%                           | [81,8 ;96,7]                                        | [73,4 ;91,3]           |
| <b>Meilleure réponse, % (n)</b> |                                                     |                        |
| Réponse complète                | 68 (46)                                             | 62 (46)                |
| Réponse partielle               | 24 (16)                                             | 22 (16)                |
| Maladie stable                  | 4 (3)                                               | 4 (3)                  |
| Maladie en progression          | 4 (3)                                               | 4 (3)                  |
| Inconnu                         | 0 (0)                                               | 8 (6)                  |
| <b>Survie sans progression</b>  |                                                     |                        |
| Médiane, mois [IC95%]           | 25,8 [9,6 ;47,6]                                    | 24,0 [10,1 ;48,2]      |

Critères de jugement secondaires :

A titre informatif, en date du 05/10/2023 :

- 60 patients ont eu une réponse complète et 25 patients étaient encore répondeurs à la date de l'analyse ;
- La **durée médiane de réponse** (parmi 60 patients ayant eu une RC) dans la population ITTm, et dans la population ITT, a été de 28,2 mois (IC<sub>95%</sub> : [13,5 ; 47,1]) lors de de l'analyse du 24 juillet 2021 (dernière évaluation en centralisée) ; Lors de l'analyse à 47 mois (cut-off du 05/10/2023), la durée médiane de réponse globale a été de 36,5 mois [17,7 ; 48,9] en ITT et en ITTm d'après l'investigateur ;
- La **SG médiane** a été de 46,5 mois (IC<sub>95%</sub> [24,9 ; 58,7]) dans la population ITTm et de 43,9 mois (IC<sub>95%</sub> [24,6 ; 59,2]) dans la population ITT.

Qualité de vie

**Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible.**

Pour rappel, la qualité de vie des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) et traités par TECARTUS a été analysée en tant que critère secondaire d'efficacité dans l'étude ZUMA-2 à l'aide des questionnaires EQ-5D et d'une échelle visuelle analogique. En raison du caractère ouvert et non comparatif de l'étude, les résultats sur ces critères ont été considérés comme exploratoires. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats qui n'ont pas été présentés.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues de ZUMA-2

#### Rappel des données déjà évaluées par la Commission<sup>1</sup>

« Au total, 100 % des patients de la cohorte 1 ont présenté au moins un EI, dont 99 % un EI sévère (grade  $\geq 3$ ). Les EI les plus fréquents ont été : la fièvre (n = 64 ; 94 %), une anémie (n = 46 ; 68 %) et une diminution des plaquettes (n = 36 ; 53 %). Les EI de grade  $\geq 3$  les plus fréquents étaient des troubles hématologiques, une diminution du taux de neutrophiles (53 %), une anémie (51 %), une diminution des plaquettes (38 %) et une neutropénie (34 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier, 62 patients (91 %) ont présenté un SRC dont 10 patients (15 %) de grade 3 ou 4 et 43 patients (63 %) ont eu au moins un événement neurologique dont 21 (31 %) de grade 3 ou 4 (principalement des tremblements, des encéphalopathies et un état confusionnel). Les SRC ont nécessité un traitement par tocilizumab ou par corticoïdes chez 40 (59 %) et 15 patients (22 %) respectivement. Les EI neurologiques ont été pris en charge avec des corticoïdes chez 26 patients (38 %). Il est à noter un nombre important de cytopénies prolongées et d'hypogammaglobulinémies susceptibles de justifier des transfusions ou des supplémentations en immunoglobulines polyvalentes. Enfin 57 % des patients ont présenté des arythmies ».

#### Actualisation des données de tolérance issues de l'étude ZUMA-2 (population ITTm, n=68 patients)

L'actualisation des données de tolérance, en date du 05 octobre 2023, ne montre pas d'évolution du nombre de patients ayant eu au moins un EI, au moins un EI jugé lié au traitement ou au moins un EI de grade 3 depuis l'analyse en date du 23 juillet 2022.

Pour rappel, les données de tolérance issues de l'analyse du 23 juillet 2022, de l'étude ZUMA-2, portent sur les 68 patients de la cohorte 1 (population ITTm) ayant reçu le traitement par KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel) avec un suivi médian de 39,9 mois (IC95% [13,6 ; 46,2]).

#### Événements indésirables d'intérêt particulier

Pour rappel, les EI d'intérêt particulier identifiés avec TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sont les suivants : **syndrome de relargage des cytokines (SRC), événements neurologiques, cytopénies, infections et hypogammaglobulinémies.**

**Aucun nouveau syndrome de relargage cytokinique (SRC), EI neurologiques ou cytopénies n'a été rapporté lors de l'analyse en date du 05/10/2023.**

Le profil de tolérance est comparable à celui rapporté précédemment avec un taux de SRC de grade  $\geq 3$  de 15% et un taux d'EI neurologiques de grade  $\geq 3$  de 31%.

Lors de l'analyse au 23/07/2022, par rapport à la précédente analyse en date du 31/12/2019, une hypogammaglobulinémie supplémentaire a été rapportée. Lors de cette analyse, 36 infections (53%) ont été recensées dont 25 patients (37%) avec une infection de grade  $\geq 3$  et 2 patients (3%) avec une infection de grade 5.

#### Événements indésirables graves

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été signalé chez les patients traités par KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel).

Un EI grave caractérisé comme une pneumonie a été notifié chez 2 patients supplémentaires entre l'analyse du 23 juillet 2022 et celle du 5 octobre 2023.

**Au total, 72% des patients ont eu des EI graves.** Les plus fréquents étaient les suivants : fièvre (21%), encéphalopathie (18%), pneumonie (18%), hypotension (16%) et hypoxie (10%). **Un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices du système immunitaire a été notifié chez 3 patients (4%) au cours de la période de suivi de 3 ans supplémentaires.**

Décès

A la date de l’analyse du 5 octobre 2023, 42 patients (62%) étaient décédés, principalement en raison d’une progression de la maladie (n=26).

Au total, 5 patients (7%) sont décédés à la suite d’un EI. Parmi ceux-ci, **3 nouveaux décès liés à un EI sont survenus depuis la dernière analyse** (une bactériémie à salmonelle, et 2 cancers secondaires), tous considérés comme non liés au KTE-X19 (brexucabtagene autoleucl).

3.3.2 Données issues du PGR et du PSUR

Le résumé des risques du PGR de TECARTUS (version 4.0 en date du 25 avril 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Selon les données du dernier PSUR (couvrant la période du 24 Janvier 2024 au 23 juillet 2024), l’exposition internationale cumulée à TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) en post-commercialisation est estimée à environ 3 419 patients (dont 1 987 aux Etats-Unis et 1028 en Europe).

Il est à noter que le 14/06/2024<sup>13</sup>, le PRAC a publié une évaluation du risque de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T (lymphomes et leucémies à cellules T rapportés parmi 42 500 patients traités par CAR-T) et a identifié 38 cas de malignité secondaire impliquant la lignée des lymphocytes T. Ce signal a fait l’objet d’une mise à jour des RCP, des plans de gestion des risques et une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) à la demande du PRAC.

Durant la période de ce dernier PSUR et en cumulatif, aucun cas de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T imputable à Tecartus n’a été rapporté.

3.3.3 Comparaisons indirectes de ZUMA-2 avec l’étude SCHOLAR-2

Rappel des données déjà évaluées par la Commission

Lors de la précédente évaluation du 21 avril 2021<sup>1</sup> de TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) par la Commission de la Transparence, le laboratoire avait soumis deux comparaisons indirectes de

<sup>13</sup> EMA. TECARTUS : Meeting highlights from the PRAC. 16/08/2024. Disponible sur : Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024 | European Medicines Agency (EMA) (europa.eu)

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) par rapport aux traitements conventionnels utilisés chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement systémique dont un inhibiteur de BTK :

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

Les résultats de ces comparaisons indirectes n'avaient pas été présentés compte tenu de leur caractère exploratoire. Au total, la justification d'utilisation de modèles parcimonieux à des fins d'estimation robuste avait été jugé incorrecte pour ces comparaisons indirectes non ancrées.

### → Actualisation à 24 mois des données de la deuxième comparaison indirecte de ZUMA-2 avec l'étude SCHOLAR-2

#### Méthodologie

Il s'agit de l'actualisation de la comparaison indirecte des données de ZUMA-2 actualisée à 24 mois (analyse en date du 24 juillet 2021) avec l'étude SCHOLAR-2 à l'analyse en date du 18 décembre 2020. Pour rappel, l'objectif était de comparer les résultats de l'étude ZUMA-2 aux données individuelles d'une étude en vie réelle européenne (SCHOLAR-2) réalisée par le laboratoire chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire après un traitement par inhibiteur de BTK :

- A la date de l'analyse (24 juillet 2021), 68 patients atteints de LCM, réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, et ayant reçu KTE-X19 à une dose cible de  $2 \times 10^6$  cellules CAR T anti-CD19/kg ont été inclus dans l'analyse de ZUMA-2 (dont 60 avec suivi 24 mois).
- A la date de l'analyse du 18 décembre 2020, 288 patients avaient été inclus dans l'étude SCHOLAR-2. Parmi ces patients, 59 patients avec ECOG de 0 ou 1, et qui avaient commencé une thérapie post-inhibiteur de BTK au plus tard le 30 juin 2019 ont été sélectionnés dans l'analyse finale pour permettre un suivi minimum de 12 mois.

Il était prévu de comparer les deux traitements après appariement sur le score de propension, estimé par un modèle de régression logistique multivariée ajusté sur les facteurs pronostiques. Une analyse par pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weighting* (IPTW)) était également prévue.

Le score de propension a pris en compte comme principaux facteurs pronostiques : le nombre de lignes antérieures, la durée du traitement par BTKi et la réponse au BTKi.

Concernant cette comparaison indirecte à SCHOLAR-2, il est à noter :

- l'effectif retenu pour la comparaison indirecte correspondant à un échantillon de 59 patients représente uniquement 20 % de la population totale de SCHOLAR-2 ;
- l'absence de prise en compte de facteurs pronostiques sélectionnés dans le cadre de modèles multivariés dans le modèle de score de propension (ECOG, sexe, stade de la maladie) suggère une violation de l'hypothèse de l'absence de facteurs de confusion non mesurés de cette approche ;

- l'absence d'analyse de sensibilité ne permet pas de quantifier l'importance du biais résiduel ;
- les limites de ces analyses sur des échantillons de faible taille effective.

Les résultats de cette actualisation de comparaison indirecte ne seront pas présentés dans cet avis compte-tenu de leur caractère exploratoire et des limites méthodologiques majeures suscitées.

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

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

#### 3.4.1.1 Méthode

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), la Commission de la Transparence avait souhaité la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T concernant tous les patients éligibles au médicament en France. Ces données devaient permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme et d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Il est précisé que ce registre est ouvert à tous les établissements hospitaliers français qualifiés pour l'administration des CAR-T.

La méthodologie de ce registre est rappelée dans l'avis de YESCARTA datant du 24/03/2021<sup>14</sup>.

L'objectif principal de cette étude de cohorte est d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T n'a été effectué. 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 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.
- Population incluse modifiée : la population incluse modifiée réunit la population traitée et la population non traitée et excluant la population en cours de procédure.

**Suite à l'avis de la commission du 21 avril 2021 relatif à la spécialité TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), le protocole du registre national DESCAR-T a été modifié pour intégrer de nouvelles hémopathies dont le lymphome à cellules du manteau.**

Les données fournies dans le présent dossier couvrent la période allant de décembre 2019 à août 2023, et sont issues :

- d'une première analyse réalisée à la date du 9 septembre 2022. A cette date, 24 centres qualifiés avaient reporté des informations sur les patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) entre décembre 2019 et septembre 2022 ;
- d'une seconde analyse réalisée à la date du 1 septembre 2023. A cette date, 27 centres qualifiés avaient reporté des informations sur les patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) entre mars 2020 et août 2023.

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 relatif à YESCARTA Haute Autorité de Santé - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (has-sante.fr)

### 3.4.1.2 Actualisation des données issues du registre DESCART-T (analyse en date du 1er septembre 2023)

#### Effectif, suivi et exposition au traitement

Au total, parmi les 181 patients inclus, 152 patients (84%) étaient traités (CAR-T commandé, reçu et administré). Parmi les 26 patients non traités, 22 patients n'ont pas reçu la perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) commandée dont 6 avant la leucaphérèse (3 décès et 3 maladies progressives) et 16 entre la leucaphérèse et l'administration de Tecartus (5 décès, 2 progressions, 1 choix du prescripteur, 5 échecs de fabrication, 2 infections non contrôlées et 1 pour lequel le nom du CAR-T était manquant lors du recueil, considéré non traité dans l'attente de correction au prochain rapport).

Tableau 3. Effectifs des populations

|                                  | Analyse en date du<br>09/09/2022 | Analyse du<br>01/09/2023 |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Population incluse, n            | 124                              | 178                      |
| Population traitée, n            | 99                               | 152                      |
| Population non traitée, n        | 21                               | 26                       |
| Commande                         | 18                               | 22                       |
| Sans commande                    | 3                                | 4                        |
| Population en cours de procédure | 4                                | 3                        |
| Suivi médian, mois               | 6,9                              | 12,2                     |

Après exclusion de ces 29 patients (non traités et en cours), **152 patients ont été traités avec au moins une perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)**. En raison de données manquantes, **3 patients ont été exclus de l'analyse de sécurité et 8 patients ont été exclus de l'analyse de la réponse**.

**A la date du 01 septembre 2023, la durée médiane (min-max) de suivi** depuis la 1<sup>ère</sup> éligibilité a été de **14,2 mois (de 0,1 à 40,3 mois)** pour la population incluse modifiée. Le suivi médian (min-max) depuis la première perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'ensemble des patients traités était de 12,2 mois (de 0 à 36,5 mois).

Dans la suite de l'avis, les résultats présentés sont ceux relatifs à l'analyse du 01/09/2023.

#### Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) inclus dans le registre DESCAR-T sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4. Caractéristiques démographiques des patients

|                            | Patients traités<br>(n=152) | Patients non<br>traités (n=26) | Population in-<br>cluse (n=178) |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Sexe, n (%)</b>         |                             |                                |                                 |
| Hommes                     | 21 (13,8)                   | 8 (30,8)                       | 29 (16,3)                       |
| <b>Age, en années</b>      |                             |                                |                                 |
| <b>Médiane (Min ; Max)</b> | 68,0 (39 ; 83)              | 66,5 (47 ; 77)                 | 68,0 (39 ; 83)                  |
| ≥ 65 ans, n (%)            | 99 (65,1)                   | 16 (61,5)                      | 115 (64,6)                      |

|                                                          |             |             |             |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| > 75 ans, n (%)                                          | 12 (12,4)   | 3 (11,5)    | 22 (12,4)   |
| <b>Statut de performance ECOG, n (%)</b>                 |             |             |             |
| 0-1                                                      | 125 (88,0)  | 13 (72,2)   | 96 (86,5)   |
| ≥2                                                       | 17 (12)     | 9 (39, 1)   | 26 (15,8)   |
| Donnée manquante                                         | 10          | 3           | 13          |
| <b>Groupe de risque MIPI, n (%)</b>                      |             |             |             |
| Faible risque (< 5,7)                                    | 27 (19,9)   | 3 (15,0)    | 30 (19,2)   |
| Risque intermédiaire ([5,7 - 6,2])                       | 54 (39,7)   | 5 (25,0)    | 59 (37,8)   |
| Risque élevé (≥6,2)                                      | 55 (40,4)   | 12 (60,0)   | 67 (42,9)   |
| Manquant                                                 | 16          | 6           | 22          |
| <b>Ki-67≥30%, n (%)</b>                                  |             |             |             |
| ≥30%                                                     | 22 (20,6)   | 3 (21,4)    | 25 (20,7)   |
| Manquant                                                 | 45          | 12          | 57          |
| <b>LDH &gt; normale</b>                                  |             |             |             |
| Non                                                      | 48 (50,5)   | 3 (15,8)    | 51 (44,7)   |
| Oui                                                      | 47 (49,5)   | 16 (84,2)   | 63 (55,3)   |
| <b>HCT-CI comorbidité* évaluée, n (%)</b>                |             |             |             |
| Au moins une comorbidité HCT-CI                          | 152 (100)   | 26 (100)    | 178 (100)   |
|                                                          | 64 (42,1)   | 6 (38,5)    | 74 (41,6)   |
| <b>Nombre de ligne de traitements antérieurs, n (%)*</b> |             |             |             |
| Médiane (Min ; Max)                                      | 3,0 (1 ; 9) | 3,0 (2 ; 9) | 3,0 (1 ; 9) |
| <b>Greffe antérieure, n (%)</b>                          |             |             |             |
| Autogreffe                                               | 60 (39,5)   | 9 (34,6)    | 69 (38,8)   |
| Allogreffe                                               | 9 (5,9)     | 0 (0,0)     | 9 (5,1)     |
| <b>Traitement antérieur par inhibiteur de BTK, n (%)</b> |             |             |             |
| Ibrutinib                                                | 140 (92,1)  | 24 (92,3)   | 164 (92,1)  |
| Acalabrutunib                                            | 4 (2,6)     | 1 (3,8)     | 5 (2,8)     |
| Pirtobrutinib                                            | 2 (1,3)     | 0 (0,0)     | 2 (1,1)     |
| Nemtabrutinib                                            | 1 (0,7)     | 0 (0,0)     | 1 (0,6)     |
| Tirabrutinib                                             | 1 (0,7)     | 0 (0,0)     | 1 (0,6)     |
| <b>Bridging therapy, n (%)</b>                           |             |             |             |
| Oui                                                      | 126 (82,9)  | 15 (57,7)   | 141 (79,2)  |
| <b>Etat de la maladie avant perfusion du CAR-T</b>       |             |             |             |
| Réponse complète, n (%)                                  | 15 (11,9)   | 0 (0,0)     | 15 (10,6)   |
| Réponse partielle, n (%)                                 | 36 (28,6)   | 0 (0,0)     | 36 (25,5)   |
| Maladie stable, n (%)                                    | 17 (13,5)   | 1 (6,7)     | 18 (12,8)   |
| Maladie en progression, n (%)                            | 49 (38,9)   | 9 (60,0)    | 58 (41,1)   |
| Non évalué, n (%)                                        | 8 (6,3)     | 4 (26,7)    | 12 (8,5)    |
| Manquant                                                 | 1 (0,8)     | 1 (6,7)     | 2 (1,4)     |

Abréviations : MIPI : Pronostic du lymphome à cellules du manteau (score pronostic) ; BTK : Bruton Tyrosine Kinase ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (échelle du statut de performance) ; HCT-CI : Indice de comorbidité spécifique à la transplantation de cellules hématopoïétiques (indice prédictif) ; LDH : lactate déshydrogénase

\* Jusqu'à 10 lignes de traitement peuvent être renseignées dans le registre

## Conditions d'utilisation

Parmi les 152 patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), 126 patients (82,9%) ont eu au moins un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T. Ces traitements étaient majoritairement un anticorps monoclonal dans 65,1% des cas et une chimiothérapie pour 61,1% des patients.

Parmi ces 126 patients, 45,7% avaient une maladie contrôlée avec un traitement d'attente dont 11,9% en rémission complète (RC), 28,6% en rémission partielle (RP) et 13,5% en maladie stable (MS). On note 8% des patients pour lesquels ce statut n'avait pas été évalué et 1 dont l'information était manquante. La majorité des patients (71,5%) des patients avaient un score ECOG entre 0 et 1.

Chez les patients ayant reçu une administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) :

- le délai médian (Q1-Q3) entre la leucaphérèse et l'injection de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) a été de 39 jours (33-53 jours) ;
- le délai médian (Q1-Q3) entre la commande et l'injection a été de 54 jours (46-73 jours) ;
- le délai médian entre l'éligibilité (RCP) et l'injection du CAR T était de 63 jours (48-88 jours) ;

Tous les patients traités pour lesquels des données ont été communiquées n'ont reçu qu'une seule dose de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). La perfusion a été considérée comme retardée chez 9,2 % des patients, les principales raisons du report des perfusions étaient principalement les infections.

## Critère principal de jugement : survie globale (SG) depuis l'éligibilité

A la date d'extraction des données (01 septembre 2023), **après un suivi médian de 14,2 mois**, parmi les patients de la population incluse modifiée (n=178 patients), 65 patients (36,5%) étaient décédés et 113 patients (64,6%) étaient censurés. **La SG médiane** était estimée à 19,8 mois (IC<sub>95%</sub> [15,3 ; NA]).

Dans la population de patients traités (n = 152), 45 patients (29,6%) étaient décédés à la date d'analyse et la survie globale médiane depuis l'éligibilité n'a pas été atteinte. Pour la population de patients non traités (n = 26), 20 (76,9%) patients étaient décédés à la date de l'analyse, et la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 1,8 mois (IC<sub>95%</sub> [0,9 ; 4]).

## Principaux critères de jugement secondaires

Parmi les 152 patients traités, seuls 144 patients étaient évaluable pour la réponse.

Concernant les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité (n=144) :

- **Le taux de réponse globale** a été de 50,0% à un an, de 24,6% à deux ans, et à 4,3% à 3 ans ; 122 patients ont eu une réponse, parmi lesquels 104 ont eu une réponse complète ;
- La **durée médiane de réponse** était de 12 mois (IC<sub>95%</sub> [7,7 ; NA]) ;
- Parmi les 152 patients traités, 57 ont progressé ou rechuté après la perfusion (8,8% dans le mois qui suit, 42,1% entre 3 et 6 mois après la perfusion, 22,8% entre 6 à 12 mois après la perfusion) ; **le temps médian entre la perfusion et la première progression ou rechute** a été de 4,6 mois (3,0 ; 6,2 mois).
- La **médiane de SSP à partir de la perfusion**, dans la population traitée (n=152), a été de 9,5 mois (IC<sub>95%</sub> [6,2 ; 15,1]) ;

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

Au total, à la date de l'analyse (1 septembre 2023), parmi les 152 patients ayant reçu une injection de TECARTUS, les données de tolérance étaient disponibles pour 149 patients (98%).

Au total, 134 patients (89,9%) ont présenté un EI d'intérêt particulier, 113 (84,3%) ont reçu un traitement pour cet EI.

**Un syndrome de relargage des cytokines (SRC)** a été observé chez 131 patients (87,9%), l'événement a été considéré comme sévère (grade  $\geq 3$ ) pour 18 patients (12,1%). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 5 jours (min : 0 ; max : 10), et celui de résolution était de 6 jours (min : 1 ; max 28). Deux patients sont décédés en raison du SRC (grade 5).

**Un évènement neurologique** a été observé chez 82 patients (55%) dont 23 (15,4%) ont été considérés comme sévère ( $\geq$  grade 3). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 7 jours (min : 1 ; max : 24) et celui de résolution était de 7 jours (min : 1 ; max : 174) tandis que cette toxicité n'était pas résolue pour 5 patients à la date d'analyse des données. Deux cas d'épilepsie et un cas d'œdème cérébral ont été observés, mais aucun patient n'est décédé en raison d'une neurotoxicité.

**Un syndrome d'activation macrophagique** a été observé chez 5 patients (3,4%). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 8 jours (min : 5 ; max : 63).

Par ailleurs, sur la période de suivi post-traitement, moins de 20% des patients ont eu une toxicité hématologie persistante. Au moins une infection opportuniste ou de grade 3, 4 ou 5 a été signalée chez 25,5 % des patients (38/149) pendant leur séjour à l'hôpital. A noter également que des hypogammaglobulinémies ont été rapportées chez 65 patients (42,8%) après l'injection de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

Parmi les 149 patients de la population d'analyse de sécurité, 4 patients (2,7 %) ont été diagnostiqués avec une **nouvelle tumeur maligne**. Au total, 2 patients présentaient un syndrome myélodysplasique, 1 carcinome épidermoïde et 1 cancer de la prostate, survenant entre 9,9 et 17,7 mois après l'injection de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

Sur les 152 patients ayant reçu au moins une perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), **46 patients (30,3 %) sont décédés après un délai médian de 4,6 mois (de 0,2 à 23,3 mois)**. Les causes de décès identifiées ont été les suivantes :

- progression de la maladie pour 29 patients (63%) ;
- toxicité aigüe (< 3 mois après l'administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), pour 9 patients (19,6%) ;
- maladie concomitante pour 6 patients (13%) ;
- toxicité tardive (> 3 mois après l'administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), pour 2 patients (4,3%) ;
- de cause inconnue pour 2 patients.

#### 3.4.2 Données relatives à l'étude PAES basée sur un registre (EBMT)

Pour rappel, dans le cadre de l'AMM européenne de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), 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 lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Dans ce cadre l'étude PAES KT-EU-472-6036, qui s'appuie sur les données de la **base de données européenne EBMT** (*European Society for Blood and Marrow Transplant*) a été mise en place. Le suivi pour la partie efficacité sera arrêté une fois que les 200 premiers patients éligibles traités par

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) auront été documentés dans le registre. La période de suivi pouvant aller jusqu'à 15 ans pour la partie relative à la sécurité.

Les données finales sont attendues pour fin avril 2027<sup>3</sup>.

**En date du 19 juillet 2023, 145 patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), ont été inclus dans cette analyse (population traitée) dont 103 (71%) ont été suivis au moins 100 jours (population évaluable).**

La population de patients traités et évaluable (n = 103) était constituée en majorité d'hommes (77,7%) d'âge médian 67,8 ans (min-max : 35,7 – 81,9 ans). La majorité des patients étaient allemands et français (35,9% et 21,4% respectivement) et 19,4% étaient italiens. Environ la moitié des patients n'avait pas reçu de greffe, 10,3% des patients ont reçu une ligne de traitement systémique (hors greffe) et environ deux tiers ont reçu au moins 3 lignes de traitement systémique ; un quart des patients (24,6%) avaient reçu l'ibrutinib.

Au moment de la perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), 59,0% des patients pour lesquels des informations sont disponibles étaient en rechute ou en progression, 9,0% avaient une maladie stable, 20,0 % étaient en rémission partielle (RP) et 12,0 % en rémission complète (RC).

**En date du 19/07/2023, la durée médiane de suivi était de 8,4 mois.** Sur les 103 patients, d'après les informations remontées dans le registre, 26 patients (25,2%) étaient décédés (9 pour rechute ou progression de la maladie initiale, 16 des suites de toxicités et 1 de cause non renseignée), 22 patients ont reçu une ligne de traitement ultérieure (dont 6 une greffe).

A cette même date, sur les 100 patients évaluable, **le taux de réponse globale** a été de 74% (IC95% [64 ; 82]) dont 64% de réponses complètes. La durée médiane de réponse n'est pas observée.

La médiane de survie globale (SG) n'est pas observée ; à 12 mois, le taux de survie était de 70% (IC95% [60 ; 81]).

Parmi les 145 patients évaluable pour la tolérance :

- un SRC a été observé chez 84 patients (82,4%). Le délai médian de survenue du SRC était de 6 jours (min : 3 jours ; max : 8 jours). Des informations sur le grade du SRC étaient disponibles pour 83 des 84 patients (99%). Un SRC de grade 3 a été rapporté chez 12 patients (14,5%). Trois patients (3,6%) ont présenté un cas de SRC de grade 4 et un patient (1,2%) un SRC de grade 5.
- 50 patients (49,5%) ont rapporté au moins un **événement neurologique** dont 8 patients un événement de grade  $\geq 3$  (22,2%). Le grade de toxicité manquait pour 14 patients. Le délai médian d'apparition de l'événement était de 10 jours (min : 5 ; max : 29) ;
- 35 patients ont rapporté une **hypogammaglobulinémie**, dont 12 ont été traités spécifiquement pour cet événement ;
- 1 patient a présenté une **tumeur maligne secondaire** (carcinome à cellules basales).

### 3.4.3 Données issues du logiciel de gestion CAR-T

#### Nombre de patients et centres qualifiés

Entre le 1er janvier 2021 et le 31 décembre 2022, un total de 131 patients a été enregistré dans le logiciel, dont 109 patients ont été aphérésés. Parmi ces 109 patients aphérésés, 89 patients (82%) ont reçu leur injection de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

#### Procédé de fabrication et de livraison

Sur les 109 patients aphérésés, 97 poches de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) ont pu être libérées. Parmi les 12 poches non livrées, 2 poches correspondaient à des situations d'annulation de

fabrication par le centre et 8 poches, l’obtention de produits non conformes aux spécifications n’ayant pas fait l’objet d’une libération.

Parmi les 97 poches libérées, 92 ont pu être livrées et 89 injectées (selon le laboratoire, les non-injections ont été justifiées par des raisons médicales).

Délais de mise à disposition du traitement

Tableau 5. Synthèse des délais de fabrication de TECARTUS – Kite Konnect™

| Critères                               | 2021        | 2022        |
|----------------------------------------|-------------|-------------|
| Délais (en jours), médiane (min – max) |             |             |
| Délai leucaphérèse-livraison           | 25 [21-64]  | 24 [21-43]  |
| Délai veine à veine                    | 44 [27-127] | 36 [-6-131] |

3.5 Modification du parcours de soins

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) présente un mode d’administration théoriquement unique par rapport aux administrations répétées des alternatives médicamenteuses.

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) engendre des hospitalisations dans un centre qualifié, parfois à distance domicile du patient, avec des séjours en réanimation possibles (notamment pendant les 7 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 de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), il est nécessaire de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) 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.

3.6 Programme d’études

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

➔ Dans le cadre de l’AMM conditionnelle

Dans le cadre de l’AMM conditionnelle, le laboratoire a l’obligation de fournir les résultats d’une étude prospective, issue d’un registre, évaluant l’efficacité et la tolérance à long terme de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) ainsi que sa balance bénéfice/risque chez les femmes, les personnes âgées et les patients sévères (attendus pour fin avril 2027).

➔ Dans l’indication évaluée

Dans le traitement du LCM

| Nom de l’étude   | Schéma de l’étude                                                                                                                                                                    | Disponibilité des données   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| ZUMA-2 cohorte 3 | La cohorte 3 inclus des patients atteints de MCL r/r qui ont été traités avec jusqu’à 5 lignes de traitements antérieurs mais n’ayant pas reçu de traitement préalable avec un BTKi. | Active, recrutement terminé |

## → Dans d'autres indications

| Nom de l'étude                                                                                              | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Disponibilité des données                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B et Lymphomes non-hodgkiniens (LNH) à cellules B</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                           |
| ZUMA-4                                                                                                      | Etude de phase 1/2 multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité de KTE-X19 chez les enfants et adolescents atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou en rechute ou de lymphomes non-hodgkiniens à cellules B réfractaire ou en rechute                                                 | Décembre 2023 (LAL)<br>Courant 2025 (LNH) |
| CARMAN                                                                                                      | Etude de phase 2, randomisée, comparative, multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité du traitement de consolidation par KTE-X19 après traitement d'induction abrégé avec rituximab et ibrutinib puis 6 mois d'entretien par ibrutinib chez les patients atteints d'un LCM à haut risque. | En cours de recrutement                   |

## 4. Discussion

Au total, les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur l'actualisation des données de l'étude pivotale ZUMA-2 et sur deux études menées en conditions réelles d'utilisation en France avec le registre DESCAR-T et au niveau européen avec le registre EBMT.

### Données de l'étude ZUMA-2

Les données actualisées avec le plus long suivi reposent sur **l'analyse à 47 mois (05/10/2023)** et montrent :

- 60 patients ont eu une réponse complète et 25 patients étaient encore répondeurs à la date de l'analyse ;
- La durée médiane de réponse (parmi 60 patients ayant eu une RC) dans la population ITTm, et dans la population ITT, a été de **28,2 mois** (IC<sub>95%</sub> : [13,5 ; 47,1]) en évaluation centralisée ;
- **La SG médiane a été de 46,5 mois (IC<sub>95%</sub> [24,9 ; 58,7]) dans la population ITTm et de 43,9 mois (IC<sub>95%</sub> [24,6 ; 59,2]) dans la population ITT.**

La dernière analyse de taux de réponse globale (TRG) et de survie sans progression (SSP) a été réalisée en date du 24/07/2021 et retrouve :

- un TRO de 91 % (IC<sub>95%</sub> [81,8 ; 96,7]) dans la population ITTm et de 84% IC<sub>95%</sub> [73,4 ; 91,3]) dans la population ITT ;
- une médiane de SSP de 25,8 mois IC<sub>95%</sub> [9,6 ; 47,6] dans la population ITTm et de 24,0 mois IC<sub>95%</sub> [10,1 ; 48,2] dans la ITT ;

### Données relatives au registre DESCAR-T

A la date de la dernière mise à jour du rapport (1er septembre 2023), après un suivi médian de 14,2 mois :

- Parmi les patients de la population incluse modifiée (n=178 patients), 65 patients (36,5%) étaient décédés et 113 patients (64,6%) étaient censurés. **La SG médiane** était estimée à 19,8 mois (IC<sub>95%</sub> [15,3 ; NA]).
- Plus spécifiquement dans la population traitée (n = 152), 45 patients (29,6%) étaient décédés à la date d'analyse et la survie globale médiane depuis l'éligibilité n'a pas été atteinte.
- Parmi les 144 patients évaluable pour la réponse :

- **Le taux de réponse globale** a été de 50,0% à un an, de 24,6% à deux ans, et à 4,3% à trois ans ; 122 patients ont eu une réponse, parmi lesquels 104 ont eu une réponse complète ;
- La **durée médiane de réponse** était de 12 mois (IC95% [7,7 ; NA]) ;
- Parmi les 152 patients traités, 57 ont progressé ou rechuté après la perfusion (8,8% dans le mois qui suit, 42,1% entre 3 et 6 mois après la perfusion, 22,8% entre 6 à 12 mois après la perfusion) ; **le temps médian entre la perfusion et la première progression ou rechute** a été de 4,6 mois (3,0 ; 6,2 mois).
- La **médiane de SSP à partir de la perfusion**, dans la population traitée (n=152), a été de 9,5 mois (IC<sub>95%</sub> [6,2 ; 15,1]) ;

### Données relatives à l'EBMT

En date du 19 juillet 2023, 145 patients traités par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), ont été inclus dans cette analyse (population traitée) dont 103 (71%) ont été suivis au moins 100 jours (population évaluable).

En date du 19/07/2023, la durée médiane de suivi était de 8,4 mois ; à cette même date, 26 patients étaient décédés. Le taux de réponse globale a été de 74% (IC95% [64 ; 82]) dont 64% de réponses complètes. La médiane de survie globale (SG) n'est pas disponible ; à 12 mois, elle était de 70% (IC95% [60 ; 81]).

#### *Concernant l'efficacité relative*

La quantification précise de l'effet clinique de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) par rapport aux alternatives disponibles est impossible compte tenu de l'absence d'essai randomisé et des limites des comparaisons indirectes effectuées. Aucune nouvelle analyse comparative versus traitement historique n'a été fournie.

L'efficacité de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) reste non quantifiable en l'absence d'étude prospective randomisée.

#### *Concernant les données de tolérance*

Dans le registre DESCAR-T, à la date de l'analyse (1 septembre 2023), parmi les 152 patients ayant reçu une injection de TECARTUS, les données de tolérance étaient disponibles pour 149 patients (98%). Au total, 90% des patients ont présenté un EI d'intérêt particulier : principalement des syndromes de relargage des cytokines (89%), des neurotoxicités (55%), et 4 cas de néoplasies malignes (une mise à jour du RCP a été réalisée pour intégrer cet effet indésirable, et une information aux prescripteurs a été diffusée). Des résultats de tolérance comparables étaient observés dans l'étude PASS sur le registre de l'EBMT ayant documenté 103 patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau.

**Au total, prenant en compte les données d'efficacité actualisées issues de l'étude pivot ZUMA-2 et les données observationnelles (registre français DESCAR-T et registre européen EBMT), il est attendu un impact de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la morbi-mortalité. L'impact de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la qualité de vie reste non établi faute de données pertinentes.**

## 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

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) reste un traitement de 3ème ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

Au regard des nouvelles données disponibles (actualisation de l'étude non comparative ZUMA-2 et registres), la place de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute ne peut être établie de façon robuste.

Selon avis d'experts et les données de suivi, l'actualisation des données confirment une réponse clinique immédiate dans des situations cliniques graves. Cependant, ces données soulignent également l'absence de rémission à long terme ou guérison, avec des signaux de toxicités non négligeables compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$ .

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) apporte donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute. L'éligibilité des patients à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être faite en fonction de l'état du patient, de sa disponibilité, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

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

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (99 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale.

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour son utilisation. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

### 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 comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le lymphome à cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents. Il s'agit d'une maladie grave qui met en jeu rapidement le pronostic vital.

- ➔ La spécialité TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est un traitement spécifique du lymphome du manteau à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 5 du présent avis).
- ➔ TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie notamment chez les patients en rechute ou réfractaire à au moins 2 lignes de traitements systémiques,
- de sa prévalence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme malgré l'absence de données comparatives et des incertitudes sur les comparaisons indirectes effectuées,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie en raison du caractère non comparatif des études,
  - des incertitudes sur la transposabilité du fait de la population potentiellement sélectionnée dans l'étude ZUMA-2,
- de l'absence d'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier et du court recul) du fait :
  - des hospitalisations et dans certains cas en réanimation (notamment pendant les 7 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques),
  - des hospitalisations à distance de leur domicile,
  - de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- et de l'impact sur l'organisation des soins :
  - habilitation des établissements selon des critères précis,
  - coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques...),

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) reste important dans l'indication de l'AMM.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données actualisées de l'étude ZUMA-2, après un suivi médian de 46,4 mois, qui mettent en évidence une médiane de survie globale de 46,5 mois dans la population ITT<sup>m</sup> et 43,9 mois dans la population ITT, dans une situation clinique engageant le pronostic vital ;
- du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) issues du registre français DESCAR-T (27 centres activés, 152 patients traités, suivi médian de 14,2 mois depuis l'éligibilité) ;

et ce, malgré :

- des données actualisées de l'étude ZUMA-2, objectivant des différences au regard des données d'utilisation en vie réelle ;
- une médiane de survie globale de 43,9 mois dans l'étude ZUMA-2 (suivi médian de 46,4 mois) versus 19,8 mois pour le registre DESCAR-T (suivi médian de 14,2 mois) ;
- une durée médiane de réponse de **28,2 mois versus 12 mois** pour le registre DESCAR-T ;
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait de la population potentiellement sélectionnée dans l'étude ZUMA-2 ;
- des incertitudes sur le maintien d'une efficacité à long terme ;
- le profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme ;

**la Commission considère qu'en l'état actuel des données, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.**

## 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 21/04/2021, à savoir que la population cible de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) correspond aux patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). La population cible incidente de (brexucabtagene autoleucel) est donc estimée à 467 patients par an, dans un contexte où 234 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration du CAR-T.**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire :

- des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM (résultats actualisés de l'étude prospective observationnelle basée sur les données du registre EBMT) ;
- des données actualisées issues du registre DESCAR-T concernant les patients éligibles à TECARTUS, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce.

**La Commission réévaluera TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sur la base des données demandées dans un délai de 3 ans à compter de la date du présent avis.**

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

Le conditionnement de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est adapté aux conditions de prescription et dispensation selon l'indication de l'AMM, la posologie et la durée de traitement.

### ➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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

### ➔ 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.