

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****12 décembre 2018***Date d'examen par la Commission : 17 octobre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 novembre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 12 décembre 2018.****tisagenlecleucel*****KYMRIAH 1,2x10<sup>6</sup> – 6x10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion**  
1 à 3 poches de 50 ml (CIP : 34009 550 578 1 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	<b>Non disponible</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité montrant un pourcentage élevé de rémissions complètes à 3 mois (environ 67% de la population ITT) maintenues chez environ 40% des patients après un suivi médian de 9 mois,</li> <li>- chez des patients âgés de 12 ans en moyenne, en majorité lourdement prétraités et dans des situations cliniques pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission complète,</li> <li>- des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme,</li> <li>- et de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,</li> </ul> <p>la Commission considère que KYMRIAHA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.</p>
ISP	KYMRIAHA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KYMRIAHA est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute.</p> <p>D'après les critères d'inclusion des essais cliniques, cette indication correspond aux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en 2<sup>ème</sup> rechute médullaire ou plus,</li> <li>- ou en rechute médullaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel,</li> <li>- ou ayant une maladie réfractaire primaire, définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie,</li> <li>- ou ayant une maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute,</li> <li>- ou intolérants ou en échec à 2 lignes d'un inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+,</li> <li>- ou inéligibles à une GCSH allogénique en raison de comorbidités, de contre-indications aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GCSH par le patient.</li> </ul> <p><u>Il persiste des inconnues ou des incertitudes :</u></p> <p>Faute de donnée comparative, la place de KYMRIAHA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude supportive ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie.</p> <p>Dans les études cliniques, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent, l'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue.</p> <p>L'efficacité et la tolérance de KYMRIAHA chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic n'a pas été étudiée.</p> <p>En raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un</p>

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

Compte tenu de la fréquence élevée des événements indésirables de grades  $\geq 3$  (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients et des aidants le cas échéant, sur les risques encourus est primordiale.

KYMRIA 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.

#### ► **Demandes de données**

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. Paragraphe 08.5 Résumé et Discussion) et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR T puis la surveillance post perfusion), la Commission demande :

##### 1. à être destinataire des données :

- de suivi des études ELIANA et ENSIGN,
- de l'ATU (nominative et de cohorte),
- de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients de moins de 3 ans que le laboratoire doit mettre en place conformément aux engagements prévus par l'AMM (voir paragraphe 8.6.1.1),

##### 2. la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T :

Le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Ces données devront également permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (les traitements entrepris avant et après réinjection, notamment le tocilizumab et des immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T),

La Commission demande que le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T anti-CD19 ...) soit relevé.

Le recours au registre européen de l'EBMT, dont la qualification a été réalisée par l'EMA, pourrait être envisagé.

##### 3. le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte dans l'attente de la mise en place du registre.

La Commission réévaluera KYMRIA sur la base des données demandées

Recommandations

ci-dessus qui devront être déposées annuellement à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre des réévaluations à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIA. H.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

L'utilisation de KYMRIA. H est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des 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).

► **Autre demande**

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2018 (après avis positif du CHMP le 28/06/18) dans deux indications : le traitement des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (indication faisant l'objet du présent avis)</b></li> <li>- adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (indication faisant l'objet d'un avis séparé).</li> </ul> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM (pour l'indication dans la LAL B) :</u> Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme :</p> <p><u>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) :</u> recueil de données issues d'un registre de maladie (EBMT et CIBMTR) (rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038).</p> <p><u>Études d'efficacité post-autorisation (PAES) :</u> recueil issues d'un registre de maladie de données d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints de LAL B et âgés de moins de 3 ans (rapports annuels intermédiaires, rapport final en décembre 2023)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>Désignation de médicament orphelin</u> dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la LAL B : 29/04/2014 ;</li> <li>- le lymphome diffus à grandes cellules B : 14/10/2016.</li> </ul> <p><u>Désignation de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP).</u></p> <p><u>ATU de cohorte</u> octroyée par l'ANSM le 17 juillet 2018 et entrée en vigueur le 25 juillet 2018 dans le :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement ;</li> <li>- Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.</li> </ul> <p>Les premières données disponibles sont détaillées dans le paragraphe 8.5.</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement KYMRIAH doit être administré dans un établissement de santé qualifié Un arrêté ministériel puis un décret sont attendus pour préciser les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par cellules CAR T en onco-hématologie en France</p>
Classification ATC	Non encore attribué

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la demande d'inscription de KYMRIAH (tisagenlecleucel) sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication : « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ».

Le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir chez les patients en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne.

KYMRIAH a également l'AMM dans le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. L'examen de cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin d'identifier et d'éliminer les cellules exprimant le CD19. Le CAR est constitué d'un fragment d'anticorps murin à chaîne unique qui reconnaît le CD19 et est fusionné aux domaines de signalisation intracellulaire de 4-1BB (CD137) et CD3 zêta. Le composant CD3 zêta est essentiel pour initier l'activation des lymphocytes T et l'activité anti-tumorale, tandis que le 4-1BB favorise l'expansion et la persistance de tisagenlecleucel. Lors de la liaison aux cellules exprimant le CD19, le CAR transmet un signal favorisant l'expansion des lymphocytes T et la persistance de tisagenlecleucel.

Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 sont amplifiées et seront reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19, après que le patient a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion *in vivo* des cellules CAR T administrées.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Kymriah est indiqué pour le traitement des :

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

## 04 POSOLOGIE

---

« Kymriah doit être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR T. Le traitement doit être initié sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé ayant de l'expérience dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Kymriah. Avant la perfusion, un minimum de quatre doses de tocilizumab<sup>1</sup> et un équipement d'urgence doivent être disponibles pour les utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines.

---

<sup>1</sup> Cette extension d'indication de ROACTEMRA (tocilizumab) est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis spécifique

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

#### Posologie chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B

- Pour les patients de 50 kg et moins : de 0,2 à 5 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel.
- Pour les patients de plus de 50 kg : de 0,1 à 2,5 x 10<sup>8</sup> lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

[...]

#### Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Il est recommandé d'administrer une chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion de Kymriah, sauf si le taux de globules blancs (GB) au cours de la semaine précédant la perfusion est  $\leq 1\ 000$  cellules/ $\mu$ L.

Il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité de Kymriah doit être confirmée avant de débuter la chimiothérapie lymphodéplétive. Si l'intervalle est supérieur à 4 semaines entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion, et si le taux de GB est  $>1\ 000$  cellules/ $\mu$ L, il convient de retraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration de Kymriah.

#### LAL à cellules B

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours) et cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

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

- Cytarabine (500 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours) et étoposide (150 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de cytarabine). [...]

#### Prémédication

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

#### Evaluation clinique avant la perfusion

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

#### Surveillance après la perfusion

- Les signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, des événements neurologiques et autres toxicités doivent être surveillés quotidiennement chez les patients les 10 premiers jours suivant la perfusion. Les médecins doivent envisager une hospitalisation les 10 premiers jours après la perfusion ou aux premiers signes/symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'événements neurologiques.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance du patient doit être réalisée à la discrétion du médecin.
- Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion. »

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient<sup>2</sup>. La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte. La LAL de la lignée T représente 15 à 25% des cas et les LAL de phénotype mixtes moins de 5% des cas<sup>3 4</sup>.

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans<sup>5</sup>), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans<sup>6</sup>. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 810 nouveaux cas estimés en France en 2012<sup>7</sup>, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

Des taux élevés de guérison (définie par l'observation d'une rémission pendant 5 ans par les experts) sont généralement observés après les protocoles de chimiothérapies conventionnelles. Ils sont estimés à 90% parmi les enfants diagnostiqués entre 1 et 10 ans, 80% pour les patients diagnostiqués entre 10 et 20 ans et environ 70 % pour ceux diagnostiqués entre 20 et 25 ans<sup>8 9 10</sup> après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement qui repose sur<sup>3 4</sup>:

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle  $\leq 5\%$ ) et si possible une maladie résiduelle (MRD) négative (cellule tumorale  $< 10^{-4}$ ) ;
- une phase de consolidation d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction,
- et une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses et de préférence par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de translocation t(9;22)(chromosome Philadelphie).

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associée à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition dans cette population. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après l'obtention d'une

<sup>2</sup> Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7: e577.

<sup>3</sup> Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62: 61–73.

<sup>4</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. March 2018

<sup>5</sup> Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

<sup>6</sup> EMA. Assessment report KYMRIAH. EMA/CHMP/443047/2018.

<sup>7</sup> Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. 2013. InVS

<sup>8</sup> National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) – health professional version

<sup>9</sup> Pui CH et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2938-48

<sup>10</sup> Huet F et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2514-23

première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisé chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%). Les 5 à 10% restant correspondent aux patients décédés en raison des effets indésirables des chimiothérapies ou à ceux réfractaires d'emblée à la chimiothérapie (réfractaire primaire). Le pronostic vital de ces derniers est défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'est pas standardisé mais peut inclure<sup>3 4</sup> :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
- l'inotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- le blinatumomab en cas d'expression de CD19. Ce dernier, déjà évalué par la Commission de la Transparence chez l'adulte (cf. avis du 25/10/2019), a récemment obtenu une AMM chez les enfants à partir de 1 an en rechute après une GCSH ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute,
- des soins de support à visée palliative.

La décision thérapeutique repose sur différents paramètres et notamment sur la ligne thérapeutique, l'âge du patient, son état général, la survenue d'une infection, les sites de rechute éventuellement extra-hématopoïétiques, le pourcentage de blastes médullaire, l'obtention d'une rémission et de la présence d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques. Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de 1<sup>ère</sup> rechute si une 2<sup>ème</sup> rémission complète est obtenue (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes précoce survenant en cours de traitement)<sup>11 12 13</sup>. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)<sup>14</sup> et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1<sup>ère</sup> rechute et qu'une rémission complète peut être obtenue. Une deuxième greffe est parfois envisagée.

Au total, aux stades avancés visés par l'AMM de KYMRIA, il persiste un besoin médical mal couvert pour de nouveaux traitements bien tolérés permettant d'envisager une option thérapeutique curative.

---

<sup>11</sup> Locatelli F et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 423-38

<sup>12</sup> Mitchell C et al. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia*. 2010; 24: 406-18

<sup>13</sup> Locatelli F et al. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25: 707-15

<sup>14</sup> Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol*. 2005; 131: 579-87.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Dans cette indication, les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA® sont les traitements recommandés chez les patients :

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

Dans les études cliniques de KYMRIA®, les patients porteurs du chromosome Philadelphie n'ont été traités par tisagenlecleucel que s'ils étaient intolérants ou en échec aux ITK. Par conséquent, ces derniers ne sont pas considérés comme comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA®.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>EVOLTRA</b> (cloforabine) <i>Sanofi-Genzyme</i>	Non	Traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial	13/12/2006	Important	En dépit des limites méthodologiques de l'étude présentée, la Commission estime que la spécialité EVOLTRA apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, EVOLTRA peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.	Oui
<b>BLINCYTO</b> (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Traitement des enfants de plus de 1 an atteint de LAL à cellules B Philadelphie négatif et CD19 positif en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements ou en rechute après une GCSH allogénique	<i>L'AMM de BLINCYTO dans cette nouvelle indication a été validée par la Commission Européenne le 29/08/2018. A ce jour, aucune demande d'inscription aux collectivités n'a été déposée auprès de la Commission de la transparence</i>			Non
<b>Chez les patients de plus de 18 ans uniquement</b>						
<b>BLINCYTO</b> (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire	25/10/2017	important	ASMR IV par rapport aux protocoles de chimiothérapies compte tenu : - d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard,	Oui

					<p>sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence d'avantage observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie,</li> <li>- du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard,</li> </ul>	
<p><b>BESPONSA</b> (inotuzumab ozogamicine)  <i>Pfizer</i></p>	Non	<p>Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire.</p> <p>Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).</p>	07/02/2018	<p>Faible chez les patients avec chromosome Philadelphie négatif</p> <p>Insuffisant chez les patients avec chromosome Philadelphie positif</p>	<p>ASMR V dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole,</li> <li>- d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe chimiothérapies standards,</li> <li>- avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%),</li> <li>- de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, événement indésirable pouvant être sévère et</li> </ul>	Oui

					potentiellement fatal (13,4% versus 0,7%) avec BESPONSA versus les chimiothérapies standards, - du besoin médical important.	
					Patients avec chromosome Philadelphie positif : sans objet	

\*classe pharmaco-thérapeutique

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

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Dans certaines situations cliniques de recours, les soins de supports à visée palliative peuvent être considérés comme comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

KYMRIAH dispose d'une AMM aux USA depuis le 01/05/2018 dans les indications suivantes :

- « Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.
- Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma ».

### ► Prise en charge à l'étranger

L'évaluation KYMRIAH en Europe en vue d'établir les conditions de prise en charge est en cours.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données issues :

- de l'étude pivot de phase II, non comparative (étude ELIANA)<sup>15</sup>,
- d'une étude supportive de phase II non comparative réalisée uniquement aux Etats-Unis (étude ENSIGN),
- d'une étude de phase I/II monocentrique non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du tisagenlecleucel. Cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis puisque n'ayant pas été réalisée dans les conditions de l'AMM (dose cible différente, administration en escalade de dose),
- et d'une comparaison indirecte ajustée (MAIC) versus les traitements de rattrapage, i.e. blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage

#### 8.1.1 Etude pivot de phase II non comparative : ELIANA

Etude ELIANA <sup>15</sup>	
Type de l'étude	Etude de phase II non comparative
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 08/04/2015 Date d'extraction de la base pour l'analyse principale : 17/08/2016 Date de la dernière analyse de suivi : 13/04/2018
Objectif principal de l'étude	Mettre en évidence un pourcentage de rémission complète 3 mois après l'injection de tisagenlecleucel supérieur à 20%
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Age compris entre 3 ans (à l'inclusion) et 21 ans (au moment du diagnostic),</li><li>- Patient atteint de LAL B en rechute ou réfractaire :<ul style="list-style-type: none"><li>o patient en 2<sup>ème</sup> rechute médullaire ou plus, ou</li></ul></li></ul>

<sup>15</sup> Maud SL et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378: 439-48.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ rechute médullaire après une GCSH allogénique réalisée au moins 6 mois avant l'injection de tisagenlecleucel</li> <li>○ maladie réfractaire primaire définie par l'absence de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie, ou</li> <li>○ maladie chimio-réfractaire définie par l'absence d'une rémission complète après 1 cycle de chimiothérapie chez les patients en rechute, ou</li> <li>○ patients intolérants ou en échec à 2 ligne d'inhibiteur de tyrosine kinase en cas de LAL B Ph+, ou</li> <li>○ patient inéligible à une GCSH allogénique en raison de comorbidité, de contre-indication aux traitements de conditionnement à la GCSH, d'absence de donneur compatible, d'antécédent de GSCH ou de refus de la GCSH par le patient</li> <li>- Pour les patients en rechute, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence par cytométrie en flux dans les 3 mois précédant l'inclusion,</li> <li>- Fonctions organiques adéquates : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fonction rénale normale (définie selon l'âge du patient),</li> <li>○ ALAT ≤ 5 fois la limite normale supérieure (définie selon l'âge du patient),</li> <li>○ bilirubine &lt; 2,0 mg/dl,</li> <li>○ niveau minimal de réserve pulmonaire (dyspnée de grade ≤ 1 et saturation pulsée en oxygène &gt;91% dans l'air ambiant),</li> <li>○ fraction de raccourcissement ventriculaire gauche ≥ 28% confirmée par échocardiogramme ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 45% confirmée par échocardiogramme ou ventricularographie isotopique au cours des 7 jours précédant l'inclusion,</li> </ul> </li> <li>- Moelle osseuse avec ≥ 5% de lymphoblastes à l'inclusion,</li> <li>- Espérance de vie &gt; 12 semaines,</li> <li>- Score de performance de Karnofsky (si âge ≥ 16 ans) ou de Lansky (si âge &lt; 16 ans) ≥ 50 à l'inclusion,</li> <li>- <b>Produit de leucaphérèse de cellules non mobilisés reçue et acceptée par le site de production. L'envoi vers le site de production n'était réalisé que si le patient répondait à l'ensemble des critères d'éligibilité.</b></li> </ul>
<p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute extra-médullaire isolée,</li> <li>- Syndrome génétique associé à une insuffisance médullaire (exemple : anémie de Fanconi, syndrome de Kostmann, syndrome de Shwachman etc),</li> <li>- Lymphome ou leucémie de Burkitt,</li> <li>- Antécédent de cancer, à l'exception des patients ayant reçu un traitement à visé curative pour un carcinome in situ de la peau ou du col de l'utérus et n'ayant pas de trace de maladie active à l'inclusion,</li> <li>- Traitement antérieur par thérapie génique, traitement anti CD-19/CD-3 ou tout autre traitement ciblant le CD-19 (dont blinatumomab),</li> <li>- Patient infecté par le virus de l'hépatite B (actif ou latent), de l'hépatite C (actif), VIH ou toute autre infection non contrôlée au moment de l'inclusion,</li> <li>- Maladie du greffon versus hôte aigue ou chronique extensive de grade 2 à 4,</li> <li>- Atteinte tumorale du système nerveux central active (grade CNS-3 selon les recommandations du NCCN)</li> <li>- Traitement concomitant par : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ corticostéroïde (arrêt 72h avant l'injection)</li> <li>○ thérapie cellulaire allogénique (arrêt 6 semaine avant l'injection),</li> <li>○ médicaments indiqués dans la maladie du greffon versus hôte (arrêt 4 semaines avant l'injection),</li> <li>○ chimiothérapie (arrêt 1 à 4 semaines avant l'injection pour les chimiothérapies conventionnelles et 72h pour les inhibiteurs de tyrosine kinase et l'hydroxyurée),</li> <li>○ prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central (ex : méthotrexate intrathécal – arrêt 1 semaine avant l'injection)</li> <li>○ radiothérapie (arrêt 2 semaine avant l'injection ou 8 semaine pour la radiothérapie du système nerveux central),</li> <li>○ anticorps anti-cellules T (arrêt 8 semaines avant l'injection).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Cadre et lieu de l'étude</b></p>	<p>25 centres dans 11 pays : Allemagne, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, France (hôpital Robert Debré et Saint Louis), Italie, Japon et Norvège.</p> <p>Pour cette étude, le tisagenlecleucel a été produit aux Etats-Unis (centre Novartis Morris Plains facility) ou en Allemagne (centre Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie à Leipzig).</p>

<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Le protocole de l'étude prévoyait plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase de sélection (« screening ») où l'aphérèse des lymphocytes était réalisée une fois l'éligibilité du patient confirmée</li> <li>- Une phase de prétraitement qui comprenait : <ul style="list-style-type: none"> <li>o la production du tisagenlecleucel</li> <li>o plusieurs cycles de chimiothérapies laissés au choix de l'investigateur si celui-ci les jugeait nécessaire pour stabiliser la maladie dans l'attente de l'injection du tisagenlecleucel (« bridging chemotherapy »),</li> <li>o une chimiothérapie lymphodéplétive (facultative pour les patients avec un nombre de leucocytes <math>\leq 1000</math> cellules/<math>\mu\text{L}</math>) terminée 2 à 14 jours avant l'administration de tisagenlecleucel et à base de : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fludarabine (4 doses à 30 mg/m<sup>2</sup>/jour) + cyclophosphamide (2 doses à 500 mg/m<sup>2</sup>/jour), ou</li> <li>▪ cytarabine (2 doses à 500 mg/m<sup>2</sup>/jour) + étoposide (3 doses à 150 mg/m<sup>2</sup>/jour) pour les patients ayant présenté une cystite hémorragique de grade 4 avec le cyclophosphamide ou chez les patients réfractaires à une chimiothérapie à base de cyclophosphamide.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Phase de traitement par tisagenlecleucel administré en une seule perfusion à la dose de cible : <ul style="list-style-type: none"> <li>o pour les patients <math>\leq 50\text{kg}</math> : 2,0 à 5,0x10<sup>6</sup> cellules viables/kg, ou 0,2 à 5,0x10<sup>6</sup> cellules viables/kg si tous les autres critères de sécurité étaient remplis,</li> <li>o pour les patients <math>&gt; 50\text{ kg}</math> : 1,0 à 2,5x10<sup>6</sup> cellules viables/kg, ou 0,1 à 2,5x10<sup>6</sup> cellules viables/kg si tous les autres critères de qualité pharmaceutique étaient remplis.</li> </ul> </li> </ul> <p>Le schéma de l'étude est rapporté en annexe de ce document.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Pourcentage de patients ayant une rémission globale (PRG) au cours des 3 mois suivant l'administration de tisagenlecleucel évalué par un comité indépendant et définie comme l'obtention :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une rémission complète (RC),</li> <li>- ou d'une rémission complète avec récupération hématologique sanguine incomplète (RCi).</li> </ul> <p>Les définitions de RC, RCi et de rechute sont rapportées en annexe de ce document.</p>
<b>Critères de jugement secondaires d'intérêt</b>	<p><b>Critères secondaires de jugement hiérarchisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients ayant une rémission globale (RC + RCi) au cours des 3 mois suivant l'injection parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain,</li> <li>- Pourcentage de patients ayant une rémission globale (RC + RCi) <u>et</u> avec maladie résiduelle minimale (MRD) négative évaluée par cytométrie en flux,</li> <li>- Pourcentage de patients ayant une rémission globale (RC + RCi) en tant que meilleure réponse globale avec MRD négative évaluée par cytométrie en flux parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain,</li> </ul> <p><b>Autres critères secondaires de jugement d'intérêt :</b> durée de la rémission, survie sans rechute, survie sans événement, survie globale.</p> <p><b>Critères exploratoires :</b> qualité de vie uniquement évaluée par les patients de plus de 8 ans selon deux questionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PedsQL : échelle de qualité de vie spécifique de la population pédiatrique dont le seuil de pertinence clinique est de 4,4 points.</li> <li>- l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'EQ-5D, un score générique dont le seuil de pertinence clinique est de 7 à 10 points.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>L'inclusion de 76 patients recevant le tisagenlecleucel était nécessaire pour mettre en évidence un pourcentage de rémission globale <math>&gt; 20\%</math> (hypothèse alternative) avec une puissance de 95% et un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 2,5%.</p> <p>Parmi ces 76 patients, au moins 10 patients devaient recevoir du tisagenlecleucel du site de production allemand (institut Fraunhofer).</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Population d'analyse principale :</b> ITT modifiée (mITT) : patient inclus et ayant reçu le tisagenlecleucel. Des analyses de sensibilités dans la population per protocole et dans la population ITT étaient prévues au protocole.</p>

Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA<sup>16</sup> et son administration effective<sup>16</sup>, il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), qui s'apparente à une population per protocole dans le contexte d'une administration unique. On note en effet, que dans cette étude l'aphérèse était réalisée durant la phase de sélection précédant les inclusions (elle pouvait même être réalisée avant l'entrée dans l'étude).

**Critère de jugement principal** : l'analyse principale avait pour objectif de démontrer que le pourcentage de rémission complète était supérieur à 20% (hypothèse nulle : PRG  $\leq$  20%). L'intervalle de confiance du pourcentage de rémission complète a été estimé avec la méthode exacte de Clopper-Pearson.

Une analyse intermédiaire basée sur les 50 premiers patients ayant atteint 3 mois de suivi après l'administration du tisagenlecleucel était prévue au protocole. Cette analyse n'a porté que sur les patients ayant reçu du tisagenlecleucel issu du site de production américain car aucun patient n'avait été traité par tisagenlecleucel issu d'autres sites de production à cette date. La méthode de Lan-DeMets (O'Brien-Flemin) a été utilisée pour contrôler l'inflation du risque  $\alpha$  dû aux analyses multiples. En cas de rejet de l'hypothèse nulle (avec un p nominal  $\leq$  0,0057) lors de l'analyse intermédiaire, alors cette analyse devenait l'analyse principale de l'étude mais les inclusions continuaient jusqu'à atteindre l'objectif de 76 patients traités.

**Critères secondaires de jugement :**

Une fois l'hypothèse nulle du critère de jugement principal rejetée, le protocole prévoyait une analyse séquentielle hiérarchisée pour les critères de jugement secondaires suivant :

- PRG (RC + RCi) dans les 3 mois suivant l'injection du parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain (hypothèse nulle  $\leq$  20%),
- PRG (RC + RCi) en tant que meilleure réponse globale et avec MRD négative (hypothèse nulle  $\leq$ 15%),
- PRG (RC + RCi) en tant que meilleure réponse globale avec MRD négative évaluée par cytométrie en flux parmi les patients ayant reçu du tisagenlecleucel en provenance du site de production américain (hypothèse nulle  $\leq$ 15%)

Des analyses exploratoires en sous-groupe étaient prévues au protocole.

## Résultats

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats de l'analyse principale (analyse intermédiaire sur les 50 premiers patients traités prévue au protocole) ainsi que plusieurs analyses de suivi dont la dernière datait du 13 avril 2018. Le temps médian entre l'administration du tisagenlecleucel et de l'extraction de la base pour cette analyse de suivi a été de 24,2 mois (min : 4,5 ; maximum 35,1).

Dans le contexte où un écart important est observé entre les effectifs de patients sélectionnés (113), inclus (97) et traités par KYMRIA<sup>17</sup> (79) lors de la dernière analyse de suivi, et dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA<sup>17</sup> 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 incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de KYMRIA<sup>17</sup>.**

### ► Effectifs des populations d'analyse

En avril 2018, 97 patients ayant eu une leucaphérèse avaient été inclus<sup>17</sup> et 79/97 (81%) patients avaient été traités par tisagenlecleucel. L'absence de traitement par tisagenlecleucel (18/97 patients) était due aux décès du patient avant l'administration (n=7), aux problèmes de production (n=8) ou aux événements indésirables avant l'administration (n=3).

<sup>16</sup> Du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection), voir schéma en annexe

<sup>17</sup> Conformément au protocole, ces patients avaient tous eu une leucaphérèse

L'ensemble des patients traités disposait d'un suivi d'au moins 3 mois nécessaire à l'analyse du critère de jugement principal.

#### ► Délai d'administration du traitement et dose de cellules CAR T

Le délai médian entre l'inclusion (la leucaphérèse ayant été réalisée avant la phase d'inclusion) et l'administration du tisagenlecleucel a été de 46 jours (min : 30 ; max : 105).

Le RCP mentionne que la fabrication et la libération de KYMRIA<sup>®</sup> prend habituellement 3-4 semaines.

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

#### ► Traitements concomitants

Dans l'attente de l'administration du KYMRIA<sup>®</sup>, la majorité des patients (87,5%) ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie (« bridging therapy »). Ces traitements, laissés au choix de l'investigateur ont été majoritairement des polychimiothérapies conventionnelles (antracyclines, methotrexate, corticoïdes, analogue des purines, cyclophosphamide etc). Cinq patients ont reçu un anticorps monoclonal : du rituximab (n=3) ou de l'inotuzumab (n=2).

Enfin, 76/79 patients ont également reçu une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration du tisagenlecleucel.

**Tableau 1 : population de l'étude ELIANA**

	Répartition des patients N (%)
<b>Nombre de patients inclus (ITT)</b>	<b>97 (100)</b>
<b>Nombre de patients traités (ITTm)</b>	<b>79 (81,4)</b>
Suivi toujours en cours	45 (46,4)
Sortie prématurée du suivi de l'étude et motif :	34 (35,1)
Décès	16 (16,5)
Absence d'efficacité	9 (9,3)
Autre traitement alors que le patient était en rémission	7 (7,2)
Retrait du consentement	2 (2,1)
<b>Nombre de patients non traités et motifs :</b>	<b>18 (18,6)</b>
Problème lié à la fabrication	8 (8,2)
Décès	7 (7,2)
Événement indésirable	3 (3,1)

#### ► Caractéristiques des patients traités (cf. tableau 2)

L'âge moyen était de 12 ans (minimum : 3 ans ; maximum 24 ans) et l'âge moyen au diagnostic de 6 ans (minimum : 0 ; maximum : 21 ans). La majorité de ces patients était en rechute après 3 lignes de traitements antérieures en moyenne et seulement 6 patients avaient une maladie réfractaire primaire. Environ 60% avaient déjà eu une GCSH allogénique et six patients en avaient reçu deux.

L'ensemble des caractéristiques des patients est résumée dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : caractéristiques des patients (population ITTm)

Caractéristiques des patients issus de l'analyse de suivi du 13/04/2018	
N= 79 traités	
<b>Age, ans</b>	
Moyenne (ET)	12,0 (5,4)
<10 ans, n (%)	32 (40,5)
≥10 et <18 ans, n (%)	33 (41,8)
≥18 ans	14 (17,7)
<b>Sexe, n (% patients)</b>	
Masculin	45 (57,0)
Féminin	34 (43,0)
<b>Score de performance de Karnofsky/Lansky selon l'âge, n (% patients)</b>	
100	30 (38,0)
90	23 (29,1)
80	13 (16,5)
70	8 (10,1)
60	5 (6,3)*
50	3 (3,8)
<50	-
<b>Maladie résiduelle minimale (MRD) %</b>	
n évaluables	74
Moyenne (ET)	52,32 (30,84)
<b>Blastes dans la moelle osseuse, %</b>	
n évaluables	79
Moyenne (ET)	63,51 (30,51)
<b>Atteinte du système nerveux central, n (% patients)</b>	
CNS-1	67 (84,8)
CNS-2	10 (2,7)
CNS-3	1 (1,3)
Inconnu	1 (1,3)
<b>Maladie extra-médullaire, n (% patients)</b>	
Oui	11 (13,9)
Non	68 (86,1)
<b>Age au moment du diagnostic, années</b>	
Moyenne (ET)	7,5 (4,95)
<10 ans, n (%)	54 (68,4)
≥10 ans, n (%)	25 (31,6)
<b>Nombres de GCSH antérieures, n (% patients)</b>	
0	31 (39,2)
1	42 (53,2)
2	6 (7,6)
<b>Statut de la maladie, n (% patients)</b>	
Réfractaire primaire	6 (7,6)
Maladie en rechute	73 (92,4)
<b>Nombre de lignes antérieures de traitement, n</b>	
n évaluables	79
Moyenne (ET)	3,5 (1,6)
<b>Délai entre le diagnostic initial et la 1<sup>ère</sup> rechute, mois</b>	
n évaluables	73
Moyenne (ET)	32,9 (16,6)
<b>Délai entre la dernière rechute et l'administration du tisagenlecleucel, mois</b>	

Caractéristiques des patients issus de l'analyse de suivi du 13/04/2018	
N= 79 traités	
n évaluable	73
Moyenne (ET)	4,2 (2,7)

**► Résultats sur le critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant une rémission globale (RC + RCi) (selon le comité indépendant)**

Lors de l'analyse intermédiaire réalisée le 17/08/2016 après que le 50<sup>ème</sup> patient traité ait terminé les 3 mois de suivi post-administration du tisagenlecleucel, le pourcentage de rémission globale a été de 82,0% (n=41/50) IC<sub>95%</sub> [68,6 ; 91,4], p<0,0057. Il s'agissait d'une rémission complète avec récupération hématologique chez 34 patients.

Cette analyse a permis de rejeter l'hypothèse nulle d'un pourcentage de rémission globale inférieur ou égal à 20%, elle est par conséquent devenue l'analyse principale de l'étude.

Des pourcentages du même ordre ont été observés avec un recul supplémentaire lors de l'analyse de suivi d'avril 2018 : ainsi sur les 79 patients traités par tisagenlecleucel le pourcentage de rémission globale à 3 mois a été de 82,3% (n=65/79) en population ITTm et de 67,0% (n=65/97) dans la population ITT (analyse de sensibilité).

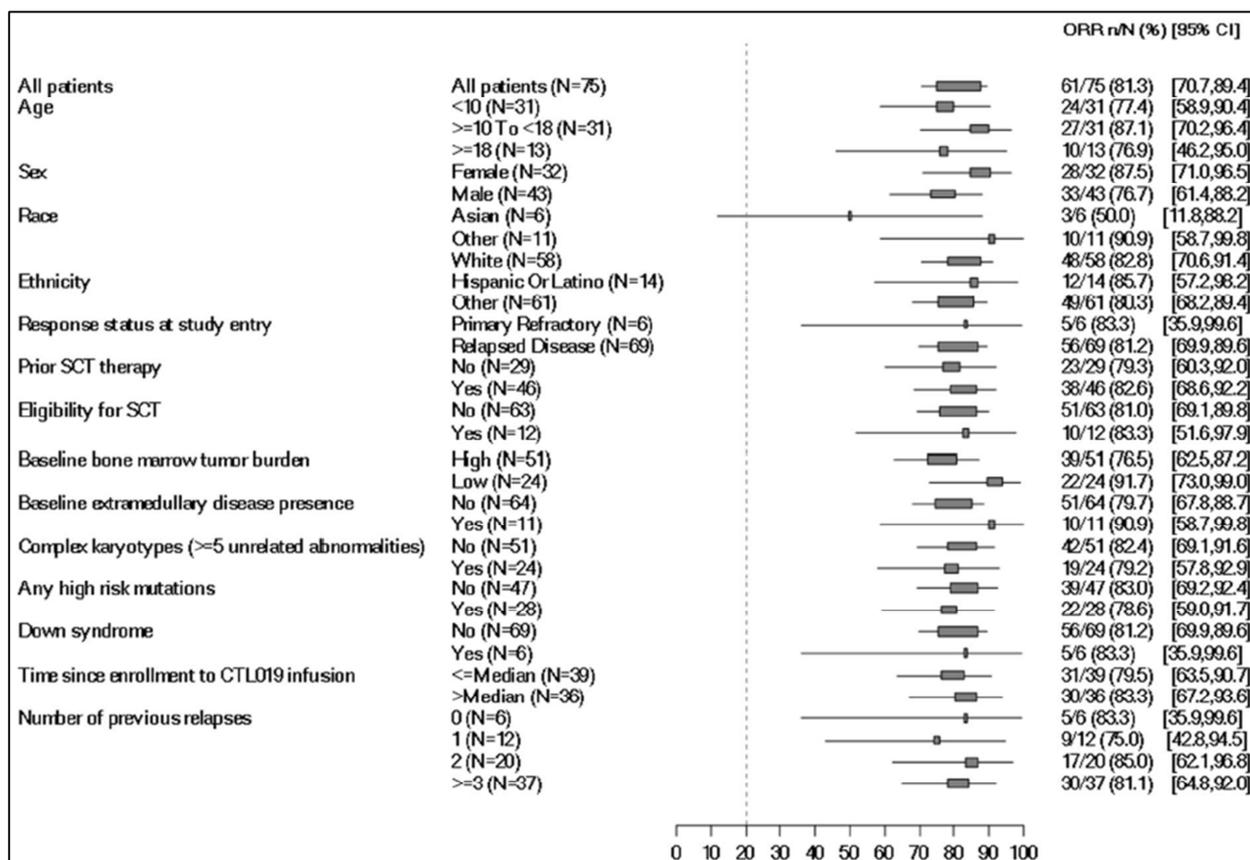
**Tableau 3 : pourcentage de rémission globale à 3 mois (population ITTm et ITT)**

Critères de jugement	Analyse intermédiaire		Analyse de suivi	
	ITTm – N=50	ITT – N=64	ITTm – N=79	ITT – N=97
Pourcentage de rémission globale (RC + RCi) : % (n)	82,0 (41/50)	64,1(41/64)	82,3 (65/79)	67,0 (65/97)
IC <sub>95%</sub>	[68,6 ; 91,4]	[51,1 ; 75,7]	[72,1 ; 90,0]	/
p value	p<0,0057*	/	/	/
Meilleure réponse obtenue, % (n)				
RC	68,0% (34/50)	53,1% (34/64)	62,0 (49/79)	50,5 (49/97)
RCi	14,0% (7/50)	10,9% (7/64)	20,3 (16/79)	16,5 (16/97)
Non répondeur ou inconnu	18,0% (9/50)	35,9% (23/64)	17,7 (14/79)	14,4 (14/97)

\* rejetant l'hypothèse nulle d'un pourcentage de rémission globale ≤ 20%

Les analyses en sous-groupes n'ont pas été réalisées lors du gel de la base en avril 2018. Celles issues d'une analyse de suivi réalisée en avril 2017 sur la base de 75 patients traités à cette date, sont rapportées dans le graphique ci-dessous. Les résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse en population ITTm, quel que soit le sous-groupe considéré.

Figure 1 : analyse en sous-groupes du pourcentage de rémission globale à 3 mois



### Résultat sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats issus des critères secondaires de jugement hiérarchisés sont rapportés dans le tableau 4 ci-dessous. Les résultats en ITT ne sont pas disponibles.

Tableau 4 : critères secondaires de jugement hiérarchisés (population ITTm)

	Analyse principale N=50	Analyse de suivi N=79
PRG à 3 mois parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain	41 (82.0) [66.0 ; 92.6] P<0,0001*	Non disponible
n (%)		
IC95%		
p value		
PRG avec MRD négative	41 (82,0) [68,6; 91,4] P<0,0057**	64 (81,0) [70; 89,0] /
n (%)		
IC95%		
p value		
PRG avec MRD négative parmi les patients traités par tisagenlecleucel en provenance du site américain	41 (82,0) [68,6; 91,4] P<0,0057**	Non disponible
n (%)		
IC95%		
p value		

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

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

### Autres critères secondaires de jugement Durée de la rémission (ITTm)

En avril 2018, après un suivi médian de 9,07 mois, 19 des 65 (29%) patients ayant obtenu une RC ou une RCi ont présenté une rechute pendant le suivi entraînant le décès de 13 patients. Lors de

cette dernière analyse de suivi, 29 patients (44,6%) étaient encore en rémission et 17 ont été censurés de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement ou parce qu'ils n'étaient plus évaluables :

- 8 patients ont reçu une GCSH allogénique,
- 8 patients ont reçu un autre traitement pour leur LAL (4 traitements par cellules CAR T anti CD19, 2 traitements par blinatumomab, 1 traitement par ponatinib et 1 traitement par imatinib),
- les données d'un patient n'étaient plus évaluables.

La médiane de durée de la réponse (ou de survie sans rechute puisque tous les décès étaient liés à la LAL) n'a pas encore été atteinte. Le pourcentage estimé de survie sans événement à 6 mois a été de 71,2% IC<sub>95%</sub> [59,1 ; 80,3].

Les résultats en ITT ne sont pas disponibles.

### Survie globale et survie sans événement

Dans la population ITTm, le pourcentage de patients en vie et sans événement a été de 39,2% (31/79) après un suivi médian de 8,4 mois et le pourcentage de patients décédés a été de 31,6% après un suivi médian de 19,1 mois. Les médianes n'ont pas été atteintes (voir tableau 5). Les résultats en ITT ne sont pas disponibles.

**Tableau 5 : survie sans rechute, survie sans événement et survie globale (population ITTm)**

	Analyse principale N=50	Analyse de suivi N=79
<b>Durée de rémission/survie sans rechute</b>		
n événements/n répondeurs (%)	<b>10/41 (24,4)</b>	<b>19/65 (29,2)</b>
durée médiane de suivi, mois	4,11	9,07
médiane, mois [IC95%]	NE [4,9; NE]	NE [20,0; NE]
pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%]		
à 6 mois	60,2 [35,8; 77,8]	80,3 [67,2; 88,6]
à 12 mois	NE	66,3 [51,8; 77,4]
<b>Survie sans événement</b>		
n événements/n traités (%)	<b>18/62 (29,0)</b>	<b>31/79 (39,2)</b>
durée médiane de suivi, mois	3,65	8,4
médiane, mois [IC95%]	7,1 [5,8; NE]	NA [9,2 ; NA]
pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%]		
à 6 mois	61,7 [42,1 ; 76,3]	71,2 [59,1 ; 80,3]
à 12 mois	42,7 [21,1 ; 62,8]	55,9 [43,0 ; 67,0]
<b>Survie globale</b>		
n décès /n traités (%)	<b>9/62 (14,5)</b>	<b>25/79 (31,6)</b>
durée médiane de suivi, mois	4,17	19,1
médiane, mois [IC95%]	NE [8,6 ; NE]	NA [28,2; NA]
pourcentages estimés de survie globale, % [IC95%]		
à 6 mois	88,5 [75,7 ; 94,7]	88,6 [79,2 ; 93,9]
à 12 mois	72,4 [49,7 ; 86,1]	76,4 [65,2; 84,5]

### ► Traitements ultérieurs

Parmi les patients ayant eu une rechute (n=19), aucun n'a été retraité par tisagenlecleucel. Sept patients ont reçu un conditionnement à la GCSH allogénique (effectuée chez 5 patients), les autres ont reçu diverses chimiothérapies, l'inotuzumab en traitement de rattrapage a été administré chez 2 patients.

## 8.1.2 Etude supportive non comparative (ENSIGN)

### ► Méthode

Il s'agit d'une étude de phase II réalisée dans 9 centres uniquement aux Etats-Unis dont l'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de rémission globale (RC+RCi) au cours des 6 mois suivant l'administration du tisagenlecleucel. La méthodologie était similaire à l'étude ELIANA, à la différence que protocole autorisait l'inclusion des patients avec une atteinte tumorale du système

nerveux central active (grade CNS-3) si celle-ci régressait vers le stade CNS-2 ou CNS-1 avant l'administration du tisagenlecleucel.

### ► **Caractéristiques des patients**

Lors de la dernière analyse de suivi, en octobre 2017, un total de 73 patients avait été inclus dans cette étude : 58 ont effectivement été traités par tisagenlecleucel dont seulement 42 disposait d'un suivi d'au moins 6 mois nécessaire à l'analyse du critère de jugement principal et 4 étaient en attente de réception du traitement. Onze patients n'ont pas reçu le traitement par tisagenlecleucel en raison du décès du patient (n=6) ou d'un problème de fabrication du produit (n=5). Le délai médian entre l'inclusion (leucaphérèse) et l'administration du tisagenlecleucel a été de 41 jours (min : 8 ; max : 133). Le temps médian entre l'administration du tisagenlecleucel et de l'extraction de la base pour cette analyse de suivi a été de 19,6 mois.

Les patients traités étaient âgés de 12,2 ans en moyenne (minimum = 3 ans ; maximum = 25 ans) avec 15,5% de patients de 18 ans ou plus. Les patients étaient atteints de LAL B avec un score pronostic de Karnofsky/Lansky  $\geq 80$  dans 91,4% des cas, une MRD moyenne de 44,2% et 60,4% de blastes dans la moelle. La majorité des patients étaient en rechute (91,4%) avec seulement 5 patients réfractaires primaires. Environ 44,8% des patients avaient déjà reçu une GCSH allogénique et le nombre médian de ligne de traitement antérieure était de 3.

### ► **Critère de jugement principal**

#### - **Analyse principale**

Lors de l'analyse intermédiaire du 1<sup>er</sup> février 2016 réalisée après que 29 patients soient évaluables a mis en évidence un pourcentage de rémission globale à 6 mois de 69,0% (n=20/29) ; IC95% = [43,6 ; 88,1],  $p < 0,0052$ . Il s'agissait d'une rémission complète avec récupération hématologique chez 18 patients. Cette analyse ayant permis de rejeter l'hypothèse nulle d'un pourcentage de rémission globale  $\leq 0,2$  est devenue l'analyse principale conformément au protocole de l'étude ENSIGN.

#### - **Analyse de suivi**

En octobre 2017, le pourcentage de rémission globale à 6 mois parmi les patients évaluables (n=42) a été de 69,0% (n=29/42) ; IC95% = [52,9 ; 82,4]. Il s'agissait d'une rémission complète avec récupération hématologique chez 27 patients.

### ► **Autres données d'efficacité**

En octobre 2017, 33 patients avaient terminé la période de suivi ou étaient toujours en cours de suivi et 25 patients étaient sortis prématurément du suivi de l'étude pour les raisons suivantes : efficacité insuffisante (23,3%), décès (6,8%) décision du médecin (2,7%) ou retrait du consentement (1,4%).

Après un délai médian de suivi de 5,9 mois, sur les 29 patients ayant eu une réponse complète, 11 étaient encore en rémission, 9 patients ont eu une rechute ayant entraîné le décès du patients dans 5 cas et 9 ont été censuré de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement (dont 1 GCSH, 1 CAR T anti CD19 et 1 CAR T anti CD22). Ces rechutes sont survenues entre 53 et 211 jours après l'obtention de la rémission.

Parmi les patients effectivement traités par tisagenlecleucel, la médiane de survie sans événement a été de 7,9 mois et la médiane de survie globale de 23,8 mois. L'ensemble des données de survie sans rechute, survie sans événement et de survie globale sont résumées dans le tableau 6 ci-dessous. Les données en ITT ne sont pas disponibles.

**Tableau 6 : survie sans rechute, survie sans événement et survie globale (population ITTm)**

	<b>Analyse de suivi N=58</b>
<b>Durée de rémission/survie sans rechute</b>	
n événements/n répondeurs (%)	<b>9/29 (31,0)</b>
durée médiane de suivi, mois	<b>5,9</b>

médiane, mois [IC95%]	NA [5,9; NA]
pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%]	
à 6 mois	71,4 [48,4 ; 85,5]
à 12 mois	61,2 [37,8 ; 78,0]
<b>Survie sans événement</b>	
n événements/n traités (%)	<b>24/58</b>
durée médiane de suivi, mois	4,1
médiane, mois [IC95%]	7,9 [4,4 ; NA]
pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%]	
à 6 mois	61,7 [46,2 ; 74,0]
à 12 mois	44,0 [27,4; 59,5]
<b>Survie globale</b>	
n décès /n traités (%)	<b>19/58 (32,8)</b>
durée médiane de suivi, mois	6,6
médiane, mois [IC95%]	23,8 [8,8; NA]
pourcentages estimés de survie sans rechute, % [IC95%]	
à 6 mois	79,3 [64,9 ; 88,4]
à 12 mois	62,6 [45,8 ; 75,6]

### ► Traitements ultérieurs

Parmi les patients ayant eu une rechute (n=9), cinq ont eu une GCSH allogénique et aucun n'a été retraité par tisagenlecleucel.

## 8.1.3 Comparaison indirecte ajustée de type MAIC

### ► Méthode

En l'absence de données cliniques comparatives disponibles dans le développement clinique de KYMRIAH, une comparaison indirecte ajustée (MAIC) a été réalisée pour comparer le tisagenlecleucel (données issues des deux études de phase II et de l'étude de phase I/II réalisée à une dose différente de celle de l'AMM) aux traitements de rattrapage actuellement disponibles (blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage) en termes de survie globale, de survie sans rechute et de pourcentage rémission complète.

Les données (agrégées) relatives aux traitements de rattrapage actuellement utilisés pour la prise en charge de la LAL B en rechute ou réfractaire ont été extraites :

- pour le blinatumomab, des études MT103-205 et RIALTO non comparatives évaluant ce médicament pour le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL B en rechute ou réfractaire. Ces 2 études incluaient respectivement 70 et 40 patients traités par blinatumomab et disposaient d'un suivi moyen de 8,9 mois et 7,3 mois. A noter que, lors de la comparaison indirecte, ces études ont été évaluées séparément et qu'aucun regroupement des données n'a été réalisé. Les données des études évaluant le blinatumomab dans la population adulte (comprenant des patients âgés de 18 à 25 ans) n'ont pas été incluses ;
- pour la chimiothérapie clofarabine + étoposide + cyclophosphamide (CEC), des études Miano et al., Locatelli et al. et Hijya et al. Ces 3 études non comparatives évaluaient ce traitement dans divers types de leucémies et notamment la LAL (B et T) en rechute ou réfractaire. Les données des études ont été groupées pour la comparaison indirecte, incluant un total de 74 patients traités par CEC, avec un suivi moyen de 13,5 mois ;
- pour la clofarabine en monothérapie, de l'étude Jeha et al. non comparative évaluant ce médicament pour le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL (B et T) en rechute ou réfractaire. Cette étude a inclus 61 patients traités par clofarabine en monothérapie, avec un suivi moyen de 6,6 mois ;
- pour les autres chimiothérapies de rattrapage, de l'étude von Stackelberg et al., analyse rétrospective de patients pédiatriques en rechute après 2 lignes de traitements et recevant diverses chimiothérapies pour le traitement de dernier recours de la LAL (B et T). Cette étude a inclus 51 patients traités par des chimiothérapies de rattrapage, avec un suivi moyen de 15,9 mois.

Les caractéristiques des patients variaient considérablement d'une étude à l'autre (limite d'âge, inclusion de LAL à cellule T, nombre et type de traitements antérieurs reçus).

Une analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses dans la comparaison indirecte n'est pas fournie : biais de sélection (exclusions de patients a posteriori en fonction de leur évolution), biais de déviation du traitement (arrêts ou utilisation de traitements de secours ou rôle des traitements concomitants), biais de mesure de certains critères de jugement (pourcentage de réponse objective), biais d'attrition (arrêts précoces exclus de l'analyse, remplacement des données manquantes non conservateur...). Au terme de cette analyse, le biais de confusion résiduel devrait alors être discuté.

Un argumentaire concernant les facteurs pronostiques considérés n'est pas disponible.

Les critères de jugement considérés ont été les suivants : survie globale, survie sans rechute et réponse au traitement (rémission). Les définitions de ce dernier critère de jugement ont sensiblement variés selon les études (taux de meilleure rémission globale, RC+RCi ...).

## ► Résultats

### - **survie globale**

Les résultats suggèrent la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec (selon les scénarios retenus) :

- un hazard ratio (HR) versus blinatumomab compris entre 0,235 et 0,512 ( $p < 0,0192$ ),
- un HR versus CEC compris entre 0,313 et 0,390 ( $p < 0,0001$ ),
- un HR versus clofarabine en monothérapie compris entre 0,249 et 0,292 ( $p < 0,0001$ ),
- un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage compris entre 0,148 et 0,191 ( $p < 0,0001$ ).

### - **Survie sans rechute**

Cette analyse n'a été réalisée que versus blinatumomab et suggère un résultat en faveur du tisagenlecleucel avec un HR compris entre 0,291 et 0,42 ( $p < 0,0276$ ).

### - **Réponse au traitement (rémission globale)**

Globalement, les résultats suggèrent la supériorité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements de rattrapage actuellement disponibles avec :

- Un Odd ratio versus blinatumomab compris entre 1,534 et 7,556 (résultats non significatif selon l'analyse considérée),
- Un HR versus CEC compris entre 2,538 et 3,697 ( $p \leq 0,0032$ ),
- Un HR versus clofarabine en monothérapie compris entre 10,011 et 13,918 ( $p < 0,0001$ ),
- Et un HR versus autres chimiothérapies de rattrapage compris entre 6,112 et 9,531 ( $p < 0,001$ ).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance issues des études ELIANA et ENSIGN sont résumées dans le tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7 : données de tolérance des études ELIANA et ENSIGN (population ITTm)**

Proportions de patients ayant présenté, n (%)	ELIANA N=79	ENSIGN N=58
Au moins 1 EI	79 (100)	57 (98,3)
Au moins 1 EI jugé relié au traitement	75 (94,9)	56 (96,6)
Au moins 1 EI grave (EIG)	62 (78,5)	45 (77,6)
Au moins un EI sévère		
Grade 3	24 (30,4)	9 (15,5)
Grade 4	35 (44,3)	41 (70,0)

### **Etude ELIANA (analyse de suivi d'avril 2018) :**

Dans l'étude ELIANA, les événements indésirables (EI) les plus fréquents (>30% des patients) ont été les suivants : syndromes de relargage des cytokines (SRC) (77,2%), hypogammaglobulinémie (38%), fièvres (41,8%), diminution de l'appétit (38%), hypogammaglobulinémie (38%), neutropénies fébriles (34,2%), céphalées (34,2%), anémie (31,6%), vomissement (31,6%), diminution des plaquettes (30,4%), diminution des globules blancs (30,4%).

Les EI grave les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  des patients) : SRC (63,3%), neutropénies fébriles (19,0%) et hypotensions (10,1%).

### **Etude ENSIGN (analyse de suivi de janvier 2017) :**

Dans l'étude ENSIGN, les EI les plus fréquents (>30% des patients) ont été les suivants : SRC (81%), hypogammaglobulinémie (46,6%), diminution des leucocytes (44,8%), anémie (43,1%), vomissement (39,7%), nausées (37,9%), diminution des neutrophiles (37,9%), fièvre (37,9%), diminution de l'appétit (36,2%), diarrhées (36,2%), neutropénie fébrile (34,5%), céphalées (34,5%), augmentation des ALAT (31%) et diminution des plaquettes (31%).

Les EI grave les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  des patients) : SRC (67,2%), neutropénies fébriles (32,8%), hypotensions (12,1%) et fièvre (10,3%).

### **► Evènements indésirables d'intérêt particulier (données groupées : étude ELIANA analyse de suivi du 25/04/2017 – étude ENSIGN – analyse de suivi du 01/02/2016)**

**A cette date, 75 patients de l'étude ELIANA et 29 patients de l'étude ENSIGN avait été traités par tisagenlecleucel.**

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

Parmi les 104 patients ayant reçu le tisagenlecleucel à cette date, 84 (80,8%) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines au cours des 8 premières semaines après l'administration du tisagenlecleucel. Le SRC a été de grade 2 dans 29,8% des cas, de grade 4 dans 24,0% et de grade 3 dans 20,2%.

La durée médiane de l'événement a été d'environ 8 jours. La prise en charge a nécessité une hospitalisation en soins intensifs pour 56,0% des patients (séjour d'une durée moyenne de 10,3 jours) et une dialyse pour 13,1% des patients (durée moyenne de 18,7 jours).

Le SRC a été souvent associé à d'autres EI tels que fièvre élevée (95,2% des patients concernés), hypotension nécessitant une prise en charge (58,3%), hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène (50,0%), coagulation intravasculaire disséminée (14,3%) et saignements (17,9%). Ces différents EI étaient pris en charge notamment par l'utilisation de vasopresseurs (à haute dose pour 33,3% des patients), d'une oxygénothérapie (avec intubation pour 19,0% des patients), par l'administration de concentrés de fibrinogène ou de cryoprécipités.

Enfin, 35 patients (41,7% ; dont 28 patients [48,3%] de l'étude ELIANA et 7 patients [26,9%] de l'étude ENSIGN) ont reçu un traitement pour leur SRC par anticorps monoclonaux anti-interleukine 6 (IL-6) (exemple : tocilizumab ou siltuximab) et/ou corticothérapie. Le tocilizumab qui a désormais l'AMM en Europe pour le traitement des SRC associé à l'utilisation des cellules CAR T a notamment été utilisé chez les patients 35 patients : 22,6% des patients ont reçu 1 dose, 11,9% 2 doses et 7,1% 3 doses.

### **Autres Els d'intérêt particulier**

Les fréquences des neutropénies fébriles, des cytopénies hématopoïétiques non résolues à J28, des infections, des EI neurologiques et des syndromes de lyse tumorale sont rapportées dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : EI d'intérêt particulier (hors SRC)

ELIANA et ENSIGN	ELIANA Tisagenlecleucel N=75	ENSIGN Tisagenlecleucel N=29	Total Tisagenlecleucel N=104
<b>Neutropénie fébrile, n patients (%)</b>			
Tout grade	26 (34,7)	10 (34,5)	36 (34,6)
Grade 3	24 (32,0)	10 (34,5)	34 (32,7)
Grade 4	2 (2,7)	0	2 (1,9)
<b>Cytopénies hématopoïétiques non résolues au jour 28, n patients (%)</b>			
Tout grade	28 (37,3)	9 (31,0)	37 (35,6)
Grade 3	12 (16,0)	3 (10,3)	15 (14,4)
Grade 4	12 (16,0)	4 (13,8)	16 (15,4)
<b>Infection, n patients (%)</b>			
Tout grade	32 (42,7)	14 (48,3)	46 (44,2)
Grade 3	16 (21,3)	2 (6,9)	18 (17,3)
Grade 4	2 (2,7)	1 (3,4)	3 (2,9)
<b>Événement neurologique, n patients (%)</b>			
Tout grade	30 (40,0)	9 (31,0)	39 (37,5)
Grade 3	9 (12,0)	1 (3,4)	10 (9,6)
Grade 4	1 (1,3)	0	1 (1,0)
<b>Syndrome de lyse tumorale, n patients (%)</b>			
Tout grade	3 (4,0)	0	3 (2,9)
Grade 3	3 (4,0)	0	3 (2,9)
Grade 4	0	0	0

### 8.2.2 Comparaisons indirectes

Le laboratoire n'a pas fourni de comparaison indirecte formalisée en termes de tolérance entre KYMRIAH et les traitements pris en compte dans la comparaison indirecte portant sur l'efficacité.

### 8.2.3 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Syndrome du relargage des cytokines
	Infections
	Toxicité neurologique grave
	Syndrome de lyse tumorale
	Déplétion prolongée en cellules B (hypogammaglobulinémie)
<b>Risques importants potentiels</b>	Cytopénie hématologique non résolue à J28
	Œdème cérébral
	Génération de lentivirus capable de se répliquer
	Cancer secondaires
	Apparition ou aggravation d'une maladie autoimmune
	Anomalies hématologiques (incluant anémie et défaillance de la moelle osseuse)
	Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte
	Transmission d'agents infectieux
<b>Informations manquantes</b>	Diminution du nombre de cellules viables due à une mauvaise manipulation du produit
	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
	Utilisation chez les patients infectés par le VHB, le VHC ou le VIH
	Utilisation chez les patients avec atteinte tumorale du système nerveux central actif
	Tolérance à long terme
Immunogénicité	

### ► Mesures d'accompagnement de ces événements indésirables d'intérêt particulier

Un plan de réduction des risques a été mis en place concernant ces événements indésirables d'intérêt.

Des mesures additionnelles de réduction du risque ont été définies avec en éléments clés :

- qualification du centre et programme d'éducation : afin de minimiser les risques associés au traitement par KYMRIA, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les hôpitaux et leurs services associés qui dispensent KYMRIA sont spécifiquement qualifiés et que les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi le programme d'éducation ;
- disponibilité du tocilizumab<sup>1</sup> : le titulaire de l'AMM doit s'assurer de la mise à disposition sur site et immédiate de 4 doses de tocilizumab pour chaque patient en tant que traitement symptomatique du CRS ; la disponibilité du tocilizumab dans tous les hôpitaux et leurs services associés doit être vérifiée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à ce qu'un traitement autorisé pour le CRS soit disponible dans l'UE.

Une obligation de mise en place de mesures post-autorisation est également prévue (cf. la description des études PAES et PASS dans le paragraphe 8.6.1 Programme d'études).

## 08.3 Qualité de vie

Le laboratoire a fourni des données de qualité de vie issues de l'étude pivot ELIANA selon le questionnaire PedsQL spécifique des populations pédiatriques et selon l'échelle visuelle analogique (EVA) du questionnaire d'utilité générique EQ-5D-5L (critères de jugement secondaires, exploratoires).

Compte tenu du caractère non comparatif de cette étude, ainsi que du nombre élevé de données manquantes centrées sur les analyses chez les patients répondeurs au traitement (30 patients évaluable à 6 mois sur les 97 inclus) aucune conclusion robuste en termes de qualité de vie ne peut être réalisée.

Il est à noter que la qualité de vie n'a été analysée que chez les patients de plus de 8 ans alors que le questionnaire PedsQL peut être utilisé chez des patients de moins de 8 ans et que des variantes pour la collecte des données de qualité de vie chez les parents existent.

## 08.4 Données d'utilisation (ATU)

Une ATU de cohorte a été octroyée pour KYMRIA le 17 juillet 2018 et est entrée en vigueur à la date du 25 juillet 2018 dans les indications suivantes :

- **Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement**
- Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement (non détaillé dans cet avis).

Depuis juillet 2018, 3 patients ont été éligibles à l'ATU de cohorte pour le traitement de la LAL mais seul un patient a été effectivement traité par tisagenlecleucel. Par ailleurs, avant la mise en place de l'ATU de cohorte, 13 ATU nominatives avaient été accordées depuis le 20/01/2017 dans l'indication de la LAL B.

Les principales caractéristiques des patients traités dans le cadre des ATU ainsi que leurs antécédents de traitement sont présentés dans le tableau 9 ci-dessous.

**Tableau 9 : caractéristiques des patients de l'ATU (nominative puis de cohorte)**

Indication LAL	Patients inclus dans les ATU nominatives N=13	Patients inclus dans les ATU de cohorte N= 3
Patients inclus	13	3
Patients traités	8	1
Age (années) à la demande de l'ATU		
Médian	18,2	20,9
Moyenne	15,9	20,6
Min - max	2,2-29	19,9-21,9
Nombre de lignes antérieures		
2	5	0
3	5	1
4	2	2
5	1	0
<u>Réponse au traitement*</u>		
RC/RCi	7	0
Pas de réponse	1**	0
Non évaluable (injection < 1 mois)	0	1
<u>Patients non traités - Motifs</u>		
Décès avant envoi cellules	2	0
Patient trop jeune < 3 ans	1	0
Demande de mise en attente par le service	1	0
Cellules non encore envoyées	0	1
Production en cours	1	1
<u>Patients décédés</u>		
Décès avant envoi des cellules	2	0
Décès après injection	2	0

\*Réponse évaluée à 28 jours, \*\*le patient est décédé au Jour 6 post perfusion

RC : réponse complète évaluée par le médecin, RCii : RC sans récupération de la de la numération sanguine

Deux décès sont survenus après l'injection du CTL019 dans le cadre de l'ATU nominative :

- Une patiente de 20 ans est décédée 18 semaines après l'administration du tisagenlecleucel des suites de la progression de la maladie ;
- Un patient de 29 ans est décédé 6 jours après l'administration du tisagenlecleucel suite à un SRC de grade 5.

Au total, 5 patients ont eu un SRC de grades 1 à 5. L'évolution a été favorable chez 4 des 5 patients présentant un SRC, avec une prise en charge selon l'algorithme du RCP.

Aucun événement neurologique lié au traitement n'a été rapporté.

## 08.5 Résumé & discussion

KYMRIAH (tisagenlecleucel) est un médicament de thérapie innovante produit à partir des cellules T du patient prélevées par leucaphérèse puis génétiquement modifiées ex vivo par transduction lentivirale, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. La réinjection de ces cellules modifiées est réalisée après que le patient ait reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser ainsi l'expansion du médicament.

L'évaluation de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans le traitement d'enfants et de jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus repose principalement sur deux études de phase II non comparatives (l'étude pivot ELIANA et l'étude supportive ENSIGN) et une comparaison indirecte sur données historiques de type MAIC.

## **Efficacité**

### **- Etude ELIANA**

Un total de 97 patients a été inclus dans l'étude ELIANA : 79 ont été traités par tisagenlecleucel et 18 n'ont pas reçu le traitement en raison du décès avant l'administration (n=7), de problèmes de production (n=8) ou d'événement indésirable avant l'administration (n=3).

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

Lors de la dernière analyse de suivi, au mois d'avril 2018, le pourcentage de rémission globale (critère de jugement principal incluant les rémissions complètes – RC – et les RC sans récupération de la numération sanguine – RCi) à 3 mois a été de 82,3% (n=65/79) parmi les patients traités par tisagenlecleucel (analyse principale en population ITTm) et de 67,0% (n=65/97) parmi l'ensemble des patients inclus (analyse de sensibilité en population ITT).

Après un suivi médian de 9,07 mois, sur les 65 patients ayant obtenue une RC ou une RCi, 29 (44,6%) étaient encore en rémission, 19 (25,3%) ont eu une rechute pendant le suivi entraînant le décès de 13 patients et 17 ont été censurés de l'analyse notamment pour avoir reçu un autre traitement (GCSH, autre CAR T, antinéoplasique...). Dans la population ITTm, le pourcentage de patients en vie et sans événement a été de 39,2% après un suivi médian de 8,4 mois et le pourcentage de patients décédés a été de 31,6% après un suivi médian de 19,1 mois.

Les médianes de survie globale et de survie sans événement n'ont pas été atteintes.

### **- Etude ENSIGN**

Un total de 73 patients a été inclus dans l'étude supportive ENSIGN : 58 ont effectivement été traités par tisagenlecleucel mais seuls 42 disposaient d'un suivi d'au moins 6 mois nécessaire à l'analyse du critère de jugement principal. L'absence de traitement par tisagenlecleucel était due au décès du patient (n=6) ou à un problème de fabrication du produit (n=5). Enfin, 4 patients étaient en attente de traitement par tisagenlecleucel. Les principales caractéristiques des patients traités étaient similaires à celles des patients de l'étude ELIANA.

Lors de la dernière analyse suivi en octobre 2017, le pourcentage de rémission globale (RC + RCi) à 6 mois (critère de jugement principal) parmi les patients évaluables (n=42) a été de 69,0% ; IC<sub>95%</sub> [52,9 ; 82,4]. Après un délai médian de suivi de 5,9 mois, sur les 29 patients ayant eu une réponse complète, 11 étaient encore en rémission, 9 ont eu une rechute ayant entraîné le décès du patients dans 5 cas et 9 ont été censuré de l'analyse pour avoir reçu un autre traitement. Ces rechutes sont survenues entre 53 et 211 jours après l'obtention de la rémission.

Parmi les patients effectivement traités par tisagenlecleucel, la médiane de survie sans événement a été de 7,9 mois et la médiane de survie globale de 23,8 mois.

### **- Comparaison indirecte ajustée (MAIC)**

En l'absence d'étude comparative disponible, une comparaison indirecte ajustée (MAIC) a été réalisée pour comparer tisagenlecleucel à des traitements de rattrapage (blinatumomab, clofarabine en monothérapie et autres chimiothérapies de rattrapage) en termes de survie globale, de survie sans rechute et de pourcentage rémission complète.

Le niveau de preuve des résultats est discutable, notamment pour les raisons suivantes :

- choix des études servant de groupes contrôles non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude ELIANA ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) ;
- les données de l'étude de phase I/II ont été prises en compte alors qu'elle a été réalisée à une dose de tisagenlecleucel différente de l'AMM (escalade de dose alors que l'AMM est en dose unique) ;
- aucune analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses dans la comparaison indirecte fournie ;

- aucun argumentaire fourni concernant les facteurs pronostiques considérés. La prise en compte en effet de la totalité des facteurs de confusion est théoriquement indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé ;
- disparités entre les études notamment sur :
  - les définitions des critères de jugement (rémission complète en particulier) ;
  - les durées médianes de suivi très différentes ;
  - ancienneté des études ce qui ne reflète pas la prise en charge actuelle (jusqu'à une décennie d'intervalle et aucun changement dans les soins autres que le traitement primaire n'a pu être pris en compte) ;
  - sur les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables (âge, de type de LAL B ou T, proportion de patients en rechute et réfractaires ...) ;
  - sur les antécédents de traitement et le nombre de lignes de traitement antérieures ;
- les différences structurelles entre les essais non ajustées.

En conséquence, cette comparaison indirecte n'est présentée qu'à titre indicatif. Aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge actuelle ne peut être faite à partir de ces comparaisons indirectes.

### **Tolérance**

Sur l'ensemble des patients traités par tisagenlecleucel (ELIANA + ENSIGN), le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été de 95,2%, au moins un EI grave lié au traitement de 77,9% et au moins un EI de grade 4 de 66,4%. Dans l'étude ELIANA, les EI les plus fréquents (>30% des patients) ont été les suivants : syndromes de relargage des cytokines (77,2%), hypogammaglobulinémie (38%), fièvres (41,8%), diminution de l'appétit (38%), neutropénies fébriles (34,2%), céphalées (34,2%), anémie (31,6%), vomissement (31,6%), diminution des plaquettes (30,4%), diminution des globules blancs (30,4%).

Enfin, les risques importants associés à un traitement par tisagenlecleucel et identifiés au PGR sont : syndrome du relargage des cytokines, infections, toxicité neurologique grave, syndrome de lyse tumorale, déplétion prolongée en cellules B (hypogammaglobulinémie) et cytopénie hématologique non résolue à J28.

### **Qualité de vie**

Compte tenu du caractère non comparatif et du nombre important de données manquantes de l'étude ELIANA, les données disponibles ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

### **Discussion**

Les données disponibles issues d'études non comparatives montrent un pourcentage de rémission globale (avec ou sans récupération de la numération sanguine) à court terme (3 à 6 mois) élevé chez les patients ayant reçu le tisagenlecleucel dans des situations cliniques où le pronostic des patients est connu pour être défavorable. Ces rémissions ont été maintenues chez certains patients (environ 1/2 à 1/3) après un suivi médian compris encore 6 et 9 mois.

La Commission souligne toutefois les éléments de discussion et les réserves suivants :

- la quantification précise de l'effet clinique est délicate en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle, dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable,
- les patients des études ont été lourdement prétraités (3,5 lignes antérieures en moyenne) et très peu de patients réfractaires primaires (6 dans l'étude ELIANA et 5 dans l'étude ENSIGN) ou en 1<sup>ère</sup> rechute après GCSH allogénique ont été inclus,
- aucune donnée ne documente l'efficacité et la tolérance du tisaenlecleucel chez les patients avec un état général altéré (inclusion restreinte aux patients avec un score de Karnofsky/Lansky  $\geq 50$ ),
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme ne permet pas de déterminer si les patients toujours en rémission lors de la dernière analyse de suivi peuvent être considérés comme guéris,

- le pourcentage élevé de rechutes observées pendant le suivi des études (29% dans l'étude ELIANA et 31% dans l'étude ENSIGN) indique que le bénéfice clinique de tisagenlecleucel est transitoire pour certains patients. La stratégie optimale de prise en charge de ces rechutes, associées à une forte mortalité (entre 56% et 68%) et l'intérêt d'un nouveau traitement par tisagenlecleucel ne sont pas connus à ce jour,
- les facteurs prédictifs de réponse ne sont pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,
- les risques importants associés à tisagenlecleucel peuvent menacer le pronostic vital du patient à court terme et/ou entraîner des complications à long terme (hypogammaglobulinémie),
- en raison du faible recul, il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme,
- enfin, les délais de production (entre 41 et 46 jours en médiane dans les études depuis la leucaphérèse) impliquent qu'une proportion non négligeable n'a pas pu recevoir le traitement par tisagenlecleucel (18,6% dans l'étude ELIANA et 20,5% dans l'étude ENSIGN) principalement en raison du décès du patient avant l'administration ou de problème de production. En conséquence, la Commission souligne qu'il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population incluse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de KYMRIAH.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues de deux phase II non comparatives montrant un taux de rémission complète de 67% mais un nombre élevé de rechutes (au moins 1 patient sur 3) après un suivi médian de 9 mois, il est attendu un impact supplémentaire à court terme de KYMRIAH sur la morbi-mortalité. L'impact de KYMRIAH sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour faute de données robustes. En raison des nombreuses incertitudes sur le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme, ainsi que des limites de transposabilité, KYMRIAH apporte une réponse partielle au besoin médical mal couvert identifié, en l'état actuel du dossier.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Etudes demandées par l'AMM (PASS et PAES)

Dans le cadre de son AMM, NOVARTIS devra réaliser les études suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin de caractériser de manière plus approfondie la sécurité – incluant la sécurité à long terme – de Kymriah, le demandeur devra conduire et soumettre une étude de recueil de données issues d'un registre de maladie pour les patients atteints de LAL et LDGCB.	Rapports mis à jour : Rapports de sécurité annuels et rapports intermédiaires tous les 5 ans  Rapport final des résultats de l'étude : Décembre 2038
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'évaluer de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité de Kymriah chez les patients LAL âgés de moins de 3 ans, le demandeur devra conduire et soumettre une étude de recueil de données issues d'un registre de maladie pour les patients atteints de LAL.	Rapports mis à jour : Partie incluse dans les rapports annuels de la PASS non-interventionnelle  Rapport final : Décembre 2023

Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'évaluer l'efficacité de Kymriah chez les patients avec un LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra conduire et soumettre une étude prospective observationnelle chez des patients avec un LDGCB r/r de recueil de données issues d'un registre comprenant la mesure des résultats d'efficacité en adéquation avec l'étude C2201, et en incluant les détails des délais de fabrication (c-à-d le délai depuis la dernière rechute ou de la confirmation du statut réfractaire, le délai depuis la décision de traiter, et le délai entre la leucaphérèse et la perfusion).	Juin 2022
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme de Kymriah dans le LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra soumettre le suivi des patients inclus dans l'étude de cohorte principale pendant 24 mois et le suivi de tous les patients perfusés de l'étude C2201 pendant 24 mois. De plus, le demandeur devra soumettre le rapport d'étude clinique (CSR) final qui inclut les 5 ans de suivi.	Rapports mis à jour : Septembre 2019, Novembre 2020  CSR final : Août 2023
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme de Kymriah dans le LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra soumettre les résultats de l'étude CCTL019H2301 – étude de phase III, en ouvert, évaluant Kymriah <i>versus</i> soins standards chez les patients adultes atteints de lymphome non-Hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire.	Juin 2022

## 8.6.2 Autres études cliniques

Le programme d'étude tel que soumis par le laboratoire est décrit dans le tableau ci-dessous. Aucune étude comparative dans la population pédiatrique atteinte de LAL à cellule B n'est prévue à ce jour.

Nom de l'étude	Description	Nombre de patients	Timing
<b>Étude de phase I</b>			
<b>CCTL019L12101C - CTL019 + Ibrutinib : CARINA</b> A phase Ib, multicenter study to determine the safety and tolerability of tisagenlecleucel in combination with ibrutinib in adult patients with relapsed and/or refractory diffuse large B-cell lymphoma	To characterize safety and tolerability of CTL019 in combination with ibrutinib (incidence and severity of AEs and SAEs including changes in lab values)	Planned number of patients : 40	Global FPFV: Q2 2019
<b>Étude de phase II</b>			
<b>CCTL019E2202 - ELARA</b> A phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	To evaluate the efficacy and safety of CTL019 therapy as measured by complete response rate (CRR) as determined by a Blinded independent review committee (BIRC) assessment in the full analysis set (FAS)	113 patients enrolled/90 patients infused	Global FPFV: Q4 2018  Rapport en 2020
<b>CCTL019C2202 - BIANCA</b> A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory mature B-cell non-hodgkin lymphoma (NHL)	To evaluate the efficacy of tisagenlecleucel therapy in aggressive r/r B-NHL as measured by overall response rate (ORR), which includes Complete Response (CR) and Partial Response (PR). The primary endpoint analysis will be performed on FAS comprising aggressive r/r B-NHL subjects.	35 patients enrolled / 26 patients infused	Global FPFV : Q4 2018  Rapport en 2024
<b>CCTL019G2201J - CASSIOPEIA</b> A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell	To assess the efficacy and safety of CTL019 in first line high-risk pediatric and young adult patients with B cell ALL who are minimal residual disease	160 patients enrolled / 140	Global FPFV: Q4 2018

acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	(MRD) positive at the end of consolidation therapy	patients infused	
<b>Etude de phase III</b>			
<b>CCTL019H2301 - BELINDA</b> Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial	<i>Endpoints to be confirmed:</i> To compare CTL019 therapy to standard of care salvage therapy (chemotherapy followed by autologous HSCT or local standard of care) with respect to progression-free survival (PFS) response criteria as determined by an independent review committee - PFS in the overall randomized population, - PFS in patients who had stable disease after 2 cycles of SOC salvage	318 enrolled / randomized patients	Global FPFV : Q1 2019 Rapport en 2024
<b>CCTL019I2301 - OBERON</b> Tisagenlecleucel versus Blinatumomab or inotuzumab for adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A randomized, open label, multicenter, phase III trial	To compare two treatment strategies in adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, based on their effect on prolonging the survival (OS)	220 randomized patients	Global FPFV: Q1 2019 Rapport en 2023

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement de la LAL B, la stratégie thérapeutique repose sur <sup>3</sup>:

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie intensive à base de vincristine, corticostéroïdes, anthracyclines et asparaginase, son objectif est obtenir une rémission complète (taux de blastes dans la moelle  $\leq 5\%$ ) et si possible une maladie résiduelle (MRD) indétectable ( $< 10^{-4}$ );
- une phase de consolidation après l'obtention d'une rémission complète d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction (mercaptopurine, thioguanine, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide ou cytarabine)
- une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses généralement à base de methotrexate et mercaptopurine par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de LAL avec chromosome Philadelphie.

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, une chimiothérapie intrathécale (par methotrexate généralement) est préconisée. L'irradiation encéphalique est en revanche peu utilisée chez l'enfant étant associé à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition. Le pronostic après une première ligne de traitement tient compte des caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques...), de l'âge et de la sensibilité aux traitements notamment appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. L'intérêt de la greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique après une première rémission n'est pas clairement établi chez l'enfant et le jeune adulte mais peut être préconisée chez les patients à haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%), les 5 à 10% restant correspondant aux patients décédés en raison des effets indésirables liés aux chimiothérapies ou aux patients réfractaires d'emblée (ou réfractaire primaire). Le pronostic de ces derniers est généralement défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH Leur prise en charge comprend une deuxième

chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'est pas standardisé mais peut inclure :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteur du chromosome Philadelphie,
- l'ilotuzumab ozogamicine chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- le blinatumomab en cas d'expression de CD19. Ce dernier, déjà évalué par la Commission de la Transparence chez l'adulte (cf. avis du 25/10/2019), a récemment obtenu une AMM chez les enfants à partir de 1 an en rechute après une GCSH ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute,
- des soins de support à visée palliative.

Il peut être observé des rémissions à long terme en situation de première rechute en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes en cours de traitement)<sup>11 12 13</sup>. A ce stade de la maladie, le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)<sup>14</sup> et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements peu standardisés ; la GCSH allogénique est recommandée si non reçue après la 1<sup>ère</sup> rechute, une deuxième greffe peut être discutée.

#### **Place de KYMRIA dans la stratégie thérapeutique :**

**KYMRIA est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute.**

**D'après les critères d'inclusions des essais cliniques, cette indication correspond aux patients :**

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

#### **Il persiste des inconnues ou des incertitudes :**

Faute de donnée comparative, la place de KYMRIA par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (ex : blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques (6 dans l'étude supportive ENSIGN et aucun dans l'étude pivot ELIANA conformément aux critères d'exclusion), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie.

Dans les études cliniques, l'expression tumorale du CD19 devait avoir été mise en évidence dans les 3 mois précédant l'inclusion pour les patients en rechute. Par conséquent,

**l'efficacité et la tolérance de KYMRIA H en l'absence d'expression tumorale du CD19 n'est pas connue.**

**L'efficacité et la tolérance de KYMRIA H chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion ou de plus de 21 ans au moment du diagnostic n'a pas été étudiée.**

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

**Compte tenu de la fréquence élevée des événements indésirables de grades  $\geq 3$  (environ 80% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients et des aidants le cas échéant, sur les risques encourus est primordiale.**

**KYMRIA H 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.**

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La LAL à cellules B de l'enfant et du jeune adulte est une hémopathie grave. Cette maladie est susceptible d'engager le pronostic vital des patients à court terme en cas de maladie réfractaire, ou en rechute après une GCSH ou après la 2<sup>ème</sup> rechute ou plus.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important à court et moyen terme. Il reste à déterminer plus long terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatible avec le délai d'attente avant l'administration de KYMRIA. H.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LAL B chez les patients réfractaires, en rechute après une GCSH ou après la 2<sup>ème</sup> rechute ou plus,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle à ce besoin :
  - o impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme,
  - o avec une transposabilité limitée par les incertitudes sur la durée des différentes étapes de la procédure qui conditionneront l'efficacité en vie réelle (détermination de l'éligibilité du patient, délais de réalisation de l'aphérèse et d'acheminement vers le site de production, durée de production puis délai transport du médicament vers l'établissement qualifié pour administration après que le patient ait eu une chimiothérapie lymphodéplétive),
- de l'absence d'amélioration du parcours important de soins des patients démontré (en l'état actuel du dossier) du fait :
  - o du manque de recul ne permettant pas d'évaluer la durée de la rémission,
  - o des hospitalisations à distance de leur domicile
  - o de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins :
  - o habilitation des établissements selon des critères précis,
  - o coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),
  - o prise en charge dans un établissement habilité,

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

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KYMRIA. H est important dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité montrant un pourcentage élevé de rémissions complètes à 3 mois (environ 67% de la population ITT) maintenues chez environ 40% des patients après un suivi médian de 9 mois,
- chez des patients âgés de 12 ans en moyenne, en majorité lourdement prétraités et dans des situations cliniques pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission complète,
- des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme,
- et de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,

la Commission considère que KYMRIAHA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

## 010.3 Population cible

La population cible de KYMRIAHA dans cette indication est celle des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

En l'absence de données de prévalence et considérant d'une part, la stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LAL et d'autre part, le délai moyen théorique de plusieurs années après lequel un patient sera éligible à KYMRIAHA, l'estimation est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles de 2012. Ainsi le nombre de nouveaux cas de LAL permettant d'initier l'estimation de la population cible est de 810, dont 455 survenant avant l'âge de 25 ans<sup>7</sup>.

D'après la littérature<sup>3,4</sup>, la lignée B représenterait environ 85% des cas de la LAL chez l'enfant et le jeune adulte<sup>2</sup>, soit 387 patients par an après extrapolation aux données françaises. D'après ces mêmes publications et avis d'experts, 3 à 5% des patients seraient d'emblée réfractaires aux traitements d'induction de 1<sup>ère</sup> ligne (soit environ 18 patients par an) et 10 à 15% des patients vont présenter une rechute après l'obtention d'une rémission complète, (soit environ 53 patients par an). Parmi ces patients, il n'existe pas de données permettant l'estimation fiable des situations cliniques où KYMRIAHA est susceptible d'être utilisé. En effet, la part des patients qui pourrait relever d'un traitement par KYMRIAHA est difficilement quantifiable, l'éligibilité dépendant notamment de l'état général, des facteurs de comorbidités, de l'évolutivité de la maladie et des traitements antérieurs. En raison de la complexité de la procédure d'administration de KYMRIAHA et de son profil de tolérance significatif (95% d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  avec des séjours en unité de soins intensifs), la décision de traitement se fait au cas par cas.

Toutefois, sur avis d'experts et de l'Institut National du Cancer (INCa), ces situations cliniques ne devraient pas concerner plus de 50 patients par an.

**En conclusion, la population cible de KYMRIAHA dans cette indication est au maximum de 50 patients par an.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus » et aux posologies de l'AMM.

## ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. Paragraphe 08.5 Résumé et Discussion) et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CAR T puis la surveillance post perfusion), la Commission demande :

### 1. à être destinataire des données :

- de suivi des études ELIANA et ENSIGN,
- de l'ATU (nominative et de cohorte),
- de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients de moins de 3 ans que le laboratoire doit mettre en place conformément aux engagements prévus par l'AMM (voir paragraphe 8.6.1.1),

### 2. la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T :

Le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Ces données devront également permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (les traitements entrepris avant et après réinjection, notamment le tocilizumab et des immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T),

La Commission demande que le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T anti-CD19 ...) soit relevé.

Le recours au registre européen de l'EBMT, dont la qualification a été réalisée par l'EMA, pourrait être envisagé.

### 3. le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte dans l'attente de la mise en place du registre.

**Sur la base des données demandées ci-dessus, qui devront être fournies annuellement à compter de la date du présent avis, la Commission réévaluera KYMRIAH.**

**Dans le cadre des réévaluations à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH.**

## ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

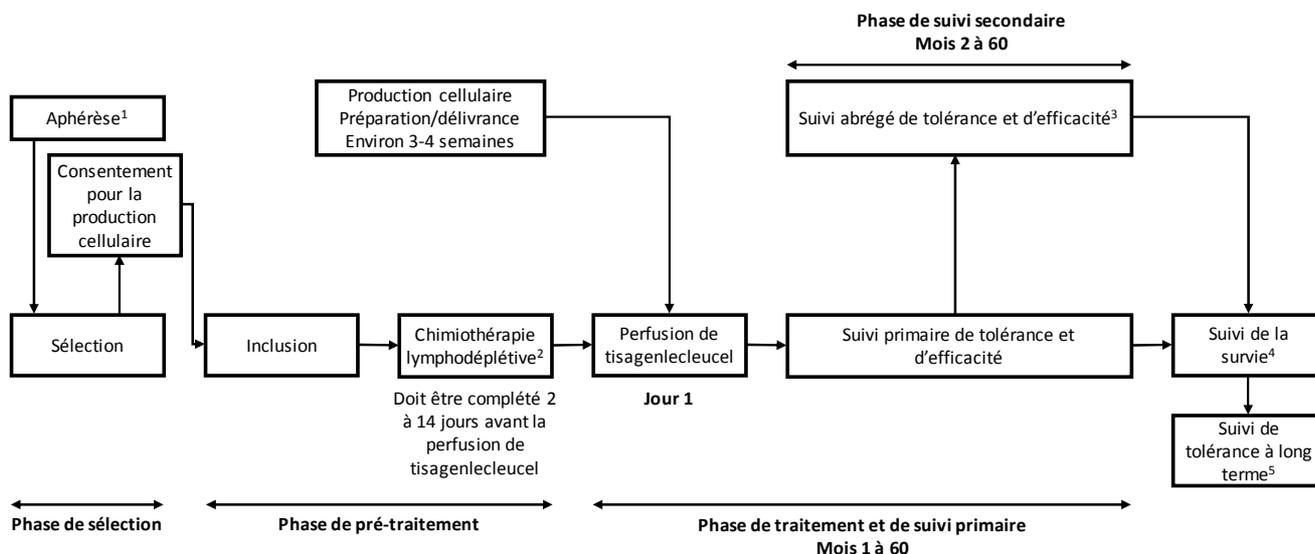
L'utilisation de KYMRIAH est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des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

## ► Autre demande

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

# 012 ANNEXES

## ► Schéma des études ELIANA et ENSIGN



1 : Réalisée avant l'entrée dans l'étude

2 : Selon les modalités du protocole

3 : Uniquement pour les patients étant sorti du suivi primaire avant le 60<sup>ème</sup> mois

4 : Les patients sont suivis pour l'évaluation de la survie jusqu'à la fin de l'étude, ou jusqu'à ce qu'ils soient inclus dans le suivi long terme

5 : Suivi long terme réalisé en accord avec les recommandations des Autorités de santé selon un protocole distinct

## ► Définitions des rémissions complètes avec ou sans récupération complète de la numération sanguine et des rechutes dans les études ELIANA et ENSIGN

Rémission complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moelle osseuse :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blaste &lt;5%</li> </ul> </li> <li>- Sang périphérique ;               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutrophiles &gt; 1x10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ plaquettes &gt;100x10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ blastes circulants &lt;1%</li> </ul> </li> <li>- Absence de maladie extramedullaire (déterminée par examen clinique et examen du LCR)</li> <li>- Absence de transfusion de plaquettes et/ou neutrophile dans les 7 jours précédant l'analyse sanguine</li> </ul>
Rémission complète avec récupération hématologique sanguine incomplète (RCi)	Mêmes critères que pour la RC sauf si au moins un des éléments suivants est présent : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrophiles &lt;1x10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Plaquettes &lt;100x10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Transfusion de plaquettes et/ou neutrophiles dans les 7 jours avant l'évaluation sanguine</li> </ul>
Rechute	Chez les patients ayant obtenu un RC ou une RCi : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réapparition des blastes dans le sang circulant (≥1%), ou</li> <li>- Réapparition des blastes dans la moelle osseuse (≥5%), ou</li> <li>- (ré)apparition d'une maladie extra médullaire après une RC RCi</li> </ul>