

**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 1,2 x 10<sup>6</sup> - 6 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion**  
Poche pour perfusion (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>
Indication concernée	<b>« 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 »</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 obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 24% de la population ITT) et sur la survie globale avec une médiane de suivi d'environ 7 mois, dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,</li> <li>- des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme,</li> <li>- de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, KYMRIAH apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.</p>
ISP	KYMRIAH n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KYMRIAH est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.</p> <p>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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIAH doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.</p> <p>Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> (90% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients sur les risques encourus est primordiale.</p> <p>KYMRIAH 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.</p>
Recommandations	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>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 :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>à être destinataire des données</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de suivi de l'étude JULIET,</li> <li>- de l'ATU (nominative et de cohorte),</li> <li>- de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES), chez les patients avec un LDGCB en rechute/réfractaire, qui doit être mise en place (voir paragraphe 8.6.1) conformément aux engagements prévus par l'AMM,</li> </ul> </li> <li>2. <u>la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CART</u> :</li> </ol> <p>Le recueil de données devra concerner tous les patients <u>éligibles</u> au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement</p>

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 (ex : immunophénotypage avant traitement),
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (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 CART 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 KYMRIAH sur la base des données demandées 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 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).

#### ► **Autres demandes**

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2018 (après avis positif du CHMP le 28/06/2018) dans deux indications : le traitement des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 d'un avis séparé)</li> <li>- <b>adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique</b> (indication faisant l'objet du présent avis).</li> </ul> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM (pour l'indication dans le LDGCB en rechute/réfractaire (r/r) :</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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude prospective observationnelle de recueil de données issues d'un registre comprenant la mesure des résultats d'efficacité en adéquation avec l'étude C2201 (JULIET), et en incluant les détails des délais de fabrication (délai depuis la dernière rechute ou de la confirmation du statut réfractaire, le délai depuis la décision de traiter, délai entre la leucaphérèse et la perfusion) (juin 2022) ;</li> <li>- suivi des patients inclus dans l'étude de cohorte principale pendant 24 mois et suivi de tous les patients perfusés de l'étude C2201 (JULIET) pendant 24 mois. De plus, le demandeur devra soumettre le rapport d'étude clinique final qui inclut les 5 ans de suivi (Rapports mis à jour : septembre 2019, novembre 2020, CSR final : août 2023);</li> <li>- étude CCTL019H2301 de phase III, en ouvert, évaluant Kymriah versus soins standards chez les patients adultes atteints de lymphome non-Hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire (juin 2022).</li> </ul>
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>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</p>

	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
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 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 ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une sous-population de l'AMM, à savoir chez les patients adultes non éligibles à une greffe (autogreffe ou allogreffe) et ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne.

Dans l'indication du LDGCB en rechute ou réfractaire, il est à noter que des positions divergentes ont été exprimées par plusieurs pays au sein du CAT<sup>1</sup> et du CHMP<sup>2</sup> de l'EMA concernant la balance bénéfique/risque (cf. EPAR<sup>3</sup>) notamment pour les raisons suivantes :

- l'efficacité non suffisamment démontrée sur la base d'une seule étude non comparative avec des résultats non convaincants, un court suivi et avec un degré d'incertitude important,
- données de comparaisons indirectes n'établissant pas un gain en survie globale pour la population en ITT,
- risques identifiés et théoriques substantiels, tolérance à long terme inconnue.

KYMRIAH a également l'AMM dans le 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. 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.

<sup>1</sup> CAT : committee for advanced therapies

<sup>2</sup> CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

<sup>3</sup> EMA (European Medicines Agency), EPAR du 28/06/18 relatif à KYMRIAH, pages 193 à 197

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Kymriah est indiqué pour le 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.
- **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>4</sup> et un équipement d'urgence doivent être disponibles pour les utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines.

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 adultes atteints de LDGCB

- De 0,6 à 6 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 débiter 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.

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

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

- Bendamustine (90 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours).

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable si le taux de globules blancs (GB) du patient est  $\leq 1\ 000$  cellules/ $\mu$ L la semaine avant la perfusion de Kymriah.

---

<sup>4</sup> Cette extension d'indication de ROACTEMRA (tocilizumab) est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis spécifique

### 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. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas<sup>5</sup>).

On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60% des LNH<sup>5</sup>.

▀ Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%<sup>5</sup>) et représentent environ 30-40% des LNH (tous types confondus)<sup>5</sup>. Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B qui représente environ 80% des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (TFL). La présentation clinique est proche de celle d'un DLBCL auquel il est, de ce fait, assimilé.

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2012<sup>6</sup> à plus de 4 000 nouveaux cas<sup>7</sup>, dont 60 % survenant chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus, au moment de leur diagnostic.

▀ Les LDGCB sont caractérisés par leur présentation plus symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Ils requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic, car en l'absence de traitement leur pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

<sup>5</sup> Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

<sup>6</sup> INVS, 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, septembre 2013

<sup>7</sup> les LDGCB correspondant à la transformation du lymphome indolent ne sont pas considérés comme des cas incidents mais comme des transformations de lymphomes indolents.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Les lymphomes diffus à grande cellules B sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des problèmes diagnostiques posés par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

► Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de ses maladies. Le score IPI (International Prognostic Index) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de LDH, du stade de la maladie et du nombre d'atteintes extraganglionnaires. De plus en plus, les lymphomes agressifs B sont segmentés après analyse immunohistochimique en LNH de type GC (germinative center) ou non GC (ABC, activated B Cell).

Les options thérapeutiques<sup>8,9</sup> proposées pour le traitement des LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage. Le traitement de choix, en première ligne, repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission<sup>8</sup>.

Chez les patients qui ne répondent pas à ce traitement de première ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, il convient de proposer un traitement dit de « rattrapage » (chimiothérapie de deuxième ligne) (généralement R-DHAP<sup>10</sup>, R-ICE<sup>11</sup> ou R-GDP<sup>12</sup> pour les patients chez lesquels une chimiothérapie à haute dose est envisageable par la suite) ou le cas échéant, en raison de l'âge ou des comorbidités, un protocole de chimiothérapie adapté aux patients non candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure. Si une réponse est obtenue avec le traitement de rattrapage, les patients sont considérés comme chimiosensibles et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie d'induction peut être proposée aux patients éligibles. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose (intensification) avec autogreffe de cellules souches sont : maladie chimiosensible, indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel). Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, mais qui ont une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.

Les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de deuxième ligne peuvent relever d'une chimiothérapie de troisième ligne. Aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard. Chez les patients en échec d'une autogreffe, les options thérapeutiques sont limitées. Les options suivantes peuvent être envisagées :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe<sup>13</sup> de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;

<sup>8</sup> Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015, 26 : 116-25

<sup>9</sup> NCCN Guidelines Version 2018 Diffuse Large B-Cell Lymphoma

<sup>10</sup> R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>11</sup> R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>12</sup> R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

<sup>13</sup> Très peu de patients sont actuellement traités (< 100 patients allogreffés / an en France). Le registre des greffes de la SFGM-TC n'a enregistré que 24 allogreffes dans le traitement du DLBCL en 2016, et majoritairement chez des patients chimio-sensibles

- autres chimiothérapies,
- mise en place de soins palliatifs.

Si une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas, le pronostic est réservé lors de rechutes multiples et péjoratif en cas de maladie réfractaire.

De ce fait, en 3<sup>ème</sup> ligne et plus, le besoin médical dans le lymphome diffus à grandes cellules B est considéré comme mal couvert.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Au regard de l'AMM de KYMRIAH chez le patient adulte réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, ses comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements utilisés en 3<sup>ème</sup> ligne et au-delà dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). A partir de ces lignes de traitement, la stratégie thérapeutique n'est pas standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques (cf. paragraphe 05 Besoin médical). Par conséquent, il n'est pas possible de segmenter les différentes situations cliniques pour décrire les comparateurs cliniquement pertinents.

### 06.1 Médicaments

Chez les patients en échec à au moins deux lignes de chimiothérapie et à une autogreffe si le patient y était éligible, la prise en charge actuelle repose sur :

- une polychimiothérapie (sans qu'aucun protocole standard ne soit recommandé) suivie d'une consolidation à base d'une chimiothérapie haute dose suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles ;
- diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI, cf. Tableau) ;
- un traitement palliatif chez les sujets ayant, notamment, des comorbidités importantes.
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), cf. Tableau ci-dessous :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>PIXUVRI</b> (pixantrone) <i>Servier</i>	non	« Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement. »  AMM conditionnelle depuis le 10/05/2012	09/11/2016	Faible	Considérant que : - aucune nouvelle étude n'a été fournie dans le cadre de cette réévaluation, - les incertitudes persistent sur la transposabilité des données, de l'étude initialement évaluée, à la pratique clinique, avec un niveau non optimal de la démonstration de l'efficacité, la Commission considère que PIXUVRI (pixantrone), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, en 3 <sup>ème</sup> ou 4 <sup>ème</sup> ligne.	Oui
<b>YESCARTA</b> (axicabtagene ciloleucel) <i>Gilead</i>	oui	<b>Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.</b>  AMM du 23/08/18	05/12/2018	Important	Compte tenu : - des données d'efficacité pertinentes obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 50% de la population ITT) et sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, - des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle, 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 qu'en l'état actuel des données, YESCARTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <u>ASMR III</u> ) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	En cours

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en consolidation de la chimiothérapie, est proposée<sup>8</sup> aux patients répondeurs à cette chimiothérapie, sous réserve d'éligibilité (âge inférieur à 65-70 ans, absence de comorbidité importante, existence d'un donneur identifié).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de KYMRIA H dans le traitement du LDGCB sont l'allogreffe en consolidation de la chimiothérapie, diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé et les soins palliatifs. YESCARTA est un comparateur cliniquement pertinent uniquement dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### ► AMM à l'étranger

KYMRIA H 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: KYMRIA H is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma ».

### ► Prise en charge à l'étranger

L'évaluation de KYMRIA H 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, le laboratoire a fourni les données issues :

- d'une étude pivot de phase II non comparative (JULIET ou C2201)<sup>14</sup> ;
- d'une étude supportive de phase II non comparative monocentrique (étude A2101J)<sup>15</sup> portant sur 14 patients traités ayant un LDGCB parmi les 28 patients traités ;
- de comparaisons indirectes ajustées (MAIC) entre les données de l'étude JULIET et celles :
  - o des traitements de rattrapage (études d'extension CORAL) ;
  - o de la pixantrone (études PIX301 et Eyre).

#### 8.1.1 Etude de phase II non comparative : JULIET

C2201 ou JULIET	
<b>Schéma</b>	Etude de phase II, multicentrique, non comparative (cf. Annexe)
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité du tisagenlecleucel dans la <u>cohorte principale</u> de patients (c'est-à-dire les patients traités par le tisagenlecleucel provenant du site de fabrication de Novartis Morris Plains facility situé aux Etats-Unis) sur le critère de <b>taux de réponse globale (ORR)</b> . Ce critère incluait les <b>réponses complètes (CR) et les réponses partielles (PR)</b> définies selon les critères de la classification de Lugano et évaluées par un comité de revue centralisé.
<b>Objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer la tolérance au traitement par tisagenlecleucel, le délai jusqu'à l'obtention de la réponse (TTR), la durée de la réponse globale (DOR), la survie sans événement (EFS), la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS),</li><li>- Evaluer la tolérance au traitement et l'efficacité dans chacun des sous-types histologiques ou moléculaires (de type centrofolliculaire [germinal center-like], activé B ou autres),</li><li>- Caractériser le profil pharmacocinétique cellulaire <i>in vivo</i> (taux, persistance, transport) des cellules transduites dans les tissus cibles (sang, moelle osseuse, liquide céphalorachidien et autres tissus si disponible), par type de réponse clinique,</li><li>- Caractériser l'immunogénicité (préexistante avant la perfusion et après la perfusion) chez les patients traités par le tisagenlecleucel,</li><li>- Décrire la présence de réplication de lentivirus,</li><li>- Evaluer l'efficacité et la tolérance dans la cohorte A (patients traités par le tisagenlecleucel provenant du site de fabrication du Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie en Allemagne),</li><li>- Evaluer l'ORR chez l'ensemble des patients traités.</li></ul> <p><u>Objectif exploratoire :</u> Décrire l'impact du traitement par tisagenlecleucel sur la qualité de vie des patients.</p>
<b>Déroulement de l'étude</b>	27 centres dans 10 pays dont la France (1 centre, 4 patients inclus au centre hospitalier Lyon-Sud à Pierre Bénite) : Allemagne (2 centres), Australie (1 centre), Autriche (2 centres), Canada (2 centres), Etats-Unis (12 centres), , Italie (1 centre), Japon (2 centres), Pays-Bas (1 centre) et Norvège (1 centre). Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 29/07/2015 <b>Date d'analyse du critère de jugement principal : 08/03/2017</b> Date d'analyse actualisée (FAR <sup>16</sup> ) : 08/12/2017, tous les patients de l'analyse

<sup>14</sup> Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New Engl J Med. 2018 Dec 1

<sup>15</sup> Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. CAR-T cells (CTL019) in refractory B-cell lymphomas. New Engl J Med. 2017 ; 377:2545-54

	<p>principale : 111 patients traités parmi 165 inclus avec un suivi médian de 13,9 mois pour l'évaluation de la réponse et de 6,7 mois pour l'évaluation de la survie globale. Les résultats issus de cette analyse ont été publiés dans le NEJM<sup>14</sup>.</p> <p>En complément, le laboratoire a fourni une analyse supplémentaire<sup>17</sup> en date du 21/05/2018 comportant 4 patients supplémentaires : 115 patients traités parmi 167 inclus avec un suivi médian de 19,3 mois pour l'évaluation de la réponse et de 7,4 mois pour l'évaluation de la survie globale. A noter que les résultats en ITT n'ont pas été décrits dans le dossier fourni.</p>
<b>Méthode</b>	<p><u>Phase de sélection</u> (cf. Annexe) : Les patients ont été sélectionnés en fonction des critères d'inclusion/non-inclusion du protocole, et leur consentement pour la production cellulaire. L'aphérèse était réalisée au cours de cette phase où elle pouvait être réalisée avant l'entrée dans l'étude.</p> <p><u>Phase de pré-traitement</u> : Après inclusion, les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie d'attente (pour stabiliser la maladie) dans l'attente de l'injection du traitement par KYMRIA (tisagenlecleucel). Ils recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive<sup>18</sup> qui devait être terminée 2 à 14 jours avant l'administration de tisagenlecleucel.</p> <p><u>Phase de traitement et de suivi primaire</u> : Au cours de cette phase, les patients recevaient KYMRIA le 1<sup>er</sup> jour, puis l'efficacité et la tolérance du traitement étaient évaluées jusqu'au 60<sup>ème</sup> mois (5 ans).</p> <p><u>Phase de suivi secondaire</u> : En cas de sortie d'étude avant le 60<sup>ème</sup> mois, les patients entraient dans une phase de suivi secondaire permettant de collecter les données demandées par les autorités de santé (i.e. événements indésirables retardés). Les motifs de sortie de la phase de suivi primaire étaient notamment une progression de la maladie, un échec du traitement, une rechute après rémission, la poursuite d'une GCSH pendant la rémission ou le retrait de consentement du patient.</p> <p><u>Suivi de la survie</u> : Tous les patients encore en vie après 60 mois entraient dans un suivi de la survie jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur inclusion dans le suivi de tolérance à long terme.</p> <p><u>Phase de suivi de tolérance à long terme</u> : Tous les patients pouvaient enfin entrer dans une phase de suivi de tolérance à long terme jusqu'à 15 ans après l'administration du tisagenlecleucel.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (âge ≥ 18 ans) ayant un LDGCB histologiquement confirmé au cours de la précédente rechute (par un comité central de revue) et une tumeur mesurable à l'inclusion,</li> <li>- avec une espérance de vie estimée ≥ 12 semaines et un score ECOG ≤ 1 ;</li> <li>- avec une maladie en rechute ou réfractaire après ≥ 2 lignes de traitement, incluant du rituximab et une anthracycline, et après échec d'une autogreffe ou étant non éligible à une autogreffe ou refusant de la réaliser,</li> <li>- Fonctions organiques adéquates définies pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la fonction rénale par une créatinémie ≤ 1,5 fois la borne normale supérieure ou filtration glomérulaire ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>- la fonction hépatique par un taux d'alanine amino-transférase (ALAT) ≤ 5 fois la borne normale supérieure ajustée à l'âge et un taux de bilirubine &lt; 2,0 mg/dl (à l'exception des patients atteints d'un syndrome de Gilbert-Meulengracht pour qui la bilirubine totale devait être ≤ 3 fois la borne normale supérieure et la bilirubine conjuguée ≤ 1,5 fois la borne normale supérieure),</li> <li>- la fonction pulmonaire par des dyspnées de grade ≤ 1 et une saturation en oxygène &gt; 91% à l'air ambiant,</li> <li>- la fonction cardiovasculaire par un état hémodynamiquement stable et une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 45% confirmée par</li> </ul> </li> </ul>

<sup>16</sup> Clinical Overview Addendum 2, First Analysis Results (FAR)

<sup>17</sup> First Interpretable Results (FIR) Japan Submission D30 Update (document résumé)

<sup>18</sup> Les patients avec un nombre de leucocytes ≤ 1 000 cellules/μl dans la semaine précédant l'administration de tisagenlecleucel pouvaient ne pas recevoir de chimiothérapie lymphodéplétive.

- échocardiogramme ou par angiographie isotopique (MUGA),
- la fonction hématopoïétique sans transfusion avec un nombre de :
  - neutrophiles  $> 1\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - lymphocytes  $> 300/\text{mm}^3$  et de lymphocytes T CD3+  $> 150/\text{mm}^3$ ,
  - plaquettes  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - hémoglobine  $> 8,0\ \text{g/dL}$ .

Il est précisé que l'aphérèse était réalisée au cours de la phase de sélection des patients, soit avant l'inclusion dans l'étude (cf. Annexe).

- Antécédent d'allogreffe ;
- Antécédent de traitement par un anti-CD19/anti-CD3, ou tout autre traitement anti-CD19 ;
- Antécédent de thérapie génique ;
- Infection bactérienne, virale ou fongique non contrôlée pouvant engager le pronostic vital (culture positive dans les 72 heures précédant l'administration du tisagenlecleucel),
- Atteinte tumorale au niveau du système nerveux central ;
- Patients éligibles à une autogreffe et ayant donné leur consentement ;
- Les traitements suivants étaient exclus :
  - **corticoïdes** : les doses thérapeutiques de corticoïdes devaient être arrêtées  $> 72$  heures avant la leucaphérèse et  $> 72$  heures avant l'administration du tisagenlecleucel. Toutefois, des doses physiologiques de supplémentation étaient autorisées ( $< 12\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$  d'hydrocortisone ou équivalent),
  - **immunosuppresseurs** : tous les autres immunosuppresseurs devaient être arrêtés  $> 2$  semaines avant la leucaphérèse et  $> 2$  semaines avant l'administration du tisagenlecleucel,
  - **chimiothérapie** (autre que la chimiothérapie lymphodéplétive) dans les 2 semaines avant la leucaphérèse ou dans les 2 semaines précédant l'administration du tisagenlecleucel :
    - les traitements de la leucémie ou du lymphome à courte durée d'action (i.e. inhibiteur de tyrosine kinase [TKI] et hydroxyurée) devaient être arrêtés  $> 72$  heures avant la leucaphérèse et  $> 72$  heures avant l'administration du tisagenlecleucel,
    - les autres cytotoxiques, incluant les faibles doses quotidiennes ou les traitements hebdomadaires de chimiothérapie de maintenance, ne devaient pas être administrés dans les 2 semaines avant la leucaphérèse ou dans les 2 semaines précédant l'administration du tisagenlecleucel,
    - la fludarabine peut conduire à une lymphopénie prolongée, qui devait être prise en compte pour évaluer la durée optimale de la leucaphérèse,
    - **anticorps incluant les thérapies anti-CD20** : ces traitements étaient interdits dans les 4 semaines avant l'administration du tisagenlecleucel ou dans la période correspondant à 5 demi-vies du traitement considéré si cette dernière était plus longue,
    - **prophylaxie des atteintes du système nerveux central**, incluant les administrations intrathécale de méthotrexate : ces traitements devaient être arrêtés  $> 1$  semaine avant l'administration du tisagenlecleucel,
- Radiothérapie dans les 2 semaines précédant l'administration du tisagenlecleucel,
- Antécédent d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou Hépatite B active ou Hépatite C active,
- Infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),
- Angor instable et/ou antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois avant la sélection ou troubles du rythme non contrôlés,
- Antécédents de cancer, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou squameux de la peau traités de manière adéquate, des carcinomes in situ du col de l'utérus ou du sein traités avec une intention curative et sans signe de rechute pendant au moins 3 ans ou toute autre tumeur maligne primaire complètement réséquée et en rémission pendant au moins 5 ans,
- Patients présentant un lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes, lymphome à grandes cellules B cutané primitif, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, lymphome à grandes cellules B positif

### Principaux critères de non inclusion

	<p>au virus EBV de la personne âgée, transformation de Richter et lymphome de Burkitt,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'une maladie active auto-immune ou d'une affection neurologique inflammatoire active (i.e. Syndrome de Guillain Barré, sclérose latérale amyotrophique).</li> </ul>
<b>Traitement étudié</b>	<p>Dans un premier temps, les lymphocytes T des patients éligibles et inclus dans l'étude étaient prélevés par leucaphérèse. Ceux-ci étaient ensuite traités et multipliés en laboratoire dans un des deux sites de production, un aux <b>Etats-Unis</b> (Novartis Morris Plains facility) et un en <b>Allemagne</b> (Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig) pour produire le tisagenlecleucel. Le produit final était cryoconservé dans des poches à perfusion.</p> <p>Les patients recevaient ensuite le tisagenlecleucel en une seule administration à la dose de <math>5 \times 10^8</math> cellules T CAR+ viables selon le protocole, avec une variation considérée comme acceptable comprise entre <math>1 \times 10^8</math> et <math>5 \times 10^8</math> en perfusion IV d'environ 5-10 min.</p> <p>Avant l'administration du tisagenlecleucel en une seule perfusion, les patients bénéficiaient d'une chimiothérapie lymphodéplétive. Elle consistait en l'administration par voie IV pendant 3 jours consécutifs de fludarabine à la dose de <math>25 \text{ mg/m}^2/\text{j}</math> et de cyclophosphamide à la dose de <math>250 \text{ mg/m}^2/\text{j}</math>. Pour les patients avec un antécédent de cystite hémorragique de grade IV avec le cyclophosphamide ou les patients réfractaires à un précédent traitement contenant du cyclophosphamide, la chimiothérapie lymphodéplétive consistait en l'administration par voie IV pendant 2 jours consécutifs de bendamustine à la dose de <math>90 \text{ mg/m}^2/\text{j}</math>. A noter toutefois qu'elle n'était pas requise pour les patients présentant un nombre de leucocytes <math>\leq 1\ 000</math> cellules/<math>\mu\text{l}</math> dans la semaine précédant l'administration du tisagenlecleucel.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Pourcentage de réponse globale (ORR) évalué par un comité centralisé au sein de la cohorte principale</b> (provenance du traitement du site américain), défini comme la proportion de patients atteignant une réponse complète (CR) ou partielle avant la progression ou la prise d'un autre traitement anticancéreux (incluant la GCSH). La réponse au traitement était définie notamment selon les critères de la classification de Lugano 2014 à 3 mois suivant l'administration du tisagenlecleucel (cf. Annexe)</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le délai jusqu'à l'obtention de la réponse (TTR), défini comme le délai entre la date d'administration du tisagenlecleucel et la date de première obtention d'une réponse (CR ou PR) ;</li> <li>- la durée de la réponse globale (DOR), définie comme le délai entre la date de première obtention d'une réponse (CR ou PR) et la date d'observation d'une progression ou de décès lié au LDGCB ;</li> <li>- la survie sans événement (EFS), définie par le délai entre la date d'administration du tisagenlecleucel et la date d'observation d'un premier événement (décès toutes causes confondues, progression de la maladie ou rechute, instauration d'un traitement anticancéreux à l'exclusion de la GCSH) ;</li> <li>- la survie sans progression (PFS), définie par le délai entre la date d'administration du tisagenlecleucel et la date d'observation d'un premier événement de progression ou de décès toutes causes confondues ;</li> <li>- la survie globale (OS), définie par le délai entre la date d'administration du tisagenlecleucel et la date de décès toutes causes confondues.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Dans deux précédentes études rétrospectives publiées en 2008<sup>19</sup> et 2010<sup>20</sup> et réalisées chez des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire et ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement antérieur, l'ORR avec des traitements historiques</p>

<sup>19</sup> Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, et al. Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology*. 2008;13:261-6

<sup>20</sup> Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, et al. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2010;10(3):192-6

	<p>était respectivement de 14% et de 20%. Dans une étude prospective plus récente (2012)<sup>21</sup> évaluant l'ibrutinib chez des patients ayant reçu 3 lignes de traitement antérieur en médiane, l'ORR était de 21,7%.</p> <p>Il convient d'émettre un commentaire sur le choix du seuil de 20% : compte tenu notamment de la variabilité des résultats entre les études et pour prendre en compte l'incertitude, il aurait été approprié de prendre en compte l'intervalle de confiance et de retenir la borne supérieure comme seuil. A titre d'exemple, on note que dans les études ayant servi comme comparateur historique, le pourcentage de réponse globale a été d'environ 40% IC<sub>95%</sub> ND dans les études d'extensions CORAL I et II, 26% dans l'étude SCHOLAR-1 ou 30% dans l'étude PIX301<sup>22</sup> (pixantrone).</p> <p>Ainsi, avec un ORR estimé de 38%, l'inclusion de 80 patients dans l'analyse principale dans la cohorte principale permettrait d'atteindre une puissance de 94% pour démontrer une supériorité par rapport au taux historique de 20% avec un risque unilatéral de 2,5%. En prenant en compte un taux de sortie d'étude avant l'administration du tisagenlecleucel de 20%, il a été jugé nécessaire d'inclure 100 patients dans la cohorte principale, avec respectivement au moins 25 patients traités atteints d'un sous-type centrogerminatif B (GCB) et d'un sous-type activé B (ABC).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Population totale d'analyse (FAS)</u> : tous les patients ayant reçu le traitement par tisagenlecleucel quelle que soit la provenance du traitement,</li> <li>- <u>Population évaluable (EAS)</u> : patients de la population totale d'analyse qui avaient une évaluation à au moins 3 mois.</li> </ul> <p>L'analyse des critères de jugement de l'efficacité relatifs à la meilleure réponse atteinte était réalisée sur la population évaluable (EAS).</p> <p><b>Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA et son administration effective<sup>23</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), cf. Schéma en annexe.</b></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en testant si l'ORR était &gt; 20% avec un niveau de significativité unilatéral de 2,5%. Le critère principal était considéré comme atteint si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était &gt; 20%.</p> <p>A noter qu'une analyse intermédiaire avait été prévue au protocole après l'administration du tisagenlecleucel à 51 patients de la cohorte principale et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible. La significativité du critère principal pouvait être conclue dès cette analyse si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99,08% de l'ORR était &gt; 20% avec 50 patients, le niveau de couverture de l'IC ayant été déterminé par une approche O'Brien-Fleming de type <math>\alpha</math>-spending.</p>

<sup>21</sup> Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study. Blood. 2012;120:686.

<http://www.bloodjournal.org/content/120/21/686>

<sup>22</sup> Pettengell R et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13: 696-706

<sup>23</sup> du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection)

## Résultats

### ► Effectifs des populations d'analyse

A la date de l'analyse principale (08/03/2017), parmi les 217 patients sélectionnés, 147 qui remplissaient les critères d'éligibilité et qui avaient eu une leucaphérèse ont été inclus. Il est rappelé que l'aphérèse a été réalisée au cours de la phase de sélection des patients, soit avant l'inclusion dans l'étude.

Sur ces 147 patients (ITT) :

- 99 (67%) ont été traités par KYMRIA (population FAS), dont 92 à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain (cohorte principale) et 7 du site européen (cohorte A) ;
- 5 étaient en attente du traitement à la date d'analyse ;
- 43 ont arrêté l'étude avant l'administration de KYMRIA pour les motifs suivants : décès (16/43), décision de l'investigateur (12/43), échec de fabrication du KYMRIA (9/43), décision du patient (3/43), événements indésirables (2/43), déviation au protocole (1/43). Globalement, les caractéristiques à l'inclusion de ces patients étaient moins favorables que celles des patients effectivement traités.

L'analyse principale a porté sur la cohorte principale (mITT), à savoir 81 patients traités à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain parmi les 99 patients ayant reçu le traitement et disposant d'un suivi d'au moins 3 mois (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Effectifs des différentes populations de l'étude

	Analyse principale 08/03/2017	Analyse actualisée 08/12/2017	Analyse supplémentaire 21/05/2018	Critères évalués
<b>Cohorte principale : provenance du traitement du site américain</b>				
population FAS : tous les patients traités	92	95	99	-
population EAS : évaluation disponible à au moins 3 mois	81	93	99	ORR, TTR et DOR
<b>Population totale : provenance du traitement du site américain et du site allemand</b>				
population incluse* (ITT)	147	165	167	**
population FAS : tous les patients traités (mITT)	99	111	115	PFS, EFS et OS
population EAS : évaluation disponibles à au moins 3 mois	83	109	115	-
population de tolérance	99	111	115	Tolérance

\* : à l'inclusion, les patients devaient remplir les critères d'éligibilité et avoir un produit issu de la leucaphérèse disponible

\*\* : analyse en ITT non fournie dans le dossier du laboratoire, cf EPAR

A la date de l'analyse supplémentaire (21/05/2018), parmi les 238 patients sélectionnés, 167 ont été inclus (ITT) :

- 115 (69%) ont été traités par KYMRIA, dont 99 à partir d'un médicament provenant du site américain (cohorte principale) et 16 du site européen (cohorte A) ;
- 52 ont arrêté l'étude avant l'administration de KYMRIA pour les motifs suivants : décès (n=16), décision de l'investigateur (n=16) et l'échec de fabrication du KYMRIA (n=13).

### ► 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 la perfusion de KYMRIA sur le site de l'étude pour 99 patients a été de 54 jours (de 30 à 357 jours).

Le RCP mentionne que la fabrication et la libération de KYMRIA prend habituellement 3-4 semaines.

La dose médiane a été de  $3 \times 10^8$  cellules CAR T+ viables (de  $0,1$  à  $6 \times 10^8$ ). La plupart des patients (93,9%) ont reçu une dose comprise dans la fourchette cible de  $1$  à  $5 \times 10^8$  cellules CAR T+ viables.

## ► Traitements concomitants

Dans l'attente de l'administration du KYMRIA<sup>®</sup>, la majorité des patients ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie : sur les 115 patients ayant reçu KYMRIA<sup>®</sup>, 102 avaient reçu une « bridging therapy ». Les plus utilisés ont été le rituximab (61 patients), la gemcitabine (40 patients), la dexaméthasone (26 patients) et l'étoposide (26 patients). Parmi ces patients, certains avaient déjà une réponse à leur traitement d'attente avant l'injection de KYMRIA<sup>®</sup>.

## ► Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. Tableau 2)

L'âge médian des patients de la cohorte principale (sur laquelle a porté l'analyse principale) était de 57 ans avec 21% (17/81) des patients ayant de plus de 65 ans. La population était majoritairement masculine (64%) et d'origine caucasienne (90,1%). Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 42% et ECOG 1 : 58%). Tous les patients inclus étaient atteints de LDGCB à un stade avancé avec 76,6% des patients présentant un stade III ou IV et 69,1% un IPI d'au moins 2.

Les trois quarts (74%) des patients avaient reçu 2 ou 3 lignes de traitements antérieurs (allant de 1 à 6 lignes antérieurs). Près de la moitié des patients avait reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (47%). Environ la moitié (51,5%) des patients étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'inclusion dans l'étude et l'autre moitié était en rechute.

Les caractéristiques des patients traités pour l'analyse réalisée à la date du 21/05/2018 sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients de la cohorte principale à l'inclusion**

	<b>Cohorte principale</b> N=81 patients traités	<b>Population totale</b> N=115 patients traités
	<b>Analyse principale</b> au 08/03/2017	<b>Analyse supplémentaire</b> au 21/05/2018
<b>Age, ans</b>		
Médiane	57,0	56
[min-max]	[24,0 ; 75,0]	[22,0 ; 76,0]
≥ 65 ans, n (%)	17 (21,0)	26 (22,6)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Hommes	52 (64,2)	71 (61,7)
Femmes	29 (35,8)	44 (38,3)
<b>Type, n (%)</b>		
Caucasien	73 (90,1)	98 (85,2)
Asiatique	3 (3,7)	10 (8,7)
Noir	4 (4,9)	4 (3,5)
Autres	1 (1,2)	3 (2,6)
<b>Score de performance ECOG, n (%)</b>		
0	41 (50,6)	65 (56,5)
1	40 (49,4)	50 (43,5)
<b>Envahissement médullaire à l'inclusion, n (%)</b>		
Non	75 (92,9)	107 (93,0)
Oui	6 (7,4)	8 (7,0)
<b>Forme cytologique/histologique de la maladie, n (%)</b>		
LDGCB	66 (81,5)	92 (80,0)
Transformation lymphomateuse	15 (18,5)	22 (19,2)
Autre	0	1 (0,9)
<b>Sous-type moléculaire, n (%)</b>		
Centrogerminatif B	41 (50,6)	63 (54,8)
Activé B	34 (42,0)	49 (42,6)
Manquant	6 (7,4)	3 (2,6)

	<b>Cohorte principale N=81 patients traités</b>	<b>Population totale N=115 patients traités</b>
	<b>Analyse principale au 08/03/2017</b>	<b>Analyse supplémentaire au 21/05/2018</b>
<b>Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)</b>		
I	5 (6,2)	9 (7,8)
II	14 (17,3)	18 (15,7)
III	16 (19,8)	23 (20,0)
IV	46 (56,8)	65 (56,5)
<b>Statut IPI à l'inclusion, n (%)</b>		
< 2	25 (30,9)	31 (27,0)
≥ 2	56 (69,1)	84 (73,0)
<b>Statut de la maladie par rapport au précédent traitement, n (%)</b>		
Réfractaire	38 (47)	62 (53,9)
Rechute	43 (53)	53 (46,1)
<b>Délai entre la dernière rechute ou progression et l'administration du tisagenlecleucel, mois</b>		
Médiane (min-max)	5,4 (2,1-13,6)	5,4 (1,6-21,5)
<b>Antécédent de GCSH, n (%)</b>		
0	43 (53,1)	59 (51,3)
1	37 (45,7)	NR
2	1 (1,2)	NR
3	0	NR
<b>Nombre de lignes de traitement anti-cancéreux antérieur, n</b>		
1	5 (6,2)	5 (4,3)
2	36 (44,4)	51 (44,3)
3	24 (29,6)	36 (31,3)
4	12 (14,8)	14 (12,2)
5	3 (3,7)	8 (7,0)
6	1 (1,2)	1 (0,9)

## ► Résultats d'efficacité

L'étude JULIET étant toujours en cours, plusieurs analyses ont été réalisées aux dates suivantes (cf. Tableau 1) :

- 20/12/2016 : analyse intermédiaire prévue au protocole lorsque 51 patients de la cohorte principale devaient avoir reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible (suivi médian de 3,7 mois) ;
- 08/03/2017 : analyse principale prévue lorsque 80 patients de la cohorte principale devaient avoir reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible (suivi médian de 5,6 mois). Au moment de l'analyse principale, les inclusions sont toujours en cours ;
- 08/12/2017 : analyse actualisée réalisée lorsque les 81 patients de l'analyse principale avaient un suivi d'au moins 12 mois (suivi médian de 13,9 mois pour l'évaluation de la réponse et de 6,7 mois pour l'évaluation de la survie globale). Elle porte sur 111 patients traités (mITT) parmi 165 inclus (ITT) et 238 sélectionnés ;
- 21/05/2018 : analyse supplémentaire portant sur 115 patients traités (mITT) parmi 167 inclus (ITT) et avec un suivi médian de 19,3 mois pour l'évaluation de la réponse et de 7,4 mois pour l'évaluation de la survie globale.

D'autres analyses avec 24 mois de suivi sont prévues :

- pour tous les patients de l'analyse principale (N=81) : en décembre 2018, données disponibles en septembre 2019,
- pour tous les patients (population FAS) : en février 2020, données disponibles en novembre 2020.

Dans le contexte où un écart important est observé entre les effectifs de patients sélectionnés (238), inclus (167) et traités par KYMRIA<sup>®</sup> (115) au moment de l'analyse au 21/05/2018, et dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par KYMRIA<sup>®</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>®</sup>.**

#### ► Résultats sur le critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale (selon le comité centralisé)

L'analyse principale (08/03/2017) réalisée dans la cohorte principale (N=81 patients traités), avec un suivi médian de 5,6 mois, a montré un pourcentage de réponse globale de 53,1% IC<sub>95</sub> [41,7 ; 64,3] dont 39,5% de réponses complètes et 13,6% de réponses partielles (cf. Tableau 3).

Des pourcentages du même ordre ont été observés avec un recul supplémentaire :

- avec un suivi médian de 13,9 mois (au 08/12/2017) : 51,6% (48/93) de réponse globale avec 39,8% (37/93) de réponse complète (dans la population mITT c'est-à-dire la population traitée). Ramenés à la population incluse (population ITT, N=165), ces pourcentages chutent à 33,9% (56/165) pour la réponse globale et à 24,2% (40/165) pour la réponse complète (cf. Tableau 3);
- avec un suivi médian de 19,3 mois (au 21/05/2018) : 53,5% (53/99) de réponse globale avec 40,4% (40/99) de réponse complète (dans la population mITT). Les résultats en ITT ne sont pas décrits dans le dossier fourni.

**Tableau 3 : Résumé des résultats sur le pourcentage de réponse**

Critères de jugement	Cohorte principale (mITT)		ITT <sup>24</sup>
	N=81	N=93	N=165
	Analyse principale au 08/03/2017 (suivi minimum de 3 mois)  Suivi médian de 5,6 mois	Analyse actualisée au 08/12/2017 (suivi minimum de 12 mois pour les 81 patients de l'analyse principale)  Suivi médian de 13,9 mois	
ORR : % (n)	53,1% (43/81)	51,6% (48/93)	33,9% (56/165)
IC <sub>95%</sub>	[41,7 ; 64,3]	[41,0 ; 62,1]	[26,8 ; 41,7]
Meilleure réponse obtenue, % (n)			
CR	39,5% (32/81)	39,8% (37/93)	24,2% (40/165)
PR	13,6% (11/81)	11,8% (11/93)	9,7% (16/165)
SD	13,6% (11/81)	15,1% (14/93)	ND
PD	22,2% (18/81)	25,8% (24/93)	ND
Inconnu	11,1% (9/81)	7,5% (7/93)	ND

#### ► Résultat sur les critères de jugement secondaires

##### Durée de réponse

Parmi les patients de la cohorte principale ayant obtenu une réponse complète ou partielle, le délai médian d'obtention de la réponse a été de 0,9 mois IC<sub>95%</sub> [0,9 ; 1,0] quelle que soit la date d'analyse.

Lors de l'analyse principale, la durée médiane de réponse n'était pas encore atteinte quelle que soit la date d'analyse. La majorité des rechutes a eu lieu au cours des six premiers mois. La probabilité de maintien de la réponse a été de l'ordre de 65% à 12 mois avec les analyses actualisées.

<sup>24</sup> La population en ITT correspond aux 165 patients inclus à la date du 08/12/17

### Survie sans progression (population totale traitée)

La médiane de survie sans progression a été de 2,9 mois quelle que soit la date d'analyse (avec une durée médiane de suivi de 2,1, 2,5 ou 2,6 mois). La majorité des événements de progression ou de décès toutes causes confondues était survenue au cours des 3 premiers mois, principalement chez les patients n'ayant pas atteint une réponse complète. Lors de l'analyse principale (N=99 patients traités), les pourcentages de survie sans progression ont été estimés à 6 mois à 40%, à 9 mois à 37% et à 12 mois à 37%. Avec les analyses actualisées, les pourcentages de survie sans progression ont été du même ordre.

### Survie sans événement (population totale traitée)

La médiane de survie sans événement a été de 2,6 mois avec une durée médiane de suivi de 2,2 ou de 2,5 mois.

### Survie globale

Lors de l'analyse principale au 08/03/2017 (cf. Tableau 4), la médiane de survie globale n'était pas atteinte IC<sub>95%</sub> [6,5 ; NA]. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait de la courte durée médiane de suivi (3,6 mois).

Lors de l'analyse actualisée au 08/12/2017 (cf. Tableau 4), la médiane de survie globale a été :

- dans la population mITT de 11,7 mois IC<sub>95%</sub> [6,6 ; NA] avec un suivi médian de 6,7 mois ;
- dans la population ITT de 8,2 mois IC<sub>95%</sub> [5,8 ; 11,7].

Pour l'analyse supplémentaire du 21/05/2018, seuls les résultats en mITT (N=115 patients traités parmi les 167 inclus) ont été déposés par le laboratoire. La médiane de survie globale a été de 11,1 mois IC<sub>95%</sub> [6,6 ; NA] avec un suivi médian de 7,4 mois. La probabilité de survie globale estimée a été de 61,5% IC<sub>95%</sub> [51,8 ; 69,8] à 6 mois et de 48,3% IC<sub>95%</sub> [38,4 ; 57,4] à 12 mois.

**Tableau 4 : Résumé des résultats sur la survie globale : population traitée (mITT) et population incluse (ITT)**

Analyse de la survie globale	Population totale traitée par KYMRIA <sup>H</sup> (mITT)		Population incluse (ITT*)
	N=99	N=111	N=165
	Analyse principale au 08/03/2017	Analyse actualisée au 08/12/2017	
	Suivi médian de 3,6 mois	Suivi médian de 6,7 mois	
n décès (%)	29 (29,3%)	53 (47,7%)	84 (50,9%)
OS médiane [IC <sub>95%</sub> ] (mois)	NA [6,5 ; NA]	11,7 [6,6 ; NA]	8,2 [5,8 ; 11,7]
Probabilité de survie globale : % [IC <sub>95%</sub> ]			
6 mois	64,5% [51,5 ; 74,8]	62,1% [51,9 ; 70,7]	56,2% [ND ; ND]
12 mois	54,1% [38,5 ; 67,3]	49,0% [38,5 ; 58,7]	40,2% [31,6 ; 48,6]
Nombre de patients censurés et motifs :			
n (%)	70 (70,7)	58 (52,3)	
Vivant	67 (67,7)	44 (39,6)	
Perdu de vue	3 (3,0)	14 (12,6)	

\* source : EPAR KYMRIA<sup>H</sup>

### ▀ Traitements ultérieurs : recours à la greffe

Les données sont disponibles à l'issue de 6 mois après la date d'analyse principale au 08/03/2017. Après l'administration de KYMRIA<sup>H</sup>, 6 patients avaient reçu une greffe de cellules souches :

- 2 patients n'ayant pas eu de réponse au traitement et chez qui cette autre alternative a pu être proposée,
- 3 patients ayant présenté une réponse transitoire (1 patient avec une réponse complète, 2 avec une réponse partielle) suivant l'administration de KYMRIA<sup>H</sup> mais qui ont progressé ensuite, conduisant à la réalisation de la greffe,

- 1 patient ayant atteint une réponse complète, qui a arrêté l'étude prématurément 47 jours après l'administration de KYMRIA<sup>®</sup> pour recevoir un autre traitement anticancéreux.

### 8.1.2 Etude support A2101J<sup>15</sup>

Il s'agit d'une étude de phase II monocentrique réalisée par l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis, non comparative a inclus des patients atteints d'un lymphome CD19+ diffus à grandes cellules B ou folliculaire sans alternative curative, présentant un pronostic sombre (survie estimée < 2 ans) et chez lesquels une réponse partielle ou une maladie stable avait été obtenue au cours du dernier traitement. Les patients atteints de LDGCB devaient être en rechute ou présenter une maladie résiduelle après une autogreffe ou ne pas être éligible à une greffe. Les patients ont reçu le tisagenlecleucel entre le 11/03/14 et le 02/08/16.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le pourcentage de réponse globale (ORR) à 3 mois, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR). La réponse était évaluée au TEP-SCAN selon les critères de l'International Working Group de 1999. Les objectifs secondaires incluaient notamment la tolérance, les durées médianes de réponse (DOR), de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS).

L'étude est toujours en cours dans le cadre de l'évaluation de la survie et de la tolérance à long terme des patients. Les résultats sont présentés avec un suivi médian de 28,6 mois.

#### Résultats

Au total, 38 patients ont été recrutés et 28 ont reçu le traitement à la dose médiane de  $5 \times 10^8$  (min :  $1,79 \times 10^8$  - max :  $5,00 \times 10^8$ ). Parmi eux, 23 étaient atteints d'un LDGCB et 14 ont reçu le traitement.

Les 14 patients étaient âgés en médiane de 58 ans et étaient à un stade avancé de la maladie avec 94% des patients présentant un stade III ou IV. La majorité (86%) était réfractaire à leur précédent traitement. La moitié des patients avait reçu respectivement une autogreffe et 3 lignes antérieures de traitement.

**Tableau 5 : Principales caractéristiques à l'inclusion**

	<b>Patients traités N=14</b>
<b>Age, ans</b>	
Médiane (Min-Max)	58,0 (25,0-77,0)
<b>Sexe, n (% patients)</b>	
Femmes	3 (21)
<b>Score de performance ECOG</b>	
Médiane (Min-Max)	1 (0-1)
<b>Envahissement médullaire à l'inclusion, n (% patients)</b>	
Oui	3 (21)
<b>Stade avancé à l'inclusion, n (% patients)</b>	
Stade III/IV	9 (64)
<b>Statut de la maladie par rapport au précédent traitement, n (% patients)</b>	
Réfractaire	12 (86)
<b>Antécédent de greffe de cellules souches autologue, n (% patients)</b>	
Oui	7 (50)
<b>Nombre de lignes de traitement anti-cancéreux antérieur</b>	
Médiane (Min-Max)	3 (1-8)

Au total, 7 patients ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle à 3 mois (critère de jugement principal), représentant un pourcentage de réponse globale de 50% IC<sub>95%</sub> [23 ; 77].

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte.

La survie médiane sans progression a été de 3,2 mois IC<sub>95%</sub> [0,9 ; NA].

La survie globale médiane a été de 22,2 mois.

### 8.1.3 Comparaisons indirectes<sup>25</sup>

En l'absence de données cliniques comparatives disponibles dans le développement clinique de KYMRIA, des comparaisons indirectes ont été réalisées entre les données de l'étude non comparative JULIET (avec un suivi médian de 6,7 ou 7,4 mois pour la survie globale selon les analyses) et des données historiques.

Les données relatives aux traitements actuellement utilisés pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, non éligibles à une greffe, à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne ont été identifiées par une revue systématique de la littérature réalisée le 10/05/2017. Quatre sources de données (résumées/données individuelles non disponibles) ont ainsi été retenues comme étant des groupes contrôles historiques :

- les traitements de rattrapage évalués dans l'étude SCHOLAR-1<sup>26</sup> ;
- les traitements de rattrapage évalués dans les études d'extension de CORAL chez les patients :
  - en rechute d'une autogreffe de 2<sup>ème</sup> ligne (étude d'extension CORAL I<sup>27</sup>, N=75)
  - réfractaires au protocole de rattrapage de 2<sup>ème</sup> ligne (étude d'extension CORAL II<sup>28</sup>, N=203)
- l'étude pivot PIX301 sur la pixantrone<sup>22</sup>.

On note que l'étude rétrospective anglaise Eyre<sup>29</sup> sur la pixantrone (PIXUVRI) n'a pas été citée dans la revue systématique de la littérature réalisée par le laboratoire en mai 2017, alors que cet article a été publié en 2016, ce qui pose la question de l'exhaustivité.

Il convient de souligner que l'approche MAIC (matching-adjusted indirect comparisons) a été utilisée initialement pour les comparaisons suivantes :

- JULIET versus SCHOLAR-1,
- JULIET versus études groupées d'extension de CORAL,
- JULIET versus PIX301,
- survie globale : JULIET, SCHOLAR-1 et études groupées d'extension de CORAL dans le sous-groupe de patients en rémission complète.

Cependant, seules les comparaisons indirectes entre KYMRIA et les traitements de rattrapage évalués dans les études d'extension CORAL, et entre KYMRIA et la pixantrone évaluée dans l'étude PIX301 (comparaison non ajustée) ont été initialement présentées par le laboratoire. Dans un deuxième temps, le laboratoire a fourni la comparaison à l'étude Eyre alors qu'elle était disponible depuis 2016.

#### JULIET vs sous-groupes de SCHOLAR-1

La non prise en compte par le laboratoire des données de SCHOLAR-1 a été justifiée par le fait que :

- l'étude SCHOLAR-1 est une méta-analyse d'essais cliniques et d'études observationnelles. Elle constitue ainsi une source de données hétérogènes car elle regroupe des données de

<sup>25</sup> Study report : Efficacy of Tisagenlecleucel versus historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 22 avril 2018

<sup>26</sup> Crump M, Neelapu SS, Farroq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017; 130 : 1800-08

<sup>27</sup> Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216-21

<sup>28</sup> Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplantation. 2016;51:51-57

<sup>29</sup> Eyre TA et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma Br J Haematol. 2016;173:896-904

deux études cliniques de phase III (CORAL et Canadian Cancer Trials Group LY.12<sup>30</sup>) et de deux études observationnelles (MD Anderson Cancer Center et University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence) ;

- dans l'étude SCHOLAR-1, tous les patients sont réfractaires, incluant les patients réfractaires primaires, réfractaires à une seconde ligne de traitement et les patients en rechute précoce (< 12 mois) après la greffe, alors que les critères d'inclusion de l'étude JULIET étaient plus larges, ils permettaient l'inclusion de patients en rechute après  $\geq 2$  lignes de traitement<sup>31</sup>, ce qui rend les populations non comparables ;
- une part importante des patients de SCHOLAR-1 correspondent à des patients de 2<sup>ème</sup> ligne (28% de réfractaires primaires) et ne correspondent pas à l'indication de KYMRIA<sup>®</sup> ;
- 13 patients présentent un lymphome B primitif du médiastin dans l'étude SCHOLAR-1 ce qui correspond à un critère d'exclusion de JULIET, les études CORAL et JULIET n'ont inclus que des patients atteints de LDGCB.

Le suivi médian de l'étude SCHOLAR-1 était plus long que celui de l'étude JULIET. Il n'était pas possible d'ajuster sur toutes les caractéristiques pertinentes. Seules les caractéristiques observées et systématiquement rapportées dans les deux études ont été incluses dans l'ajustement. Les critères pris en considération pour réaliser les ajustements ont été : diagnostic primaire (LDGCB vs non-LDGCB), score IPI, caractère réfractaire (primaire, secondaire, rechute dans les 12 mois suivants l'autogreffe). Pour réaliser ces ajustements, seuls 77 patients de l'étude JULIET ont été pris en compte parmi les 99 de la cohorte principale. Les variables telles que le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures et les ASCT antérieures n'ont pas pu être comparées en raison d'informations limitées ou incomplètes dans la publication SCHOLAR-1.

Le moment de recueil des données sur les caractéristiques initiales des patients différait également entre les deux études : des données ont été recueillies lors de l'inclusion dans l'étude JULIET, tandis que SCHOLAR-1 mesurait les caractéristiques au moment du diagnostic pour les cohortes d'observation et au moment de la randomisation pour les essais randomisés. De plus, l'étude SCHOLAR-1 ne donne aucune information sur la fenêtre de temps entre l'évaluation initiale et le début du traitement.

Les résultats d'efficacité étaient uniquement évaluables chez certains patients traités dans SCHOLAR-1 (523/636 avec réponse rapportée et 603/636 avec survie rapportée), ce qui pouvait entraîner un biais de sélection dû à la survie ou à d'autres raisons. Aucune imputation n'a été effectuée pour les patients de SCHOLAR-1 dont les réponses étaient manquantes. Aucune information n'est disponible sur la nature des traitements de rattrapage dans SCHOLAR-1.

Dans SCHOLAR-1, le pourcentage de réponse objective a été de 26% IC<sub>95%</sub> [21 ; 31] dont un pourcentage de réponse complète de 7% IC<sub>95%</sub> [3 ; 15]. La médiane de survie globale a été de 6,3 mois IC<sub>95%</sub> [5,9 ; 7,0].

Les comparaisons indirectes après ajustement entre les résultats de l'étude JULIET (en ITTm) et ceux de l'étude SCHOLAR-1 montrent en termes de :

- pourcentage de réponse globale : 49% vs 26%,  $p < 0,01$  ;
- pourcentage de réponse complète : 38,9% vs 7%,  $p < 0,01$  ;
- survie globale : HR=0,66 IC<sub>95%</sub> [0,48 ; 0,90],  $p < 0,05$ .

#### JULIET vs études groupées d'extension CORAL I et II

Les études d'extension CORAL I et II correspondent au suivi rétrospectif des patients âgés de moins de 65 ans au moment des inclusions entre 2003 et 2008 dans l'étude de phase III CORAL (N=477). Cette étude avait pour objectif de comparer deux protocoles de rattrapage (en 2<sup>ème</sup> ligne, R-ICE versus R-DHAP) suivis d'une autogreffe pour les patients éligibles.

<sup>30</sup> Crump M. et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12, J Clin Oncol 2014; 32:3490-6

<sup>31</sup> maladie en rechute ou réfractaires après  $\geq 2$  lignes de traitement, incluant du rituximab et une anthracycline, et après échec d'une autogreffe ou étant non éligible à une autogreffe ou refusant de la réaliser

Le suivi médian des patients en échec de l'autogreffe (N=75) a été de 32,8 mois (étude d'extension CORAL I) et celui des patients qui ont échoué au traitement de rattrapage (N=203 dont 166 évaluable) a été de 30,1 mois (étude d'extension CORAL II).

Trois caractéristiques des patients ont été prises en compte pour les ajustements : sexe masculin, score IPI (<3) et autogreffe comme précédent traitement avec rechute post-autogreffe. Les données du score IPI n'étaient disponibles que pour 115 des 203 patients n'ayant pu bénéficier d'une autogreffe, et pour 67 des 75 en rechute après autogreffe dans les études d'extension CORAL, pouvant entraîner une confusion résiduelle due au score IPI de base.

**Tableau 6 : Résumé des caractéristiques à l'inclusion**

	JULIET		Etude d'extension CORAL I		Etude d'extension CORAL I	
	N = 115		N = 75		N = 203	
<b>Age, ans</b>						
Médiane (min - max)	56	(22 - 76)	56	(20,9 - 67)	55	(19 - 65)
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	71	(62%)	51	(68%)	124	(61%)
<b>Histologie prédominante / Diagnostic primaire, n (%)</b>						
DLBCL	92	(80%)	75	(100%)	203	(100%)
TFL	21	(18,3%)	0	(0%)	0	(0%)
Autre	2	(2%)	0	(0%)	0	(0%)
<b>Score IPI, n (%)</b>						
Faible risque (< 2)	31	(27%)	-	-	-	-
Intermédiaire ou élevé (≥ 2)	84	(73%)	-	-	-	-
Manquant ou incomplet	0	(0%)	-	-	-	-
0-2	-	-	48	(72%)	-	-
> 2	-	-	19	(28%)	-	-
0-1	-	-	-	-	35	(30%)
2-3	-	-	-	-	60	(52%)
4-5	-	-	-	-	20	(17%)
<b>Greffe, n (%)</b>						
Autogreffe	56	(49%)	75	(100%)	0	(0%)
Allogreffe	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
Pas de greffe	59	(51%)	0	(0%)	203	(100%)
ASCT comme dernier traitement précédent la rechute	28	(25%)	75	(100%)	0	(0%)

Les ajustements ne permettaient pas de prendre en compte toutes les différences entre études. Par exemple, la répartition du nombre de traitements antérieurs a été différente entre les études bien que les critères d'inclusion prévoyaient l'inclusion de patients prétraités par deux lignes de traitement ou plus. Dans l'étude JULIET, environ la moitié (49,3%) ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieur, alors que les patients inclus dans l'étude CORAL devaient être candidats à la chimiothérapie de troisième intention (ils étaient tous prétraités par 2 lignes de traitements).

Il est important de souligner que le mode de calcul de la durée de la survie globale n'était pas identique entre l'étude JULIET et les études d'extension CORAL. Dans l'étude JULIET, il était calculé à partir de la date d'injection de KYMRIA alors que dans les études d'extension, il était estimé à partir de la date de rechute post-autogreffe pour l'étude d'extension CORAL I et à partir de l'échec du traitement d'induction pour l'étude d'extension CORAL I. Par conséquent, la durée de survie dans l'étude JULIET a été recalculée pour réduire les biais.

Comme pour toute comparaison de groupes de traitements non randomisés, cette comparaison était sujette à un biais potentiel dû à des facteurs de confusion non observés ou non mesurables.

Avec les données issues de l'analyse en date du 21/05/18 dans la population effectivement traitée (ITTm) de l'étude JULIET (N=99 pour les pourcentages de réponse et N=115 pour la survie globale, les comparaisons indirectes montrent en termes de :

- pourcentage de réponse globale : 53,6% vs 40,3%,  $p < 0,05$  ;
- pourcentage de réponse complète : 41% vs 28,4%,  $p < 0,05$  ;
- survie globale : HR=0,42, IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,55],  $p < 0,01$ .

Lorsque les analyses sont réalisées en ITT (population incluse de l'étude JULIET), les pourcentages de réponses sont du même ordre et les médianes de survie globale sont les suivantes (JULIET vs CORAL) :

- population traitée (ITTm) : 16,3 mois IC<sub>95%</sub> [11,5 ; NR] vs 5,8 mois IC<sub>95%</sub> [4,7 ; 7,2]
- population incluse (ITT) : 10,6 mois IC<sub>95%</sub>, [8,3 ; 16,3] vs 5,8 mois IC<sub>95%</sub> [4,7 ; 7,2].

#### JULIET vs PIX301 (pixantrone)

La comparaison indirecte entre les études JULIET et 30 patients parmi les 140 de l'étude PIX301 (pixantrone) ne sera pas discutée dans la mesure où :

- elle manque de robustesse en l'absence d'ajustement (caractéristiques du sous-groupe de 30 patients non disponibles) ;
- seuls les pourcentages de réponse (ORR et CR) ont été considérés dans la comparaison non ajustée, car les courbes de Kaplan Meier de la survie globale (et de la survie sans progression) n'étaient pas disponibles pour les patients traités par la pixantrone avec une exposition antérieure au rituximab dans l'étude PIX301.

#### JULIET vs Eyre 2016 (pixantrone)

L'étude Eyre est une étude rétrospective réalisée au Royaume-Uni ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la pixantrone entre 2014 et 2015 chez 90 patients ayant un LDGCB en rechute ou réfractaire. Les patients étaient âgés en médiane de 65,9 ans et 85% étaient réfractaires. Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avait été réalisée chez 14 patients et une allogreffe chez 2 patients.

Les résultats montrent un HR=0,38 IC<sub>95%</sub> [0,23 - 0,65] pour la survie globale.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de phase II JULIET

Les données de tolérance à la date d'analyse du 21/05/2018 portent sur la population totale des patients ayant reçu le traitement (population FAS, N=115, quelle que soit la provenance du traitement).

Un résumé des résultats de tolérance générale après l'administration du KYMRIA est présenté dans le tableau suivant :

**Tableau 7 : Résumé des résultats de tolérance générale après l'administration du KYMRIA à la date du 21/05/2018**

Proportions de patients ayant présenté, n (%)	N=115
Au moins 1 EI	115 (100,0)
Au moins 1 EI de grades 3 ou 4	104 (90,4)
Au moins 1 EI grave	79 (68,7)
Un EIG fatal*	3 (2,6)

\* Exclu les patients décédés suite à une progression de la maladie.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 30% des patients) ont été le syndrome de relargage des cytokines (57,4%), l'anémie (47,0%), la diminution des leucocytes (35,7%), la fièvre (34,8%), la diminution des neutrophiles (34,8%), la diminution des plaquettes (33,9%), et la diarrhée (31,3%).

Des événements indésirables graves, toutes causes confondues, ont été rapportés chez 68,7% des patients. Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$  des patients) étaient le syndrome de relargage des cytokines (27%), les neutropénies fébriles (6,1%) et la fièvre (5,2%).

Les effets indésirables de grades 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (85%) en comparaison avec la période débutant à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine après la perfusion (49%).

Un total de 61 décès a été rapporté après l'administration du KYMRIAH, dont la plupart (58/61) plus de 30 jours après le traitement. Parmi ces derniers, la majorité était liée à la progression de la maladie (48/58). Les autres patients étaient décédés respectivement d'une défaillance multiviscérale (2 cas), d'une hémorragie cérébrale (1 cas), d'une hémorragie pulmonaire (1 cas), d'une hémorragie digestive sur ulcère duodénal (1 cas), d'une insuffisance rénale chronique (1 cas), d'un sepsis (1 cas) et d'un carcinome neuroendocrine (1 cas).

Pour les 3 patients décédés dans les 30 jours suivant l'administration, la cause du décès était liée à la progression de la maladie.

Parmi les 52 patients inclus dans l'étude mais n'ayant pas reçu l'administration du KYMRIAH, 31 sont décédés. Il s'agissait majoritairement de cas de progression de la maladie (26 décès). Les 5 autres patients sont décédés respectivement d'une perforation intestinale, d'une pneumonie, d'une acidose métabolique, d'une lésion cérébrale et d'une insuffisance respiratoire aiguë.

#### ► Événements indésirables d'intérêt

Plusieurs EI d'intérêt particulier ont été analysés. Globalement, ces EI surviennent et se résolvent essentiellement au cours des 8 premières semaines suivant l'administration du KYMRIAH. Le laboratoire a présenté la fréquence des EI d'intérêt particulier sur cette période (cf. Tableau 8).

**Tableau 8 : Résultats de tolérance sur les EI d'intérêt survenus au cours des 8 premières semaines suivant l'administration du KYMRIAH**

	<b>N=115</b>
<b>Syndrome de relargage des cytokines, n patients (%)</b>	
Tout grade	66 (57,4)
Grade 3	17 (14,8)
Grade 4	9 (7,8)
<b>Cytopénies hématopoïétiques non résolues au jour 28, n patients (%)</b>	
Tout grade	52 (45,2)
Grade 3	20 (17,4)
Grade 4	19 (16,5)
<b>Infection, n patients (%)</b>	
Tout grade	43 (37,4)
Grade 3	20 (17,4)
Grade 4	2 (1,7)
<b>Événement neurologique, n patients (%)</b>	
Tout grade	23 (20,0)
Grade 3	8 (7,0)
Grade 4	5 (4,3)
<b>Neutropénie fébrile, n patients (%)</b>	
Tout grade	17 (14,8)
Grade 3	15 (13,0)
Grade 4	2 (1,7)
<b>Syndrome de lyse tumorale, n patients (%)</b>	
Tout grade	2 (1,7)
Grade 3	1 (0,9)
Grade 4	1 (0,9)

## Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Parmi les 115 patients ayant reçu le traitement, 66 (57,4%) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines au cours des 8 premières semaines après l'administration du KYMRIAH, celui-ci a été de grades  $\geq 3$  dans 22,6% des cas. Le délai médian avant la survenue de ce type d'EI a été de 3 jours (min-max : 1-51) et ce quelle que soit la réponse obtenue.

La durée médiane de l'événement a été de 7 jours (min-max : 2 - 30). La prise en charge a nécessité une hospitalisation en soins intensifs pour 40,9% des patients (n=27) ayant présenté un syndrome de relargage des cytokines (séjour d'une durée moyenne de 8,5 jours) et 7,6% (n=5) ont nécessité une dialyse (durée moyenne de 29,5 jours).

Ce syndrome était souvent associé à d'autres EI tels qu'une fièvre élevée (92,4% des patients concernés), une hypotension nécessitant une prise en charge (43,9%), une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie (42,4%), ainsi qu'à d'autres EI moins fréquents tels que des saignements (6,1%) et une coagulation intravasculaire disséminée (6,1%). Ces différents EI ont été notamment pris en charge par une oxygénothérapie (avec nécessité d'une intubation pour 12,1% des patients) et l'utilisation de vasopresseurs (à haute dose pour 10,6% des patients).

En outre, parmi les patients ayant présenté un syndrome de relargage des cytokines, 17 patients (26,6%) ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab (1 dose pour 6 patients et 2 doses pour 10 patients) et/ou des corticoïdes (12 patients). Aucune évolution fatale n'a été rapportée.

## Événements neurologiques

Au total, 23 patients (20,0%) ont présenté un EI neurologique au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement, ceux-ci ayant eu lieu le plus souvent de façon concomitante à un syndrome de relargage des cytokines. Les plus fréquents ont été des états confusionnels (7,8%), une encéphalopathie (6,1%) et une dysphagie (3,5%).

Quatre patients ont présenté une encéphalopathie de grade 4 et 1 patient une somnolence de grade 4. Au moment de l'analyse, l'EI était résolu pour la majorité des patients sans intervention spécifique outre l'approche symptomatique ou en cas d'infection.

La durée médiane d'apparition des événements neurologiques était 7 jours et la durée médiane de résolution était de 12 jours.

## Cytopénies hématopoïétiques non résolues au jour 28

Des cytopénies hématopoïétiques non résolues 28 jours après le traitement par KYMRIAH, évaluées à partir des examens biologiques, ont été rapportées chez 52 patients (45,2%). Elles étaient de grade 3 pour 17,4% et de grade 4 pour 16,5%. Ces événements regroupaient notamment des diminutions du nombre de plaquettes (26 patients [22,6%]), de lymphocytes (3 patients [2,6%]), de neutrophiles (6 patients [2,2%]), de leucocytes (14 patients [12,2%]) et de l'hémoglobine (23 patients [20%]).

## Neutropénie fébrile

Au total, 17 patients (14,8%) ont présenté une neutropénie fébrile au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement, de grades  $\geq 3$  dans 14,7% des cas.

## Infections

Au total, 43 patients (37,4%) ont présenté un EI infectieux au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement (de grades  $\geq 3$  chez 19,1% des cas). Les infections les plus fréquemment rapportées ont été des infections à *Clostridium difficile* (4 patients), des pneumopathies (4 patients) et des infections des voies respiratoires hautes (4 patients).

## Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 14% des patients.

## Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez seulement 2 patients (1,7%) au cours des 8 semaines suivant l'administration du traitement. Il s'agissait d'un EI de grade 3, qui a été résolu par une prise en charge standard.

## 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) Cytopénie hématologique non résolue à J28
<b>Risques importants potentiels</b>	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 Diminution du nombre de cellules viables due à une mauvaise manipulation du produit
<b>Informations manquantes</b>	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 KYMRIAH, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les hôpitaux et leurs services associés qui dispensent KYMRIAH 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>4</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 parcellaires de qualité de vie évaluées selon les questionnaires FACT et SF-36 et issues d'un sous-groupe des patients de la cohorte principale de l'étude JULIET (76/81). Les données, recueillies lors de l'analyse principale, en date du 08/03/2017 (76/81) ne sont disponibles :

- que pour 34 parmi les 76 à l'inclusion sur les 81 patients traités (42%) ; parmi ces 34 patients ayant rempli les questionnaires à 3 mois, 29 avaient obtenu une réponse globale. Pour rappel,

lors de l'analyse principale (08/03/2017) réalisée dans la cohorte principale (N=81), 43 patients avaient obtenu une réponse globale [pourcentage de réponse objective de 53,1% (43/81)].

- à 3 mois (pour 34 patients), à 6 mois (17 patients) et à 12 mois (2 patients) ;

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

## 08.4 Données d'utilisation (ATU)

A la date du 15 septembre 2018, 10 ATU nominatives dans l'indication LDGCB ont été accordées depuis le 15/01/2018 (date de la 1<sup>ère</sup> ATU).

Une ATU de cohorte a été octroyée pour KYMRIAH le 17/07/2018, dans le traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. Cette ATU de cohorte est entrée en vigueur à la date du 25/07/2018. Depuis cette date, 7 patients ont eu une ATU accordée et 1 patient a été traité en ATU de cohorte dans l'indication DLBCL le 11/09/2018 (cf. Tableau 9).

**Tableau 9 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients dans le cadre des ATU**

	Patients inclus dans les ATU nominatives N=10	Patients inclus dans les ATU de cohorte N= 7
Patients inclus	10	7
Patients traités	6	1
Age (années) à la demande de l'ATU		
Médian	52,6	48,1
Moyenne	51,0	48,9
Min - max	27,9-67,7	27,9-70,4
Nombre de lignes antérieures		
2	1	0
3	2	2
4	1	1
5	5	2
6	0	2
8	1	0
<u>Réponse au traitement à la date du rapport</u>		
CR	1	0
PR	1	0
Pas de réponse	2	0
Inconnu	1	0
Non évaluable (injection < 1 mois)	1	1
<u>Patients non traités - Motifs</u>	4	6
Patient inéligible (CD19 négatif)	1	0
Patient inéligible à recevoir un traitement	1	0
Cellules non encore envoyées	0	4
Production en cours	2	1
Traitement arrivé sur site, infusion prévue	0	1
<u>Patients décédés</u>	2	0

Parmi les patients ayant un LDGCB traités par KYMRIAH, 3 patients ont présenté un cas de syndrome de relargage des cytokines de grade 1 à 4, réversible. Deux décès ont été rapportés, dus à l'évolution de la maladie.

## 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 a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion du médicament.

L'évaluation de KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans le traitement de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique repose principalement sur une étude de phase II non comparative JULIET et sur des comparaisons indirectes sur données historiques.

### Efficacité

#### - *Etude JULIET*

L'objectif principal de cette étude de phase II non comparative était d'évaluer l'efficacité de KYMRIAH dans la cohorte principale (patients traités par KYMRIAH provenant du site de fabrication aux Etats-Unis).

A la date de l'analyse principale (08/03/2017), 217 patients avaient été sélectionnés, 147 inclus (ayant eu une leucaphérèse avant la phase d'inclusion) parmi lesquels 99/147 (67%) ont été traités par KYMRIAH (population traitée), dont 92 à partir d'un médicament provenant du site de fabrication américain (cohorte principale) et 7 du site européen (cohorte A). Les motifs d'arrêt de l'étude ont été : décès (16/43), décision de l'investigateur (12/43), échec de fabrication du tisagenlecleucel (9/43), décision du patient (3/43), événements indésirables (2/43), déviation au protocole (1/43).

Dans cette étude, le délai médian entre l'inclusion et la perfusion de KYMRIAH sur le site de l'étude a été de 54 jours (de 30 à 357 jours) pour 99 patients. La quasi-totalité des patients (92%) ont reçu un traitement dans l'attente de l'administration de KYMRIAH.

Tous les patients inclus dans la cohorte principale (sur laquelle a porté l'analyse principale) étaient atteints de LDGCB à un stade majoritairement avancé (76,6% des de stade III ou IV) avec un pronostic défavorable (69,1% de score IPI  $\geq$  2). La moitié des patients traités étaient en rechute et l'autre moitié était réfractaire. Les patients avaient reçu dans la majorité des cas au moins 2 lignes de traitements anticancéreux (93,8%). Près de la moitié des patients avait reçu au moins une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (47%). Néanmoins, les patients sélectionnés et traités par KYMRIAH étaient plus jeunes (57 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général (ECOG 0 : 51% ou ECOG 1 : 49%) qu'attendu à ce stade avancé de la maladie. Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B était un des critères de non inclusion.

L'analyse principale a porté sur la cohorte principale, à savoir 81 patients parmi les 99 patients ayant reçu le traitement et disposant d'un suivi d'au moins 3 mois. Avec un suivi médian de 5,6 mois, dans la population effectivement traitée (ITTm), le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 53,1% (43/81) dont 39,5% (32/81) de réponses complètes. Avec une analyse conservatrice dans la population incluse (ITT), le pourcentage de réponse globale passe à 33,9% (56/165) dont 24,2% (40/165) de réponse complète avec un suivi médian de 13,9 mois.

En termes de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, lors de l'analyse principale dans la population effectivement traitée, la médiane de survie globale n'était pas atteinte IC<sub>95%</sub> [6,5 ; NA] (N=99) avec un suivi médian de 3,6 mois. Elle a été de 11,7 mois IC<sub>95%</sub> [6,6 ; NA] (N=111) avec un suivi médian de 6,7 mois puis de 11,1 mois IC<sub>95%</sub> [6,6 ; NA] (N=115) lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 7,4 mois. Dans la population incluse, la médiane de survie globale a été de 8,2 mois IC<sub>95%</sub> [5,8 ; 11,7]. La probabilité de survie globale a été estimé à 12 mois à 40%.

### - Comparaisons indirectes

En l'absence d'étude comparative disponible, des comparaisons indirectes ont été réalisées entre les données de l'étude non comparative JULIET dans la population traitée (avec un suivi médian d'environ 7 mois pour la survie globale) et principalement les études SCHOLAR et les extensions de CORAL (traitement de rattrapage).

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 JULIET ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) dans SCHOLAR-1 ;
- 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 durées médianes de suivi très différentes ;
  - sur les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables, la proportion de patients en rechute et réfractaires ;
  - sur les antécédents de traitement (autogreffe) et le nombre de lignes de traitement antérieures ;

En conséquence, ces comparaisons indirectes ne sont présentées 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**

Dans l'étude JULIET, des événements indésirables de grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 90% (104/115) des patients traités par KYMRIA. Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 69%. Au cours des 8 premières semaines suivants l'administration de KYMRIA (N=115), le profil de tolérance a été marqué par :

- le syndrome de relargage cytokinique (57,4% dont 22,6% de grades  $\geq 3$ ), avec 26,6% des patients qui ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab et/ou des corticoïdes,
- des effets indésirables neurologiques de grades  $\geq 3$  dans 20% des cas,
- des neutropénies fébriles observées chez 14,8% des patients,
- des infections de grades  $\geq 3$  chez 19% des patients,
- et une hypogammaglobulinémie chez 14% des patients.

### **Qualité de vie**

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

### **Discussion**

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

- la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle alors qu'une comparaison directe était faisable,
- la pertinence de l'appréciation du bénéfice clinique dans la population en intention de traiter (N=167) et non uniquement les patients effectivement traités (N=115) compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR T. En effet, 16 patients sont décédés parmi les 52 patients non traités par KYMRIA et dans l'attente de l'administration du KYMRIA, plus de 90% des patients traités ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie. Le pourcentage de réponse globale passe à 33,4% dont 24,2% de réponse complète avec un suivi médian de 13,9 mois dans la population en ITT,
- le point crucial portant sur le délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR T anti-CD19 au patient et son impact sur le contrôle de la maladie et sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,

- la nécessité de disposer de données sur un nombre plus important de patients (N=115 patients effectivement traités) et avec un recul plus long pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale (suivi médian très court, d'environ 7 mois pour la survie),
- la représentativité des patients en rechute ou réfractaire à plusieurs lignes de traitement qui n'est pas assurée. En effet, bien qu'étant tous considérés comme réfractaires, compte tenu des délais de fabrication avant administration du traitement, les patients inclus dans l'étude ont été particulièrement sélectionnés notamment en fonction de leur état général, de l'évolutivité de la maladie et de son contrôle. Par conséquent, la transposabilité des données de l'étude JULIET n'est pas assurée à l'ensemble des patients au stade avancé de la maladie et préalablement traités par plusieurs lignes de traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse ne sont pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,
- chaque médicament est fabriqué à partir des cellules du patient ce qui conduit à une hétérogénéité des cellules réinjectées en fonction de sa situation clinique ; des informations précises ne sont renseignées ni sur le contenu de la poche par patient ni sur la persistance des cellules CART anti-CD19 alors que ces données pourraient contribuer à mieux documenter l'efficacité et son maintien,
- l'intérêt ou non de la réinjection de KYMRIAH n'est pas étudié dans un contexte où plus d'un quart des patients ont progressé (25,8% après un suivi médian de 13,9 mois dans la population MITT),
- le profil de tolérance à court terme avec des événements indésirables pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation et pouvant être fatals, et une tolérance inconnue à long terme.

Au total, compte tenu des données d'efficacité montrant un pourcentage de réponse complète de l'ordre de 24,2% en ITT et un taux de survie à 12 mois estimé aux alentours de 40% en ITT avec un suivi médian limité à 7 mois avec toutefois des événements indésirables de grades  $\geq 3$  rapportés dans 90% des cas et des hospitalisations en réanimation, KYMRIAH a un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme.

La Commission souligne les incertitudes notamment liées à l'écart important (un tiers de différence) entre la population éligible au traitement (N=167) et celle effectivement traitée (N=115) ainsi qu'au suivi médian particulièrement limité (7 mois pour la survie globale). Ainsi, en raison des nombreuses incertitudes, de la transposabilité non garantie et du manque de recul sur le maintien de l'efficacité et sur le profil de tolérance à moyen et long terme, mais en prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité, KYMRIAH apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert dans les situations réfractaires ou de rechutes multiples, 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>Etude 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>Etude 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>	To evaluate the efficacy of tisagenlecleucel therapy in aggressive	35 patients enrolled /	Global FPFV : Q4 2018

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)	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.	26 patients infused	Rapport en 2024
<b>CTL019G2201J - CASSIOPEIA</b> A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	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 (MRD) positive at the end of consolidation therapy	160 patients enrolled / 140 patients infused	Global FPFV: Q4 2018
<b>Etude de phase III</b>			
<b>CTL019H2301 - 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS in the overall randomized population,</li> <li>- PFS in patients who had stable disease after 2 cycles of SOC salvage</li> </ul>	318 enrolled / randomized patients	Global FPFV : Q1 2019 Rapport en 2024
<b>CTL019I2301 - 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

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) fait appel en première ligne de traitement à une association de chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20, à savoir le protocole R-CHOP<sup>32</sup>.

En cas de résistance primaire ou de rechute, un autre protocole d'immunochimiothérapie dit de « rattrapage » à base de sels de platine est envisagé tels que R-DHAP<sup>33</sup> ou R-ICE<sup>34</sup>. Si une réponse est obtenue avec le traitement de rattrapage, les patients sont considérés comme chimiosensibles et une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose peut être proposée aux patients éligibles. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose (intensification) avec autogreffe de cellules souches sont : maladie chimiosensible, indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et âge < 65 à 70 ans. Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, en raison de

<sup>32</sup> R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, oncovin et prédnisone

<sup>33</sup> R-DHAP : rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone

<sup>34</sup> R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide

l'âge, mais qui ont une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.

Chez les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de deuxième ligne, le choix de la stratégie thérapeutique dépend notamment de l'âge du patient, de l'index pronostique international et de la réponse thérapeutique.

Aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard. Les options suivantes peuvent être envisagées :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe,
- autres chimiothérapies,
- mise en place de soins palliatifs.

Il n'est pas possible de définir une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques et de la complexité du traitement par cellules CAR T.

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

**KYMRIA® est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.**

**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) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à KYMRIA® doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.**

**Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$  (90% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients sur les risques encourus est primordiale.**

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

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

- ▮ Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs dont le pronostic est défavorable en cas de rechutes multiples et de maladie réfractaire à au moins deux lignes de traitement.
- ▮ KYMRIA® est un traitement à visée curative du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement à court terme. Il reste à déterminer à moyen et long terme.
- ▮ Les alternatives sont peu nombreuses.

Il s'agit d'un traitement de troisième ligne ou plus, chez les patients réfractaires ou en rechutes, 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.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, tout particulièrement chez les patients réfractaires ou en rechutes, après au moins deux lignes de traitement systémique, engageant le pronostic vital à court terme,
- de sa prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade la maladie,
- de la réponse partielle à ce besoin :
  - impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme mais non encore démontré à moyen et long terme sur la base des données disponibles. Faute de données pertinentes, l'impact sur la qualité de vie ne peut être évalué ;
  - avec une transposabilité non assurée du fait :
    - de la population très sélectionnée dans les études avec notamment un âge médian des patients traités (57 ans), inférieur à l'âge médian au diagnostic en conditions réelles (proche de 70 ans), des patients en état général et sans comorbidité ce qui n'est pas le plus courant à ce stade de la maladie,
    - et des 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'aphérese et d'acheminement vers le site de production, durée de production puis 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 de soins des patients (en l'état actuel du dossier et du court recul) du fait :
  - des hospitalisations y compris en réanimation (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques), alors que la prise en charge des lymphomes en 3<sup>ème</sup> ligne et plus est peut être effectuée dans un contexte ambulatoire en hospitalisation de jour
  - des hospitalisations à distance de leur domicile
  - de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins :
  - habilitation des établissements selon des critères précis,
  - coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),
  - prise en charge dans un établissement habilité,

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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYMRIA est important dans l'indication de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données d'efficacité obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 24% de la population ITT) et sur la survie globale avec une médiane de suivi d'environ 7 mois, dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,**

- des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme,
- de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, KYMRIAHA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.

### 010.3 Population cible

**La population cible de KYMRIAHA est représentée par les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.**

En l'absence de données de prévalence et considérant d'une part, la stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LDGCB et d'autre part, le délai moyen théorique de plusieurs années entre le diagnostic et l'éligibilité à KYMRIAHA<sup>35</sup>, l'estimation est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles et publiées de 2012. Ainsi le nombre de nouveaux cas de LDGCB permettant d'initier l'estimation de la population cible est de 4096<sup>36</sup>. Ce chiffre incluant les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B<sup>37</sup>, il est justifié de les déduire (6% des LDGCB<sup>38</sup> soit 246 patients) puisque KYMRIAHA ne dispose pas de cette indication. En revanche, les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent n'étant pas pris en compte, il convient donc d'ajouter 76 cas de lymphomes indolents transformés en considérant que le risque de transformation en lymphome agressif serait de l'ordre de 2 à 3% par an<sup>39</sup>.

Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront recevoir le traitement de première ligne en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces. D'après une étude réalisée par l'InCA, sur l'extrapolation des données du registre des hémopathies de la Gironde entre 2006 et 2008, la proportion de patients n'ayant pas reçu le traitement de première ligne de traitement à base de R-CHOP serait de 14 %<sup>40</sup>. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 3376.

Le laboratoire a proposé une estimation du nombre de patients inéligibles à une greffe, après au moins 2 lignes de traitement, basée sur un arbre de décision identifiant différentes séquences de traitement avec une stratification sur l'âge comme point de départ. Compte tenu du cumul d'incertitudes des multiples situations cliniques envisagées (une dizaine) et de la transposabilité non assurée des données utilisées à certaines de ces situations, cette approche n'a pas été retenue.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant.

<sup>35</sup> Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M et al. Estimation de l'incidence des hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012. Revue d'épidémiologie et de Santé Publique 2016;103-12

<sup>36</sup> dont 2 194 patients âgés de 70 ans et plus

<sup>37</sup> L'estimation du nombre de nouveaux cas de LDGCB a été réalisée en prenant en compte les 4 codes morphologiques CIM-O-3 dont le lymphome médiastinal à grandes cellules B (96783 : lymphome malin à épanchement primaire, 96793 : lymphome médiastinal à grandes cellules B, 96803 : lymphome diffus à grandes cellules B, 96843 : lymphome malin immunoblastique diffus à grandes cellules B, sans autre indication)

<sup>38</sup> EPAR YESCARTA page 13/127

<sup>39</sup> Al-Tourah AJ1, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-9

<sup>40</sup> Selon le rapport de l'InCA transmis à la HAS en date du 2/10/2018

Les lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. D'après les essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de l'ajout du rituximab en première ligne, le taux de guérison des LNH agressifs serait d'environ 50 à 60% avec un traitement standard de première ligne (R-CHOP)<sup>41,42,43</sup>. L'étude réalisée par l'INCa retrouve notamment une proportion d'obtention de rémission complète de 69% après première ligne de traitement, et ajoute que 14% de ces patients ont rechuté. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1350 patients n'obtiendraient pas de rémission complète après cette première ligne de traitement. Une étude réalisée à partir des données de la base SEER-Medicare (de 2003 à 2011) montre un taux de décès de 10% à 6 mois de traitement en raison de facteurs de mauvais pronostic<sup>44</sup>. Il est raisonnable d'exclure ces patients de l'estimation (135 patients) dans la mesure où les patients éligibles à KYMRIAH doivent avoir peu de comorbidités et un état général compatible avec les différentes étapes avant réinjection.

Après échec d'une première ligne (que le patient soit en rechute ou réfractaire), trois sous-populations ont été définies pour le calcul de la population cible de KYMRIAH :

- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe mais qui n'ont pu en bénéficier (A)
- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe qui en bénéficient puis qui rechutent (B)
- les patients inéligibles d'emblée à une autogreffe (C).

Ainsi après échec du traitement de première ligne, seulement 1215 patients devraient recevoir une chimiothérapie de rattrapage suivie, si faisable (selon la chimiosensibilité, l'âge, les comorbidités), d'une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose. D'après une publication de 2011, environ 50% des patients seraient éligibles à l'autogreffe soit 608 patients<sup>45</sup>. Des études cliniques ont, de plus, montré qu'environ 40 à 50%<sup>46</sup> des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus<sup>47,48</sup> soit 304 patients (A).

Les données issues d'un suivi rétrospectif de patients inclus dans un essai clinique CORAL I suggèrent qu'après une autogreffe, environ 60%<sup>49</sup> des patients vont rechuter, ce qui correspondrait ici à 182 patients éligibles à une troisième ligne de traitement (B).

Parmi les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe, environ 25% (sur avis d'experts) seraient éligibles aux traitements ultérieurs compte tenu notamment des comorbidités associées, soit 152 patients (C).

Ainsi, 638 patients (304 [A] + 182 [B] + 152 [C]) seraient en échec à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

La Commission souligne néanmoins que, dans la mesure où la décision de traitement se fait au cas par cas en tenant compte de plusieurs déterminants (notamment l'état général, les facteurs de comorbidités, l'évolutivité de la maladie et le délai de production), l'effectif relevant réellement de

---

<sup>41</sup> Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010 23;116:2040-5

<sup>42</sup> Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22

<sup>43</sup> Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;1:366-378

<sup>44</sup> Mantripragada KC, Castillo JJ. Risk Factors for Early Death After Rituximab-Based Immunochemotherapy in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1121-9

<sup>45</sup> Friedberg J. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma *Hematology* 2011;498-505

<sup>46</sup> Cette estimation est cohérente avec le nombre de patients ayant un LDGCB et ayant bénéficié d'une autogreffe selon les données de l'EBMT (333 patients en 2016).

<sup>47</sup> Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32:3490-6

<sup>48</sup> Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90

<sup>49</sup> Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-21

KYMRIAH sera plus faible que 638 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision. En appliquant les données issues des études ZUMA-1 et JULIET, où, en moyenne, environ 60%<sup>50</sup> des patients sélectionnés ont effectivement été traités, il est estimé que 383 patients auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR T.

**Au total, la population cible de KYMRIAH est estimée à 638 patients par an dans un contexte où 383 patients auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR T en appliquant les données issues des essais cliniques.**

Cette estimation, entre 383 et 638 patients, est globalement comprise dans la fourchette proposée par l'INCa (400 à 800 patients) calculée par une extrapolation nationale des données issues du registre des hémopathies de Gironde.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**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 adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique » 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 de l'étude JULIET,
- de l'ATU (nominative et de cohorte),
- de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES), chez les patients avec un LDGCB en rechute/réfractaire, qui doit être mise en place (voir paragraphe 8.6.1) conformément aux engagements prévus par l'AMM,

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 (ex : immunophénotypage avant traitement),
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines),
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T),

<sup>50</sup> ZUMA-1 : 101 traités parmi 124 sélectionnés ; JULIET : 99 traités parmi 217 sélectionnés

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 KYMRIAH sur la base des données demandées 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 KYMRIAH.**

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

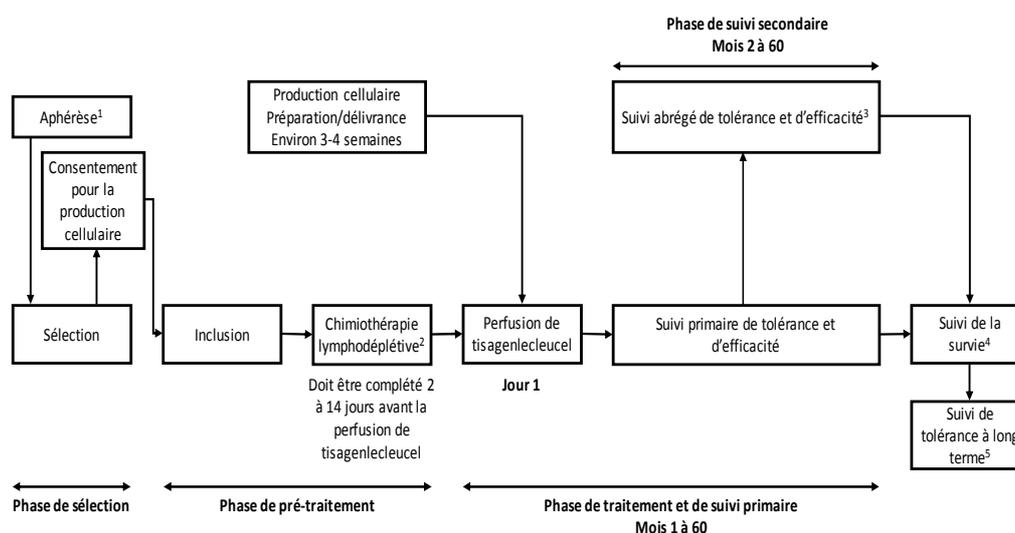
L'utilisation de KYMRIAH est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure. Dans ce contexte, la Commission souligne l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des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

### ► Autres demandes

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

## 012 ANNEXES

### ► Schéma de l'étude JULIET



1 : Aphérèse : cette étape peut être réalisée avant l'entrée dans l'étude

2 : Chimiothérapie lymphodéplétive selon les modalités du protocole

3 : Uniquement pour les patients étant sorti du suivi principal 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 réponses selon les critères de la classification de Lugano

Type de réponse	Sous-type de réponse	Evaluation sur la base du TEP	Evaluation sur la base du CT-scan
<b>Réponse complète (RC)</b>		<b>Réponse complète métabolique (Tous les critères)</b>	<b>Réponse complète radiologique (Tous les critères)</b>
	Lésion index	Score 1, 2 ou 3 avec ou sans masse résiduelle sur une échelle de 5 points	Ganglion : $\leq 1,5$ cm Extra-ganglionnaire : aucune
	Autres lésions		Aucune
	Rate		Retour à une taille normale ( $\leq 13$ cm)
	Nouvelle(s) lésion(s)	Aucune	Aucune
Moelle osseuse	Normale	Normale	
<b>Réponse partielle (PR)</b>		<b>Réponse partielle métabolique (Tous les critères)</b>	<b>Réponse partielle radiologique (Tous les critères)</b>
	Lésion index	Score 3, 4 ou 5 avec une réduction de la fixation par rapport à la baseline Il est attendu au moins 1 masse résiduelle	Réduction $\geq 50\%$ du SPD par rapport à la baseline de toutes les lésions
	Autres lésions		Pas d'augmentation
	Rate		Réduction $> 50\%$ par rapport à la baseline de la surface augmentée ( $> 13$ cm)
	Nouvelle(s) lésion(s)	Aucune	Aucune
Moelle osseuse	Fixation résiduelle supérieure à la normale mais diminuée par rapport à la baseline Changement persistant dans la moelle avec une réponse ganglionnaire	NA	
<b>Maladie stable (SD)</b>		<b>Pas de réponse métabolique (Tous les critères)</b>	<b>Pas de réponse radiologique (Tous les critères)</b>
	Lésion index	Score 3, 4 ou 5 sans changement par rapport à la baseline	Réduction $< 50\%$ du SPD par rapport à la baseline de toutes les lésions Aucun critère de progression
	Autres lésions		Pas de progression
	Rate		Pas de progression
	Nouvelle(s) lésion(s)	Aucune	Aucune
Moelle osseuse	Pas de changement par rapport à la baseline	NA	
<b>Progression de la maladie (PD)</b>		<b>Progression métabolique (Au moins 1 critère)</b>	<b>Progression radiologique (Au moins 1 critère)</b>
	Lésion index	Score 3, 4 ou 5 avec augmentation de la fixation par rapport à la baseline et/ou Nouvelles localisations reliées au lymphome	Ganglion : $> 1,5$ cm ET augmentation $\geq 50\%$ PPD ET augmentation $\geq 0,5$ cm pour les lésions $\leq 2,0$ cm ou $\geq 1,0$ cm pour les lésions $> 2,0$ cm
	Autres lésions		Progression
	Rate		Progression d'une splénomégalie existante Splénomégalie nouvelle ou récidivante

	Nouvelle(s) lesion(s)		Rechute d'une lésion Nouveau ganglion >1,5 cm Nouvelle lésion extraganglionnaire >1,0 cm Nouvelle lésion extraganglionnaire ≤1,0 cm si liée au lymphome
	Moelle osseuse	Localisation nouvelle/récurrente	Envahissement nouveau/récurrent)