



VEILLE

Dénomination Commune Internationale :
TISAGENLECLEUCEL

Nom commercial :
KYMRIAH®
Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 20

Création : **Juillet 2018**
Révision : **Avril 2024**

06/2014 : EMA/ Désignation médicament orphelin.

07/2018 : **début ATUc** dans les indications suivantes : « LAL-B chez les patients <25 ans (au moment où l'indication est posée) en rechute ou réfractaire, après 2 lignes de traitement » et « Lymphome à grandes cellules B chez les adultes en rechute ou réfractaire, après 2 lignes de traitement ».

08/2018 : AMM européenne dans le traitement des :

- **LAL-B réfractaires**, en rechute après greffe ou après la 2^{ème} rechute ou plus, chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans,
- **Lymphome diffus à grandes cellules B** en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique, chez l'adulte.

09/2018 : Collège HAS / Le produit Kymriah® est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie → la commission évaluation économique et de santé publique procédera à l'évaluation médico-économique de ce produit.

11/2018 : Avis HAS portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge pour un médicament en post-ATU/ Pour les indications AMM n'ayant pas fait l'objet d'une ATUc (Traitement de la LAL-B chez les patients réfractaires après une ligne de traitement OU en rechute après greffe, si réalisée lors de la 1^{ère} ligne de traitement », **il existe des alternatives thérapeutiques prises en charge** par les régimes obligatoire de sécurité sociale.

12/2018 :

- Avis HAS-CT/
 - **LAL-B réfractaires**, en rechute après greffe ou après la 2^{ème} rechute ou plus, chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans : **SMR important, ASMR III.**
 - **Lymphome diffus à grandes cellules B** en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique : **SMR important, ASMR IV.**
- ANSM/ Publication du résumé du rapport de synthèse périodique n°1

04/2019 :

- JO du 10/04/19 - Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé.
- Publication ATIH : notice technique n° CIM-MF-205-3-2019 du 23 avril 2019 (III, p. 15 : Précisions relatives aux consignes de codage pour les établissements ayant recours à des traitements de type CAR T-cells. Mise en place d'un complément forfaitaire de 15 000 € pour la campagne 2019, permettant de couvrir le surcoût associé au séjour).
- ANSM/ Actualisation des recommandations de hiérarchisation des immunoglobulines humaines normales intégrant les recommandations en post-traitement par cellules CAR-T CD20

05/2019 : JO/ La prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée au recueil et à la transmission de certaines informations. Ces informations sont recueillies et transcrites par le médecin de l'établissement de santé ayant prescrit le médicament concerné. Elles sont communiquées par l'établissement à l'ATIH, qui en assure le traitement.

07/2019 : Publication ATIH : notice technique n°ATIH-371-6-2019 du 22 juillet 2019 + rectificatif 15/11/2019 / Information sur les consignes et le format de recueil des informations relatives à la prescription des CAR-T cells. Mention de l'existence d'un **logiciel de recueil**.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale :
TISAGENLECLEUCEL

Nom commercial :
KYMRIAH®
Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 20

Création : [Juillet 2018](#)
Révision : [Avril 2024](#)

08/2019 : Arrêté du 08 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à **certains établissements de santé** en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.

12/2019 :

- Publication au Journal Officiel des arrêtés de prise en charge (agrément collectivités, liste en sus) 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 » et dans le « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de **leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B** réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ». Le tarif de responsabilité est de 303 917 € TTC. Par ailleurs, la prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée au recueil et à la transmission de certaines informations. Ces informations sont recueillies et transcrites par le médecin de l'établissement de santé ayant prescrit le médicament concerné. Elles sont communiquées par l'établissement à l'ATIH, qui en assure le traitement.
- Publication ATIH : Notice technique n° ATIH-722-1-2020 du 20 décembre 2019 : voir page 6.

03/2020 : Recommandations de la Société Française d'immunothérapie des cancers (FITC) et du groupe d'immuno-oncologie d'Unicancer (GIO) concernant le traitement par immunothérapie de patients atteints de cancer dans le contexte d'épidémie de **coronavirus SARS-CoV-2**.

04/2020 : EMA - Mise à jour RCP /

- Précision apportée à l'indication AMM dans la LAL pour inclure l'âge de 25 ans,
- Tocilizumab : suppression de l'obligation de disposer d'un minimum de 4 doses. Il est désormais précisé que le centre de traitement doit avoir accès pour chaque patient à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures, en plus de la 1^{ère} dose,
- La voie IV directe peut être utilisée comme méthode d'administration alternative, si le volume de Kymriah® à administrer est ≤ 20 mL,
- Tests sérologiques : Il n'existe aucune expérience de fabrication de Kymriah® pour des patients testés positifs au VIH, VHB, VHC → dépistage avant le prélèvement des cellules en vue de la fabrication. Une réactivation du VHB peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B et pourrait entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.
- Traçabilité : nom du médicament, numéro de lot et nom du patient à conserver durant 30 ans,
- Modification de la fréquence de certains effets indésirables suite à l'actualisation des données des 2 études pivots (CCTL019B2202 et CCTL019C2201).

03/2021 :

- **Réévaluation HAS-CT/**
 - LAL-B réfractaires, en rechute après greffe ou après la 2^{ème} rechute ou plus, chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans : **SMR important, ASMR III** (inchangés).
 - Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique : **SMR important, ASMR IV** (inchangés)

04/2021 : EMA - Mise à jour RCP /

- Intégration des données de l'étude multicentrique de phase II CCTL019B2205J (ENSIGN) chez les patients pédiatriques atteints d'une LAL à cellules B, réfractaire ou en rechute.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale :
TISAGENLECLEUCEL

Nom commercial :
KYMRIAH®
Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 20

Création : [Juillet 2018](#)
Révision : [Avril 2024](#)

- Mise à jour des données des études B2202 (ELIANA) dans la LAL et étude C2201 (JULIET) dans le LDGCB.

05/2021 : JO / arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à **certains établissements de santé** en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. Cet arrêté abroge l'arrêté du 28 mars 2019.

06/2021 : ANSM / octroi ATUc d'extension d'indication (ATUc EIT) dans le traitement du **lymphome folliculaire** (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus.

07/2021 : EMA - Mise à jour RCP / mise à jour des données de l'étude C2201 (JULIET) dans le LDGCB.

09/2021 : Revue Cochrane sur l'utilisation des CAR T-cell dans la prise en charge du LBDGC réfractaire ou en rechute.

10/2021 : JO du 21/10/21 / Prise en charge ATUc dans le LF.

12/2021 : Publication ATIH : Notice technique n° ATIH-693-16-2021 du 21 décembre 2021 / informations concernant les modalités de financement des CAR-T.

04/2022 : EMA/ Extension d'AMM dans le LF chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus (indication faisant l'objet d'une ATUc EIT).

06/2022 : HAS/ Octroi AAP post-AMM dans le « traitement des patients adultes présentant un **LF** après au moins deux lignes de traitement et : qui présentent une maladie réfractaire ; ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ; ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une RCP » (indication ayant fait l'objet d'une ATUc EIT avec un libellé légèrement différent).

10/2022 : EMA - Mise à jour RCP / Intégration de données concernant la population pédiatrique.

11/2022 : Publication circulaire de la 2^{ème} campagne tarifaire et budgétaire (annexe VII p 2) / Le complément forfaitaire de 15 000 euros concerne toutes les spécialités à base de CAR-T dans les indications de leur AMM.

12/2022 : Avis HAS-CT dans le traitement des « patients adultes atteints de **lymphome folliculaire** en rechute ou réfractaire après la 2^{ème} ligne ou plus d'un traitement systémique » / **SMR important, ASMR V uniquement** dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de CSH. **SMR insuffisant** dans les autres indications AMM.

03/2023 : JO / Arrêté du 1^{er} mars 2023 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 / création d'un supplément tarifaire (dénommé CTC) pour les séjours en ES avec injection de CAR-T cells.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale :

TISAGENLECLEUCEL

Nom commercial :

KYMRIAH®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 20

Création : [Juillet 2018](#)
Révision : [Avril 2024](#)

05/2023 :

- Notice technique n° ATIH-270-04-2023 du 31 mai 2023 : le supplément tarifaire « CTC » créé est alloué aux séjours au cours desquels une administration de CAR-T Cells est réalisée (séjours au sein desquels est codé l'acte CCAM FGLF671=administration d'un médicament de thérapie génique autologue par voie veineuse) et ceci uniquement pour les établissements bénéficiant d'une habilitation au titre de l'arrêté du 19 mai 2021. Ce supplément est facturé en sus du GHS et il est cumulable avec les autres suppléments au séjour (réanimation, réanimation pédiatrique, soins intensifs ou soins continus). Contrairement au complément forfaitaire de 15000 euros qui était versé depuis la campagne de 2019 deux fois par an en AC par circulaire budgétaire, le supplément CTC sera quant à lui versé au fil de l'eau.
- EMA - Mise à jour RCP / Mise à jour de différents paragraphes du RCP (composition, préparation, administration, mise en garde, surdosage...) pour intégrer notamment :
 - excipients à effet notoires (dextran et DMSO) et risque d'hypersensibilité
 - risque de transmission d'agent infectieux.
 - risque d'altération de la conscience ou de la coordination → les patients doivent d'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah®.

07/2023 : HAS/ Renouvellement AAP dans le « traitement des patients adultes présentant un **LF** après au moins deux lignes de traitement et : qui présentent une maladie réfractaire ; ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ; ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une RCP » pour une durée de 12 mois.

09/2023 : JO /

- Agrément aux collectivités et inscription liste en sus dans le « traitement des patients adultes présentant un **lymphome folliculaire (LF)** après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie **réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois** qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en **rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** » mettant fin à l'AAP.
- **Baisse de prix (-15%)** à compter du 18/09/23 (JO du 14/09/23 + JO rectificatif du 17/09/23) : 303 917 € → 257 037 € TTC.

12/2023 : JO - arrêté du 30/12/23 / Prolongation de 6 mois, des critères actuellement en vigueur pour qu'un établissement de santé puisse réaliser des traitements par cellules CAR-T.

03/2024 : EMA - Mise à jour RCP / Mise à jour des données de l'étude B2202 dans la LAL et de l'étude C2201 dans le LDGCB.