

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 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'observations écrites examinées le 5 décembre 2018.****axicabtagene ciloleucel*****YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**
Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3)

Laboratoire GILEAD

Code ATC	CODE (libellé non encore attribué)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. »

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

SMR	important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme, <p>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.</p>
ISP	YESCARTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>YESCARTA est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif 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 YESCARTA doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que YESCARTA est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-1.</p> <p>Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (plus de 95% 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>YESCARTA 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>► Demandes de données</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"> 1. <u>à être destinataire des données</u> : <ul style="list-style-type: none"> - de suivi de l'étude ZUMA-1, - de l'ATU, 2. <u>la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T</u> : <p>Le recueil de données devra concerner tous les patients <u>éligibles</u> au</p>

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),

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 YESCARTA 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 YESCARTA.

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

L'utilisation de YESCARTA 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) : 23/08/18 (après avis positif du CHMP le 28/06/18)</p> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> :</p> <p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) basée sur un <u>registre</u> (EBMT) afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris à long terme, chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel (Rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>Désignation de médicament orphelin</u> dans :</p> <ul style="list-style-type: none">- le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) : 16/12/2014 ;- le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) : 09/10/2015. <p><u>Désignation de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP)</u> : 29/06/2015</p> <p><u>ATU de cohorte</u> autorisée le 17/07/18 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement ».</p> <p>A la date de soumission du dossier, trois patients avaient été inclus et aucun rapport n'était disponible.</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement YESCARTA doit être administré dans un établissement de santé qualifié Un arrêté ministériel puis un décret sont attendus pour préciser les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par cellules CAR T en onco-hématologie en France</p>
Classification ATC	Non encore attribué

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Ce médicament a obtenu une AMM centralisée le 23/08/18 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ».

Cette spécialité a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte autorisée le 17/07/18 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement ».

Un autre médicament constitué de cellules CAR T anti-CD19 autologues, KYMRIAH (tisagenlecleucel), a également obtenu une AMM dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. Son évaluation est réalisée par la Commission de la Transparence en parallèle de celle de YESCARTA.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est une thérapie génique constituée de cellules T autologues, génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 (cellules cancéreuses et lymphocytes B normaux), les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19.

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. »

04 POSOLOGIE

«YESCARTA doit être administré dans un établissement de santé qualifié.

Le traitement par YESCARTA doit être instauré sous la responsabilité et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par YESCARTA. Au minimum quatre doses de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion¹.

Posologie

YESCARTA est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4).

Une dose unique de YESCARTA contient 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg) dans une poche de perfusion contenant environ 68 ml de dispersion. La disponibilité de YESCARTA doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

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

- Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse doit être administrée les 5^{ème}, 4^{ème} et 3^{ème} jours avant la perfusion de YESCARTA.

Prémédication

- L'administration de 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion de YESCARTA est recommandée.
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée car elle pourrait altérer l'activité de YESCARTA.

Surveillance

- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter de potentiels signes et symptômes de syndrome de relargage cytokinique, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'effets neurologiques.
- A l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients auront pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après 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 cas²).

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 LNH².

► **Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB)** sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%²) et représentent environ 30-40% des LNH (tous types confondus)². 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 LDGCB auquel il est, de ce fait, assimilé.

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2012³ à plus de 4 000 nouveaux cas⁴, 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.

► **Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)** peut être défini comme une entité clinique survenant dans le médiastin antérieur à partir des cellules B de la zone médullaire thymique (avec ou sans autres localisations) et histologiquement similaire au LDGCB. Il

² Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

³ 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

⁴ les LDGCB correspondant à la transformation du lymphome indolent ne sont pas considérés comme des cas incidents mais comme des transformations de lymphomes indolents

s'agit d'une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B⁵ et 6% des LDGCB⁶) qui a été reconnue comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immuno-histochimique. Le LMPGCB est retrouvé de manière plus fréquente chez la femme, et affecte surtout les jeunes adultes (âge médian de 35 ans).

▀ Ces lymphomes agressifs (LDGCB et LMPGCB) 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. 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^{7,8} proposées pour le traitement des LDGCB et LMPGCB 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 rémission⁷. Le traitement de première ligne est plus controversé pour le LMPGCB que pour les autres sous-types de LNH.

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-DHAP⁹, R-ICE¹⁰ ou R-GDP¹¹ 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

⁵ Coso D, Rey J, Bouabdallah R. Lymphomes primitifs du médiastin: aspects cliniques. Rev Pneumol Clin 2010 ; 66(1):32-5

⁶ EPAR YESCARTA page 13/127

⁷ 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

⁸ NCCN Guidelines Version 2018 Diffuse Large B-Cell Lymphoma

⁹ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹⁰ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹¹ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

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 selon la situation clinique :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe¹² 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 ;
- 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^{ème} ligne et plus, le besoin médical dans le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B est considéré comme mal couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Au regard de l'AMM de YESCARTA 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^{ème} ligne et au-delà dans le LDGCB et LMPGCB. 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 ci-dessous)
- un traitement palliatif chez les sujets ayant, notamment, des comorbidités importantes ;
- KYMRIAH (tisagenlecleucel) cf. Tableau ci-dessous :

¹² 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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
PIXUVRI (pixantrone) Servier	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. » <i>AMM conditionnelle depuis le 10/05/2012</i>	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 (ASMR V) dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, en 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne.	oui
KYMRIAH (Tisagenlecleucel) Novartis	oui	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. <i>AMM du 23/08/18</i>			<i>Evaluation en cours</i>	

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en consolidation de la chimiothérapie, est proposée⁷ 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 YESCARTA dans le traitement du DLBCL ou du LMPGCB sont l'allogreffe en consolidation de la chimiothérapie, diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé et les soins palliatifs.

KYMRIAH 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

YESCARTA dispose d'une AMM aux USA depuis le 18/10/2017 dans une indication en 3^{ème} ligne et plus mais sans restriction d'emblée à certaines entités du lymphome avec le libellé suivant :

« YESCARTA is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or

more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.

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

► Prise en charge à l'étranger

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Italie		
Belgique		
Suède		
Finlande		
Danemark		
Norvège		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les données d'une étude (ZUMA-1) de phase I/II non comparative. Seules les données issues de la phase II sont décrites ci-dessous¹³ ;
- les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ZUMA-1 et les données historiques de l'étude SCHOLAR-1 qui regroupe les données de réponse et de survie issues de 2 études et 2 cohortes.

08.1 Efficacité

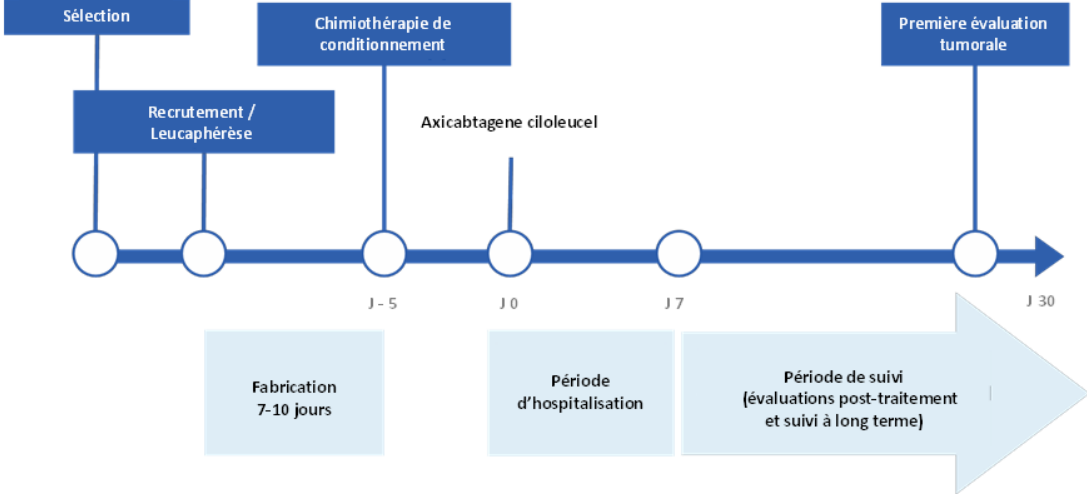
8.1.1 Etude de phase II non comparative : ZUMA-1

KTE-C19-101 ou ZUMA-1¹³

Schéma	Etude de phase I/II multicentrique, non comparative,
Objectif principal	<p>L'objectif principal de la phase II de l'étude ZUMA-1 était d'évaluer l'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en termes de taux de réponse objective chez des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif « réfractaire¹⁴ » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB), - Lymphome Médiastinal Primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et - Lymphome Folliculaire Transformé (TFL). <p>L'étude ZUMA-1 a été démarrée sous la classification OMS 2008 des lymphomes à cellules B. Depuis 2016, la classification OMS a été modifiée et plusieurs sous-types sont aujourd'hui répertoriés alors qu'ils n'étaient pas encore considérés comme des entités distinctes.</p>

¹³ Neelapu SS *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44

¹⁴ Cf. critères d'inclusion

Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires de la phase II incluait la tolérance et des critères d'efficacité additionnels.
Déroulement de l'étude	<p>Sur 124 patients sélectionnés, 111 patients ont été inclus dans 24 centres, dont 23 aux Etats-Unis et 1 en Israël.</p> <p>L'étude a commencé le 21 avril 2015 (premier patient inclus).</p> <p>L'analyse principale a eu lieu après un <u>suivi médian de 8,7 mois</u> (cut-off au 27 janvier 2017).</p> <p>Une deuxième analyse a été réalisée, avec un suivi médian de 15,1 mois (cut-off du 11 août 2017).</p>
Méthode	<p>La phase I de ZUMA-1 est terminée, tandis que la phase II est actuellement en cours (les patients sont suivis à long terme afin d'évaluer les données de survie).</p> <p style="text-align: center;">Figure 1: schéma de l'étude ZUMA-1</p>  <p>Au cours de la phase II, les patients ont été répartis en plusieurs cohortes, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 1 : patients ayant un LDGCB « réfractaire » (cf définition ci-dessous) • Cohorte 2 : patients ayant un LMPGCB ou un TFL réfractaire • Cohorte 3 en cours (suite à un amendement en date du 12/08/16) : patients ayant un LDGCB, réfractaire ou en rechute, après deux lignes de traitement systémique. L'objectif de cette cohorte est d'étudier l'impact d'un traitement <u>préventif</u> par tocilizumab et levetiracetam sur la survenue d'événements indésirables (en particulier syndrome de relargage des cytokines et événements neurologiques) et d'évaluer l'évolution du score EQ-5D entre la valeur initiale et le 6^{ème} mois.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus ayant un DLBCL (cohorte 1), LMPGCB ou TFL (cohorte 2), histologiquement confirmé selon la classification OMS de 2008 - Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 - Maladie réfractaire à la chimiothérapie, définie comme : <ul style="list-style-type: none"> - <u>absence de réponse au traitement de 1^{ère} ligne (réfractaire primaire)</u>, définie par la progression de la maladie (PD : <i>Progression Disease</i>) comme meilleure réponse au traitement de 1^{ère} ligne ou par la stabilité de la maladie (SD : <i>Stable Disease</i>) comme meilleure réponse après 4 cycles de traitement de 1^{ère} ligne (ex : R-CHOP), avec une durée de la stabilité de la maladie n'excédant pas 6 mois depuis la dernière dose. Les patients intolérants au traitement de 1^{ère} ligne étaient exclus. ou - <u>absence de réponse au traitement de seconde ligne ou plus</u>, définie par la PD comme meilleure réponse au traitement le plus récent ou par la SD comme meilleure réponse après au moins 2 cycles de traitement antérieur, avec une durée de la SD n'excédant pas 6 mois depuis la dernière dose ou - <u>réfractaire après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT)</u>, défini par une progression de la maladie ou une rechute ≤ 12 mois après ASCT (avec biopsie prouvant la récurrence), ou lorsqu'un traitement de sauvetage a été administré après ASCT par l'absence de réponse ou par une rechute après la dernière ligne de traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 et par chimiothérapie à base d'anthracycline - Maladie mesurable selon le critère de réponse révisé de l'IWG (<i>International Working Group</i>) pour le lymphome malin³² (critère IWG 2007) - Absence de lymphome au niveau du système nerveux central - Fonctions hématologique, rénale, hépatique et pulmonaire adéquates
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Antécédent de traitement ciblant l'antigène CD19 (à l'exception des patients ayant reçu YESCARTA dans le cadre de cette étude et éligibles à un retraitement) - Antécédent de CAR thérapie ou autre thérapie modifiant génétiquement les lymphocytes T - Présence d'infection fongique, bactérienne ou virale, ou autre infection non contrôlée ou requérant des antibiotiques par voie intraveineuse - Antécédent de trouble du système nerveux central (ex : trouble convulsif, ischémie ou hémorragie cérébrale, démence, atteinte cérébelleuse, etc.), de maladie auto-immune touchant le système nerveux central
Produit étudié et traitements associés et suivi	<p>Après réalisation d'une leucaphérèse nécessaire à la fabrication de YESCARTA, les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement de 3 jours [par cyclophosphamide (500 mg/m² IV) et fludarabine (30 mg/m² IV)] à J-5, J-4 et J-3 précédant l'administration de YESCARTA à J0.</p> <p>YESCARTA est un médicament de thérapie innovante autologue destiné à un patient identifié qui était administré, en une perfusion unique à la dose cible de 2 x 10⁶ cellules CAR T anti CD19 par kg de poids du receveur. La dose minimum à administrer était de 1 x 10⁶ cellules CAR T anti CD19/kg. Pour les patients de plus de 100 kg, la dose maximum était de 2 x 10⁸ cellules CAR T anti CD19. Le médicament a été fabriqué sur un site de production aux Etats-Unis.</p> <p>Une hydratation et du MESNA étaient utilisés en prophylaxie pendant la chimiothérapie, paracétamol par voie orale et diphenhydramine en intraveineux étaient utilisés en prophylaxie avant l'administration de YESCARTA.</p> <p>Pour assurer une surveillance des événements indésirables, tous les patients étaient hospitalisés pendant un minimum de 7 jours après l'administration de YESCARTA. Des consultations à l'hôpital étaient ensuite programmées après 2 semaines, 4 semaines, 2 mois et 3 mois pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Les consultations suivantes étaient prévues tous les 3 mois jusqu'au 18^{ème} mois, tous les 6 mois entre la deuxième et la cinquième année de suivi, puis annuellement (maximum 15 ans).</p> <p>Un examen radiologique pour évaluer la réponse au traitement par PET-scanner était prévu à 4 semaines puis, à 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 24 mois.</p> <p><u>Retraitement</u></p> <p>Les patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète avaient la possibilité de recevoir un deuxième cycle de chimiothérapie et une deuxième administration de YESCARTA, si une progression de la maladie était observée à partir du 3^{ème} mois suivant la première administration (à condition que la rechute n'ait pas mis en évidence une expression négative de CD19). Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse des critères d'efficacité primaire et secondaires.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur, définie comme une réponse complète (CR) ou partielle (PR), selon les critères de réponse de l'IWG 2007.</p> <p>Lors de l'analyse principale, les patients n'ayant pas satisfait à tous les critères d'une réponse objective ont été considérés comme non répondeurs. L'analyse principale de l'ORR sur la population mITT prenait en compte les réponses obtenues après administration de YESCARTA, avant administration d'une autre thérapie (telle qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou un retraitement par YESCARTA).</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>La durée de réponse</u> : intervalle de temps entre la première réponse objective et la première progression de la maladie, ou la date du décès du patient lié à une rechute de la maladie, ou à la survenue d'une toxicité liée au traitement. Elle a été mesurée uniquement chez les patients répondeurs lors de la date du cut-off de l'analyse principale. Enfin, elle a été évaluée par l'investigateur, selon les critères de réponse de l'IWG 2007. - <u>La meilleure réponse</u> : définie comme la meilleure réponse sur la base des critères de réponse (réponse complète, réponse partielle, stabilité de la maladie, progression de la maladie) à chaque visite et évaluée par l'investigateur ou par un membre d'un comité d'évaluation

	<p>indépendant, selon les critères IWG 2007.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Survie sans progression</u> : intervalle de temps entre l'injection de YESCARTA et la date de la progression de la maladie ou la date de décès (toutes causes confondues). Les données des patients n'ayant pas satisfait aux critères de progression de la maladie au moment du cut-off de l'analyse principale, ont été censurées à la date de la dernière consultation de suivi. La PFS a été évaluée par l'investigateur selon les critères de réponse de l'IWG 2007. - <u>Survie globale</u> : intervalle de temps entre l'injection de YESCARTA et la date de décès du patient, toutes causes confondues. Les données des patients vivants ont été censurées au moment du cut-off de l'analyse principale. <p>Le pourcentage de réponse objective, la survie sans progression et la durée de réponse ont été évalués par les centres de contrôle indépendants, selon les critères de réponse de l'IWG 2007. L'évaluation de la qualité de vie n'était pas prévue dans les cohortes 1 et 2.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'inclusion d'environ 72 patients dans la cohorte 1 (DLBCL « réfractaire ») et d'au moins 20 patients dans la cohorte 2 (LMPGCB ou un TFL « réfractaire ») a été planifiée, afin de pouvoir analyser le taux de réponse objective par rapport à un taux contrôle avec une puissance suffisante (90% avec un risque alpha unilatéral de 2,5%).</p> <p>Cette puissance permet de distinguer un traitement actif entraînant un réel taux de réponse de 40%, par rapport à un traitement entraînant un taux de réponse de 20% ou moins. Le risque alpha a été divisé entre les deux cohortes en utilisant la méthodologie suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le pourcentage de réponse objective dans la cohorte 1 (DLBCL « réfractaire ») a été calculé avec un risque alpha unilatéral de 0,022 - le pourcentage de réponse objective dans les cohortes 1+2 a été calculé avec un risque alpha unilatéral de 0,0075
<p>Analyse statistique</p>	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population totale d'analyse</u> : tous les patients inclus dans l'étude - <u>Population ITT modifiée (mITT)</u> : tous les patients ayant reçu au moins $1,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité de la phase 2. - <u>Population mITT retraitée</u> : tous les patients ayant été retraités par YESCARTA avec une dose minimum de $1,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg <p>Dans cette phase II, 2 analyses intermédiaires étaient prévues : après le traitement par YESCARTA de 20 puis 50 patients dans la cohorte 1, à 3 mois de suivi.</p> <p>Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par YESCARTA et son administration effective¹⁵, il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population totale d'analyse (N=111 patients ayant eu une leucaphérèse) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT) qui s'apparente à une population par protocole dans le contexte d'une administration unique.</p> <p><u>Pour l'analyse principale prédéfinie</u> du critère de jugement principal, un test inférentiel de l'ORR par rapport à un taux de contrôle de 20% a été réalisé sur les 72 premiers patients de la cohorte 1 et sur les 20 patients de la cohorte 2 qui étaient évaluables à 6 mois (soit 92 patients). L'ORR devait être significativement supérieur au taux pré-spécifié de 20% retenu à partir de données historiques de patients réfractaires atteints d'un DLBCL, définis comme des patients n'ayant pas répondu ou en rechute dans les 12 mois suivant une ASCT. Dans la littérature, ce taux varie entre 0 et 23%^{16,17,18,19,20,21,22,23}.</p>

¹⁵ du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection)

¹⁶ Philip T *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1540-45

¹⁷ Moskowitz CH *et al.* Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 : 3776-85

¹⁸ Josting, A *et al.* Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18 : 332-39.

¹⁹ Ardesna KM *et al.* Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br J Haematol* 2005; 130 : 363-72

²⁰ Seshadri T *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

La comparaison de l'ORR observé dans l'étude avec le taux pré-spécifié a été réalisée selon un test unilatéral binomial.

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_{95%} ND dans les études d'extensions CORAL I et II, 26% dans l'étude SCHOLAR-1 ou 30% dans l'étude PIX301 (pixantrone).

Résultats

Effectifs des populations d'analyse (cf. Tableau 1)

A la date de l'analyse principale (27/01/2017), avec un suivi médian de 8,7 mois, sur les 124 patients sélectionnés, 111 patients ont été inclus parmi lesquels :

- 111 ont eu une leucaphérèse (81 patients dans la cohorte 1 et 30 dans la cohorte 2) correspondant à la population en intention de traiter (ITT) ;
- 103/111 (93%) ont reçu la chimiothérapie lymphodéplétive ; huit patients n'avaient donc pas reçu la chimiothérapie lymphodéplétive pour les raisons suivantes :
 - 2 sont décédés avant de recevoir le traitement, suite à la progression de la maladie ;
 - 4 ont présenté des événements indésirables empêchant la mise en place du traitement ;
 - 2 avaient une maladie non mesurable à l'examen radiologique, avant le traitement.
- 101/111 (91%) ont reçu l'administration de YESCARTA (77 patients dans la cohorte 1 et 24 dans la cohorte 2). Deux patients ont reçu la chimiothérapie lymphodéplétive mais n'ont pas été traités par YESCARTA en raison :
 - d'événements indésirables empêchant la mise en place du traitement et
 - d'un décès dû à un syndrome de lyse tumorale.
- 9 (8%) ont été retraités par YESCARTA²⁴.

Un patient n'a pas pu être traité par YESCARTA en raison d'un problème de fabrication.

Tableau 1 : Populations d'analyse

n(%)	Cohorte 1 (N = 81)	Cohorte 2 (N = 30)	Total (N = 111)
Population totale d'analyse (ITT) : ensemble des patients ayant eu la leucaphérèse	81 (100)	30 (100)	111 (100)
Population ITT modifiée (mITT) : ensemble des patients ayant été traités par YESCARTA	77 (95)	24 (80)	101 (91)
Population mITT retraitée : ensemble des patients ayant reçu une 2 ^{ème} administration de YESCARTA	8 (10)	1 (3)	9 (8)

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

Le délai médian entre la leucaphérèse et la réception de YESCARTA sur le site de l'étude pour 110 patients a été de 17 jours²⁵ (de 14 à 51 jours). Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion a été de 23 jours (de 15 à 72 jours) pour les 101 patients traités.

²¹ Hitz F et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. *Ann Hematol* 2015; 94 : 1839-43

²² Telio D et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma: outcomes and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 : 836-841

²³ Matasar MJ et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. *Blood* 2013 ; 122 : 499-506

²⁴ Parmi les 9 patients, 4 ont été retraités à partir d'une deuxième poche issues du premier lot.

²⁵ Le laboratoire indique que ce délai sera approximativement augmenté d'environ 8 jours pour les sites en Europe, principalement dû au transport des poches, au contrôle et libération du produit final pour sa délivrance par une personne qualifiée.

La dose médiane a été de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg (de $1,1$ à $2,2 \times 10^6$). En médiane, les patients ont été hospitalisés 15 jours (de 7 à 67 jours) pour l'administration de YESCARTA.

► Co-traitements

Les traitements du lymphome, tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie, les agents ciblés, l'irradiation et les corticostéroïdes à forte dose, autres que YESCARTA, et les autres traitements expérimentaux, étaient interdits, sauf pour le traitement de l'évolution de la maladie après la perfusion de YESCARTA.

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

L'âge médian des patients était de 58 ans avec près d'un quart des patients ayant de plus de 65 ans. La population était majoritairement masculine (67%) et d'origine caucasienne (89%). Parmi les 101 patients ayant reçu l'administration de YESCARTA, 76% étaient atteints d'un LDGCB, 8% d'un LMPGCB et 16% d'un TFL, selon les critères de l'investigateur. Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 42% et ECOG 1 : 58%). Quarante-huit patients (48%) avaient un score IPI de 3 ou 4, et 86 patients (85%) avaient une maladie de stade III ou IV.

Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs (allant de 1 à 10 lignes). La totalité des patients avait reçu un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 et par anthracycline (en première ligne), 88% avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 25% avaient bénéficié d'une autogreffe. Les 101 patients traités par YESCARTA étaient tous considérés comme « réfractaires » selon la définition du protocole :

- 2 patients n'avaient reçu qu'une ligne de traitement y avaient été réfractaires (réfractaire primaire),
- 78 patients (77%) étaient réfractaires à une seconde ligne de traitement ou plus,
- 21 patients (21%) avaient rechuté dans les 12 mois suivant l'autogreffe.

Un quart des patients (26 patients, dont les 2 patients ayant une maladie réfractaire primaire) avaient un historique de maladie réfractaire dès la première ligne de traitement, et 53% des patients (54 patients) avaient une maladie réfractaire après 2 lignes de traitement et plus.

Le délai médian entre la dernière rechute ou progression et l'administration de YESCARTA permettant de refléter l'évolutivité de progression n'est pas disponible.

Tableau 2 : Principales caractéristiques (cohortes 1 et 2 confondues)

	Patients traités par YESCARTA N = 101
Âge (ans)	
Médiane	58
[min ; max]	[23 ; 76]
≥ 65 ans	24 (24%)
Sexe masculin	68 (67%)
Origine ethnique	
Caucasien	87 (86%)
Asiatique	3 (3%)
Afro-américain	4 (4%)
Statut ECOG	
ECOG 0	42 (42%)
ECOG 1	59 (58%)
Indice pronostique international (IPI) : 3 ou 4	46 (48%)
Maladie de stade III/IV	86 (85%)
Type de maladie - n (%)	
DLBCL	77 (76%)
PMBL	8 (8%)

TFL	16 (16%)
Traitements antérieurs	
Nombre médian de traitements précédents (min ; max)	3 (1 ; 10)
Nombre de chimiothérapies antérieures - n (%)	
1	2 (2%)
2	29 (29%)
3	30 (30%)
4	28 (28%)
5	6 (6%)
> 5	6 (6%)
Autogreffe antérieure - n (%)	
25 (25%)	
Statut réfractaire - n (%)	
Réfractaire à une seconde ligne ou plus	78 (77%)
Rechute dans les 12 mois après autogreffe	21%
Réponse à la dernière chimiothérapie (hors rechute après autogreffe) - n (%)	
Stabilité de la maladie	14 (14%)
Progression de la maladie	66 (65%)

► Résultats d'efficacité

L'analyse principale prévue au protocole (après que 92 patients ont été suivis au moins 6 mois) a été réalisée le 27/01/17, avec un suivi médian de 8,7 mois. A cette date, 111 patients ont eu une leucaphérèse et 101 patients ont effectivement été traités par YESCARTA.

Des données actualisées sont disponibles avec un suivi de plus de 12 mois (date d'analyse au 11/08/17 avec un suivi médian de 15,1 mois).

Il convient de souligner que dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par YESCARTA et son administration effective du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection), **la Commission considère qu'il est cliniquement pertinent de prendre en compte la population totale d'analyse (N=111 patients ayant eu une leucaphérèse) et pas uniquement la population effectivement traitée (mITT), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de YESCARTA.**

► Résultats sur le critère de jugement principal : pourcentage de réponse objective (selon l'investigateur)

L'analyse principale réalisée avec un suivi médian de 8,7 mois (toutes cohortes confondues) a montré chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) un pourcentage de réponse objective de 82% (83/101) IC_{95%} [73 ; 89] dont 54% de réponse complète et 28% une réponse partielle selon l'évaluation par l'investigateur. Selon l'évaluation par un comité indépendant, ce pourcentage a été de 71% (72/101) IC_{95%} [61 ; 80] avec 51% de réponses complètes et 20% de réponses partielles ;
- les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) un pourcentage de réponse objective de 77% (85/111) IC_{95%} [68 ; 84] dont 51% de réponses complètes et 25% de réponses partielles (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Résumé des résultats sur le pourcentage de réponse (analyse principale)

Analyse principale (suivi minimum de 6 mois)				
Suivi médian de 8,7 mois				
	Patients ayant eu la leucaphérèse N=111		Patients effectivement traités par YESCARTA N=101	
	Evaluation par :			
	l'investigateur	le comité indépendant	l'investigateur	le comité indépendant
Réponse objective (CR + PR)	77% (85/111) [68 ; 84]	NR	82% (83/101) [73 ; 89]	71% (72/101) [61 ; 80]
Réponse complète (CR)	51% (57/111)	NR	54% (55/101)	51% (52/101)
Réponse partielle (PR)	25% (28/111)	NR	28% (28/101)	20% (20/101)
Stabilité de la maladie	10% (11/111)	NR	11% (11/101)	17% (17/101)
Progression de la maladie	5% (5/111)	NR	5% (5/101)	7% (7/101)
Non évaluable	9% (10/111)	NR	2% (2/101)	5% (5/101)

NR = non renseigné

A la date du 11/08/17, le suivi médian des 101 patients traités était de 15,1 mois (10,1 à 20,4 mois) et 43 des 101 patients traités étaient décédés (43%).

L'analyse actualisée, avec un suivi médian de 15,1 mois, a montré chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) : un pourcentage de réponse objective de 83% (84/101) IC_{95%} [74 ; 90] dont 58% de réponse complète et 25% une réponse partielle selon l'évaluation par l'investigateur. Selon l'évaluation par un comité indépendant, ce pourcentage a été de 72% (73/101) IC_{95%} [62 ; 81] avec 51% de réponses complètes et 21% de réponses partielles ;
- les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) : un pourcentage de réponse objective de 77% (86/111) IC_{95%} [69 ; 85] dont 55% de réponses complètes et 23% de réponses partielles (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Résumé des résultats sur le pourcentage de réponse (analyse actualisée)

Analyse actualisée (suivi minimum de 12 mois)				
Suivi médian de 15,1 mois				
	Patients ayant eu la leucaphérèse N=111		Patients effectivement traités par YESCARTA N=101	
	Evaluation par			
	l'investigateur	le comité indépendant	l'investigateur	le comité indépendant
Réponse objective (CR + PR)	77% (86/111) [69 ; 85]	66% (73/111) [56 ; 75]	83% (84/101) [74 ; 90]	72% (73/101) [62 ; 81]
Réponse complète (CR)	55% (61/111)	47% (52/111)	58% (59/101)	51% (52/101)
Réponse partielle (PR)	23% (25/111)	19% (21/111)	25% (25/101)	21% (21/101)
Stabilité de la maladie	9% (10/111)	16% (18/111)	10% (10/101)	18% (18/101)
Progression de la maladie	5% (5/111)	6% (7/111)	5% (5/101)	7% (7/101)
Non évaluable	9% (10/111)	12% (13/111)	2% (2/101)	3% (3/101)

► Résultat sur les critères de jugement secondaires

Durée de réponse

Avec un suivi médian de 8,7 mois :

Le délai médian jusqu'à obtention d'une réponse au traitement par YESCARTA a été de 1 mois. Chez les 83 patients ayant obtenu une réponse, la durée médiane de réponse a été de 8,1 mois IC_{95%} [3,3 ; NA] selon l'évaluation par l'investigateur. Chez les 55 patients ayant obtenu une réponse complète, la durée médiane de réponse n'était pas atteinte IC_{95%} [8,1 ; NA].

Avec un suivi médian de 15,1 mois :

Chez les 84 patients ayant obtenu une réponse, le délai médian jusqu'à obtention d'une réponse a été d'un mois et la durée médiane de réponse a été de 11,1 mois IC_{95%} [3,9 ; NA] selon l'évaluation par l'investigateur et de 14 mois IC_{95%} [8,3 ; NA] selon l'évaluation centralisée.

Survie sans progression

Lors de l'analyse réalisée avec un suivi médian de 8,7 mois, la médiane de survie sans progression a été chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) : de 5,9 mois IC_{95%} [3,4 ; 9,8]. Le pourcentage de survie sans progression estimé, à partir de la courbe de Kaplan Meier, a été à 6 mois de 49%, à 9 mois de 43,3% et à 12 mois de 34,7% ;
- les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) : de 6,3 mois IC_{95%} [4,0 ; 12,7]. L'estimation de Kaplan Meier a montré des pourcentages de survie sans progression estimés à 52,2% à 6 mois, à 43,8% à 9 mois et à 42% à 12 mois.

Lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 15,1 mois, la médiane de survie sans progression a été chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) : de 5,9 mois IC_{95%} [3,3 ; NA] selon l'évaluation par l'investigateur et 9,1 mois IC_{95%} [5,8 ; 12,5] selon l'évaluation centralisée ;
- les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) : de 6,3 mois IC_{95%} [4,0 ; 12,7] selon l'évaluation de l'investigateur et 9,5 mois IC_{95%} [6,1 ; 12,9] selon l'évaluation centralisée.

Survie globale

Au moment de l'analyse de la survie globale, 30 patients sur 101 traités (30%) étaient décédés.

Lors de l'analyse réalisée avec un suivi médian de 8,7 mois, la médiane de survie globale chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) n'était pas atteinte. Les données de 70% des patients (71/101) étaient censurées pour cette analyse. La courbe de Kaplan Meier montre que le taux de survie globale estimé à 6 mois, 9 mois et 12 mois était respectivement de 79,8%, 68,4% et 54,5% ;
- les 111 patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) n'était pas disponible.

Avec un suivi médian de 15,1 mois, la médiane de survie globale chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) n'était pas atteinte IC_{95%} [12,8 ; NA]. La courbe de Kaplan Meier montre un pourcentage de survie globale estimé à 6 mois à 79,2%, à 9 mois à 69,3%, à 12 mois de 60,4% et à 18 mois de 52,2% ;
- les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) a été de 17,4 mois IC_{95%} [11,6 ; NA]. La courbe de Kaplan Meier montre un pourcentage de survie globale estimé à 6 mois à 81,1%, à 9 mois à 69,4%, à 12 mois de 59,3% et à 18 mois de 48,8%.

Des données actualisées sont attendues au 4^{ème} trimestre 2018 (EPAR page 86/127). La durabilité des réponses et des données actualisées de survie à 24 mois seront fournies. Le laboratoire a transmis une synthèse (sans fournir l'addendum au CSR). Dans l'attente du dépôt des données qui permettront une analyse détaillée, ces données ne sont pas décrites dans le présent avis.

Traitements ultérieurs

Lors de l'analyse réalisée avec un suivi médian de 8,7 mois, trois patients ont eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétique après avoir répondu au traitement par YESCARTA.

Par ailleurs, parmi les 9 patients retraités par YESCARTA, 3 ont bénéficié par la suite d'une allogreffe et un d'une autogreffe.

8.1.2 Comparaisons indirectes

En l'absence de donnée clinique comparative disponible dans le développement clinique de YESCARTA, une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude de phase II ZUMA-1 (avec un suivi médian de 15,1 mois) et une analyse rétrospective des données historiques groupées de patients atteints de LNH (DLBCL, LMPGCB ou TFL) réfractaire agressif, l'étude SCHOLAR-1²⁶ avec un suivi médian de 4 ans (allant de 1,5 mois à 14 ans selon les sources de données)²⁷.

SCHOLAR-1 est une analyse rétrospective regroupant 4 sources de données provenant de :

- deux études randomisées de phase III :
 - l'étude LY.12 du Canadian Cancer Trials Group²⁸ et
 - l'étude CORAL du LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization)
- deux bases de données institutionnelles :
 - une cohorte observationnelle du MDACC (MD Anderson Cancer Center)
 - une cohorte observationnelle de la IA/MC (Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence).

Dans SCHOLAR-1 (N=636), tous les patients étaient réfractaires : réfractaires primaires, réfractaires à une seconde ligne de traitement ou en rechute précoce après la greffe (< 12 mois). Plus d'un quart des patients de SCHOLAR-1 correspondent à des patients de 2^{ème} ligne (28% de réfractaires primaires) et 13 présentaient un lymphome B primitif du médiastin parmi les 513 patients évaluables pour la survie. Aucune information n'est disponible sur la nature des traitements de rattrapage dans SCHOLAR-1.

Les patients de l'étude ZUMA-1 étaient plus âgés (58 ans en médiane) que ceux de l'étude SCHOLAR-1 (55 ans). On note toutefois qu'une étude parmi celles prises en compte dans SCHOLAR restreignait l'inclusion aux patients âgés de moins de 65 ans (CORAL).

Dans l'étude ZUMA-1, une plus grande proportion de patients étaient réfractaires à une 2^{ème} ligne ou plus, avaient une maladie à un stade très avancé, de patients ayant des scores IPI élevés ;

Dans SCHOLAR-1, plus de patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques par rapport aux patients inclus dans ZUMA-1 ;

Dans SCHOLAR-1, contrairement à ZUMA-1, les patients ayant un score ECOG de 2-4 pouvaient être inclus ; 73% (464/636) des patients de SCHOLAR-1 avaient un score ECOG de 0-1 ; on note également que le statut ECOG était non renseigné pour 85 patients parmi les 636 de l'étude SCHOLAR-1 et ces patients seraient donc exclus du jeu de données pour construire le score de propension.

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

²⁶ Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130, 1800-08

²⁷ SCHOLAR-1 Technical Report Addendum, 09/02/2018

²⁸ 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

Un argumentaire justifiant le choix des facteurs pronostiques considérés n'est pas disponible.

Dans cette étude, le pourcentage de réponse objective a été de 26% IC_{95%} [21 ; 31] dont un pourcentage de réponse complète de 7% IC_{95%} [3 ; 15]. La médiane de survie globale a été de 6,3 mois.

Deux méthodes ont été utilisées pour réaliser la comparaison indirecte :

- une comparaison formalisée avec ajustement sur uniquement deux covariables (caractère réfractaire à la ligne précédente et réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques à tout moment après que la maladie a été qualifiée de réfractaire) et
- une comparaison par scores de propension avec 6 covariables considérées : l'âge, le sexe, les traitements antérieurs, le caractère réfractaire, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement pour la maladie réfractaire et le statut ECOG.

Seule la deuxième méthode sera décrite et discutée, étant donnée l'absence de robustesse de la première.

Le nombre de patients de l'étude ZUMA-1 (parmi les 101 traités) et de SCHOLAR (parmi les 412 évaluables pour la survie sur les 603 évaluables pour la survie) appariés n'est pas renseigné.

Tableau 5 : Effectifs des patients pris en compte pour l'analyse par scores de propension en fonction des principales caractéristiques démographiques et cliniques entre ZUMA-1 et SCHOLAR-1

Caractéristiques	ZUMA-1	SCHOLAR-1
	N = 101	Analyse par score de propension N = 535
Sexe masculin, %	67	64
Age ≥ 65 ans, %	24	15
Score ECOG, %		N = 282
0-1	100	100
2-4	0	0
Stade de la maladie III-IV, %		N = 278
	85	72
Score IPI ≥ 3, %		N = 272
	48	35
≥ 3 lignes de traitement, %		N = 535
	69	21
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après une maladie réfractaire, %	11	30

La comparaison indirecte par scores de propension montre un HR = 0,28 IC_{95%} [0,15 ; 0,40] pour la survie globale.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude de phase II ZUMA-1

Les données de tolérance portent sur 101 patients traités par YESCARTA après un suivi médian de 8,7 mois.

Les fréquences des événements indésirables par phase de traitement sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Résumé du profil de tolérance par phase de traitement

El reliés aux différentes phases de traitement	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
El reliés à la leucaphérèse, n (%)	8 (7)	9 (8)	7 (6)	2 (2)	0	26 (23)
El reliés à la chimiothérapie de conditionnement, n (%)	1 (1)	10 (10)	25 (25)	61 (60)	0	97 (96)
El reliés à YESCARTA, n (%)	5 (5)	31 (31)	47 (47)	15 (15)	2 (2)	100 (99)

Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 95% (96/101) des patients (cf. Tableau). Parmi ces patients, 30 ont présenté au moins un EI de grades ≥ 3 au-delà de 30 jours après administration de YESCARTA. Chez 5 de ces patients, 3 ont présenté des cytopénies de grade 4, un a présenté une infection de grade 4 et un a présenté un syndrome myélodysplasique de grade 4.

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables

Evénements indésirables n (%)	Cohorte 1 (N=77)	Cohorte 2 (N=24)	Total (N=101)
Tout EI	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Grades ≥ 3	75 (97)	21 (88)	96 (95)
Tout EIG	41 (53)	11 (46)	52 (51)
Grades ≥ 3	33 (43)	10 (42)	43 (43)
Tout syndrome de relargage de cytokine	73 (95)	21 (88)	94 (93)
Grades ≥ 3	11 (14)	2 (8)	13 (13)
Tout EI neurologique	50 (65)	15 (63)	65 (64)
Grades ≥ 3	20 (26)	8 (33)	28 (28)
Tout EIG neurologique	19 (25)	6 (25)	25 (25)
Grades ≥ 3	16 (21)	5 (21)	21 (21)
Tout EI conduisant à un décès (sauf progression de la maladie)	1 (1)	2 (8)	3 (3)

Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 51%. Les EIG survenus chez au moins 5 patients ont été : encéphalopathie (18/101, 18%), pyrexie (8/101, 8%), état confusionnel (6/101, 6%), neutropénie fébrile (5/101 patients, 5%) et infection pulmonaire (5/101, 5%).

Au cours de l'étude, au total 30 patients sont décédés, principalement lors de la progression de la maladie. Trois événements indésirables ont conduit à un décès au cours de l'étude ZUMA-1.

Tableau 8 : Synthèse des décès au cours de l'étude ZUMA-1

Décès n (%)		Cohorte 1 (N =77)	Cohorte 2 (N =24)	Total (N =101)
Nombre de patients décédés au cours de l'étude		27 (35)	3 (13)	30 (30)
Principale cause du décès	Evénement indésirable	1 (1)	2 (8)	3 (3)
	Progression de la maladie	24 (31)	1 (4)	25 (25)
	Autre cause	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Survenue du décès	≤ 30 jours après l'administration de YESCARTA	1 (1)	1 (4)	2 (2)
	> 30 jours et ≤ 3 mois (92 jours) après l'administration de YESCARTA	2 (3)	1 (4)	3 (3)
	> 3 mois (92 jours) après l'administration de YESCARTA	24 (31)	1 (4)	25 (25)

Parmi les 3 décès imputés à des événements indésirables, 2 étaient imputables au traitement par YESCARTA (un syndrome hémophagocytaire de grade 5, une lésion cérébrale anoxique de grade 5 faisant suite à un arrêt cardiaque dans le cadre d'un SRC) et le troisième décès imputé à un événement indésirable était une embolie pulmonaire à J15.

► Événements indésirables d'intérêt

Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Les symptômes permettant d'identifier un SRC incluaient fièvre, neutropénie fébrile, hypotension, syndrome de fuite vasculaire aiguë, créatinine élevée, insuffisance rénale, hypoxie et effusion pleurale.

Au total, 93% (94/101) des patients ont présenté un EI caractéristique d'un SRC avec 13% de grades ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital ou fatal). Les symptômes les plus fréquemment associés au SRC ont été : pyrexie (76%), hypotension (41%), hypoxie (22%), tachycardie (21%) et frissons (20%). Le délai médian de survenue d'un premier signe de SRC a été de deux jours (1 à 12 jours). Le délai médian de résolution a été de 8 jours et 98% (93/94) des patients ont eu une résolution de leurs symptômes. La proportion de patients admis en unité de soins intensifs n'est pas renseignée.

Pour rappel, la cohorte 3 de l'étude de phase II ZUMA-1 a pour objectif d'étudier l'impact d'un traitement préventif par tocilizumab et levetiracetam sur la survenue d'événements indésirables (en particulier syndrome de relargage des cytokines et événements neurologiques).

Événements neurologiques

Des effets indésirables neurologiques ont été rapportés chez 64% (65/101) des patients et dans près d'un tiers des cas (28%) les effets indésirables étaient de grades ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue a été de 5 jours (de 1 à 17 jours). Tous les événements neurologiques, quel que soit leur grade, ont été résolus sauf un cas de perte de mémoire de grade 1 qui était en cours lors de l'analyse principale. La durée médiane de disparition a été de 17 jours.

Cytopénies

Des neutropénies, des anémies et des thrombopénies ont été rapportées chez 90 des 101 patients (89%). Ces troubles ont été de grades ≥ 3 dans 77% des cas (grade 3 : 35%, grade 4 : 41% et de grade 5 : 1%). Des neutropénies, thrombopénies et anémies prolongées (toujours présentes 30 jours après la perfusion ou au-delà) de grade 4 sont survenues chez 32%, 22% et 18% des patients, respectivement. Une neutropénie fébrile (quel que soit le grade) a été observée chez un tiers des patients après la perfusion de YESCARTA.

Infections

Des infections sont survenues chez 38% des patients. Des infections de grades ≥ 3 sont survenues chez près d'un quart des patients (22%). Le principal site d'infection était l'appareil respiratoire. Les infections survenues chez $\geq 5\%$ des patients ont été des infections des voies urinaires (7 patients, 7%), infections pulmonaires (6 patients, 6%), infections à clostridium difficile (5 patients, 5%), herpès (5 patients, 5%), et pneumonie (5 patients, 5%). Des EI de grade 3 ont été observés chez 22 patients (22%), et 1 patient (1%) a rapporté un EI de grade 4.

Hypogammaglobulinémies

Une hypogammaglobulinémie est survenue chez 19% des patients (19/101). Parmi eux, 6 patients ont reçu des immunoglobulines pour traiter l'hypogammaglobulinémie pendant la période d'hospitalisation et un patient en a reçu après la période d'hospitalisation.

► Traitements concomitants

Les traitements concomitants ont inclus des corticostéroïdes pour 27 patients (27%), tocilizumab pour 43 patients (43%), des anti-hypotenseurs pour 17 patients (17%) et des immunoglobulines pour 6 patients (6%).

► Données actualisées avec une médiane de suivi de 15,1 mois (cf. Tableau 9)

Depuis l'analyse principale et avec un recul de 6,4 mois supplémentaires, aucun nouveau signal de tolérance de YESCARTA non connu n'a été rapporté. Aucun nouveau cas de SRC, d'événement neurologique ou de décès lié à un événement indésirable n'a été rapporté après l'analyse principale. En revanche, des événements indésirables graves ont été rapportés chez 10 patients supplémentaires (dont des infections chez 8 patients).

Tableau 9 : Actualisation des données de tolérance entre l'analyse principale (suivi médian de 8,7 mois) et l'analyse actualisée (suivi médian de 15,1 mois)

Evénements indésirables, n (%)	suivi médian 8,7 mois	suivi médian 15,1 mois
	N=101	N=101
Evénements indésirables de grades ≥ 3	96 (95)	98 (97)
Evénements indésirables graves	52 (51)	54 (53)
Syndromes de relargage cytokinique de grades ≥ 3	13 (13)	13 (13)
Evénements neurologiques de grades ≥ 3	28 (28)	28 (28)
Evénements indésirables de grade 5	3 (3)	3 (3)

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

Au total 43% des patients ont été traités par tocilizumab et 27% par des glucocorticoïdes dans le cadre d'un traitement pour le syndrome de relargage cytokinique et d'événements neurologiques. Un plan de réduction des risques a été mis en place concernant ces événements indésirables d'intérêt.

8.2.2 Comparaisons indirectes

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

8.2.3 Données issues du PGR [V1.4]

Risques importants identifiés	Evénements neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux Syndromes de relargage cytokinique Cytopénies incluant anémie aplasique Infections Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	Cancers secondaires Immunogénicité Formation d'un Rétrovirus Compétent pour la réplication (RCR) Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) Transmission d'agents infectieux à partir du produit Diminution de la viabilité du produit en cas de préparation inadéquate de la perfusion
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez des patients non-caucasiens Utilisation chez les patients présentant des troubles auto-immuns Tolérance à long terme

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 YESCARTA, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les hôpitaux et leurs

services associés qui dispensent YESCARTA sont spécifiquement qualifiés et que les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi le programme d'éducation ;

- disponibilité du tocilizumab¹ : 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 de l'étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle dans le paragraphe 9.6.1 Programme d'études).

08.3 Qualité de vie

Seules des données préliminaires issues de la cohorte 3 évaluées selon le questionnaire d'utilité générique EQ-5D-5L (critères de jugement secondaires, exploratoires) sont disponibles.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les cohortes 1 et 2 de la phase II de l'étude ZUMA-1 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites ci-dessus.

08.4 Données d'utilisation/de prescription

A la date de soumission du dossier, trois patients avaient été inclus dans le cadre de l'ATU de cohorte autorisée le 17/07/18 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement ». Aucun rapport d'évaluation n'était disponible.

08.5 Résumé & discussion

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un médicament de thérapie innovante produit à partir des cellules T du patient prélevées par leucaphérèse puis génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, 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 YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » repose sur l'étude de phase II non comparative ZUMA-1 réalisée aux USA (et en Israël) et sur une comparaison indirecte sur données historiques.

Efficacité

- *Etude ZUMA-1*

Parmi les 124 patients sélectionnés dans cette étude, 111 ont été inclus et 101 ont reçu l'administration de YESCARTA (91%). Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de YESCARTA a été de 23 jours (de 15 à 72 jours). Les patients avaient un LDGCB (76%) ou un LMPGCB (8%) ou un TFL (16%) majoritairement au stade avancé (85% de stade III ou IV), avec un pronostic défavorable (46% de score IPI de 3 ou 4). Les 101 patients traités par YESCARTA étaient tous considérés comme « réfractaires », principalement réfractaires à une seconde ligne de traitement ou plus (77%) et 21% dans le cadre d'une rechute dans les 12 mois suivant l'autogreffe. Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs et 25% avaient bénéficié

d'une autogreffe. Néanmoins, les patients sélectionnés et traités par YESCARTA étaient plus jeunes (58 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général (ECOG 0 : 42% ou ECOG 1 : 58%) qu'attendu à ce stade avancé de la maladie.

Lors de l'analyse principale avec un suivi médian de 8,7 mois, le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 71% (72/101) avec 51% de réponse complète selon l'évaluation par un comité indépendant chez les patients effectivement traités par YESCARTA (101 parmi les 111 ayant eu une leucaphérèse). En tenant compte des 111 patients ayant eu une leucaphérèse, le pourcentage de réponse globale a été de 77% (85/111) dont 51% de réponse complète lors de l'analyse principale (avec un suivi médian de 8,7 mois, évaluation par l'investigateur) et de 66% dont 47% de réponse complète lors de l'analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,1 mois, évaluation par l'investigateur).

En termes de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte chez 101 patients traités par YESCARTA et a été de 17,4 mois en prenant en compte les patients ayant eu une leucaphérèse. Les pourcentages de survie globale ont été estimés à 59% à 12 mois et à 49% à 18 mois.

- Comparaisons indirectes

En l'absence d'étude comparative disponible, une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude non comparative ZUMA-1 et une analyse rétrospective SCHOLAR-1 comportant des données de patients atteints de LNH (DLBCL, LMPGCB ou TFL) réfractaire agressif issues d'études cliniques et observationnelles.

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

- choix de l'étude SCHOLAR comme comparateur historique non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude ZUMA-1 (amendement en date du 12/08/16) ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) ;
- 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 ZUMA-1 et SCHOLAR notamment sur :
 - les durées médianes de suivi très différentes ;
 - les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables ;
 - les antécédents de traitement (autogreffe) et le nombre de lignes de traitement antérieures ;

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

Tolérance

Dans l'étude ZUMA-1, des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 95% (96/101) des patients traités par YESCARTA. Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 51%. Au cours de l'étude, trois événements indésirables ont conduit à un décès.

Le profil de tolérance est marqué par :

- le syndrome de relargage cytokinique (93% dont 13% de grades ≥ 3) avec 43% des patients qui ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab et/ou des corticostéroïdes (27%),
- des effets indésirables neurologiques de grades ≥ 3 dans près d'un tiers des cas (28%),
- des cytopénies (rapportées chez 89% des patients avec 77% de grades ≥ 3 (grade 3 : 35%, grade 4 : 41% et de grade 5 : 1%),
- des neutropénies fébriles observées chez un tiers des patients,
- des infections de grades ≥ 3 chez près d'un quart des patients (22%)
- et une hypogammaglobulinémie chez 19% des patients (19/101) et supplémentation en immunoglobulines pour 6 patients (6%).

Aucun nouveau signal de tolérance non connu n'a été rapporté lors de l'analyse actualisée avec un recul supplémentaire de 6,4 mois (médiane de suivi de 15,1 mois). En revanche, des événements indésirables graves ont été rapportés chez 10 patients supplémentaires (dont des infections chez 8 patients).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans les cohortes 1 et 2 de l'étude de phase II ZUMA-1.

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 en intention de traiter compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CART,
- le point crucial portant sur le délai d'attente avant la réinjection des cellules CART 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=101 patients effectivement traités) et avec un recul plus long que celui actuellement disponible (médiane de suivi de 15,1 mois), pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale,
- 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 ZUMA-1 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 YESCARTA observant que seuls 9 patients ont été retraités dans la phase 2 de l'étude ZUMA-1,
- 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 et un taux de survie estimé à 18 mois, aux alentours de 50% avec un suivi médian à 15,1 mois avec toutefois des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 95% des cas et des hospitalisations en réanimation, YESCARTA a un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme. 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 long terme, mais en prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité, YESCARTA 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)

Dans le cadre de l'obligation de mise en place de mesures post-autorisation, GILEAD devra mettre en œuvre, selon le calendrier indiqué, l'étude décrite ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris la sécurité à long terme chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché, le demandeur doit réaliser et soumettre une étude basée sur un registre.	- Rapports actualisés : rapports de sécurité annuels et rapports intermédiaires à 5 ans - Rapport final des résultats de l'étude : décembre 2038

8.6.2 Autres études

Un essai clinique de phase III (ZUMA-7) est actuellement en cours dans le lymphome diffus à grandes cellules B afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement par YESCARTA par rapport à un protocole de chimiothérapie, avec consolidation par autogreffe chez les patients qui y sont éligibles²⁹.

Nom de l'étude	Indication évaluée et schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude comparative		
ZUMA-7	DLBCL en 2^{ème} ligne et plus : Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, YESCARTA vs traitement standard : chimiothérapie de rattrapage à base de sels de platine (ex : R-ICE) suivie d'une chimiothérapie haute dose (ex : BEAM) et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients répondeurs Critère de jugement principal : survie sans événement Nombre de patients prévus : 350	
Etudes non comparatives		
ZUMA-5	Lymphomes Non Hodgkiniens indolents en rechute ou réfractaires Phase II, en ouvert, multicentrique	
ZUMA-6	DLBCL réfractaire Phase II, en ouvert, YESCARTA suivi par atezolizumab	

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B fait appel en première ligne de traitement à une association de chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20, le plus fréquent étant R-CHOP³⁰.

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-DHAP³¹ ou R-ICE³². Si une réponse

²⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466>

³⁰ R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, oncovin et prédnisone

³⁰ R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide

³¹ R-DHAP : rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone

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 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 YESCARTA dans la stratégie thérapeutique

YESCARTA est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif 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 YESCARTA doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que YESCARTA est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-1.

Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (plus de 95% 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.

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

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les lymphomes à grandes cellules B dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et les lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (LMPGCB) 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.

► YESCARTA est un traitement à visée curative 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement à court terme. Il reste à déterminer à plus 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 YESCARTA.

► 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 long terme sur la base des données disponibles. L'impact sur la qualité de vie ne peut être évalué faute de données disponibles ;
 - avec une transposabilité non assurée du fait :
 - de la représentativité limitée des centres d'inclusion (23 centres aux Etats-Unis et 1 en Israël) compte tenu de l'absence de patients européens inclus dans l'étude,
 - de la population très sélectionnée dans les études avec notamment un âge médian des patients traités (58 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'aphérèse 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 a 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^{ème} 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,
- et de l'impact sur l'organisation des soins :
 - habilitation des établissements selon des critères précis,
 - coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),
 - prise en charge dans un établissement habilité

YESCARTA 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 YESCARTA est important dans les indications de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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,**
- **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 (**ASMR III**) 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.

010.3 Population cible

La population cible de YESCARTA est représentée par les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif 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 YESCARTA³³, 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 4096³⁴. Ce chiffre inclut les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B³⁵ mais pas les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent. Il convient donc d'ajouter 76 cas de lymphomes indolents transformés en

³³ 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

³⁴ dont 2 194 patients âgés de 70 ans et plus

³⁵ 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)

considérant que le risque de transformation en lymphome agressif serait de l'ordre de 2 à 3% par an³⁶.

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 %³⁷. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 3588.

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^{ème} 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.

Les lymphomes non hodgkiniens 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)^{38,39,40}. 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 1435 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 pronostic⁴¹. Il est raisonnable d'exclure ces patients de l'estimation (144 patients) dans la mesure où les patients éligibles à YESCARTA 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 YESCARTA :

- 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 1292 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 646 patients⁴². Des études cliniques ont, de plus, montré qu'environ 40

³⁶ 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

³⁷ Selon le rapport de l'INCa transmis à la HAS en date du 2/10/2018

³⁸ 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

³⁹ 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

⁴⁰ 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

⁴¹ 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

⁴² Friedberg J. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma *Hematology* 2011:498-505

à 50%⁴³ des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus^{44,45} soit 323 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%⁴⁶ des patients vont rechuter, ce qui correspondrait ici à 194 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 162 patients 646 (C).

Ainsi, 679 patients (323 [A] + 194 [B] + 162 [C]) seraient en échec à un traitement de 2^{ème} 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 YESCARTA sera plus faible que 679 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%⁴⁷ des patients sélectionnés ont effectivement été traités, il est estimé que 407 patients auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR T.

A noter que le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse des données du PMSI MCO de 2011 à 2016 destinée à identifier le pourcentage de patients éligibles à une troisième ligne de traitement parmi les patients réfractaires primaires et ceux non éligibles d'emblée à une autogreffe. En l'absence d'information précise sur la méthode appliquée et les résultats issus de l'extraction, ces données ne sont pas prises en compte.

Au total, la population cible de YESCARTA est estimée à 679 patients par an dans un contexte où 407 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, comprise entre 407 et 679 patients, est incluse 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.

⁴³ 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).

⁴⁴ 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

⁴⁵ 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

⁴⁶ 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

⁴⁷ ZUMA-1 : 101 traités parmi 124 sélectionnés ; JULIET : 99 traités parmi 217 sélectionnés

La Commission donne un avis favorable à l'inscription la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de 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 ZUMA-1,
- de l'ATU,

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),

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 YESCARTA 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 YESCARTA.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

L'utilisation de YESCARTA 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.