


SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

YESCARTA (acicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19

 **Intérêt clinique important dans le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, en 3^e ligne ou plus, et progrès thérapeutique modéré en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle**

L'essentiel

- ▶ YESCARTA a l'AMM pour le traitement de 3^e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute.
- ▶ Les cellules CAR T sont une thérapie génique constituée de lymphocytes T autologues prélevés par leucaphérèse puis, génétiquement modifiées ex vivo, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Les cellules CAR T anti-CD19 ré-injectées se multiplient et s'activent in vivo après leur liaison aux cellules cibles exprimant le CD19 induisant leur apoptose.
- ▶ La quantification précise de l'effet clinique a été difficile, en l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle alors qu'une comparaison directe était réalisable.
- ▶ Les données ont montré un pourcentage de réponse complète et un taux de survie estimé à 18 mois, à environ 50% avec un suivi médian de 15,1 mois et des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 95% des cas ayant parfois conduit à des hospitalisations en réanimation.
- ▶ Des données complémentaires sont attendues compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, la tolérance et de la complexité du processus de traitement.
- ▶ L'utilisation du CAR T anti-CD19 est limitée à un nombre restreint de centres spécifiquement qualifiés.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique du LDGCB ou du LMPGCB fait généralement appel en 1^{ère} ligne de traitement au protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, oncovin et prédnisone). En cas de résistance primaire ou de rechute, un protocole de 2^e ligne basée sur des sels de platine est envisagé tels que R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide). Si une réponse est obtenue avec le traitement de 2^e ligne, 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 patients non éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, avec une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.
- Chez les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de 2^e 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 n'est considérée comme un standard. Les options suivantes peuvent être envisagées : 1) pour les patients en rechute : 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, 2) autres chimiothérapies, 3) 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- YESCARTA est un traitement de 3^e ligne ou plus du LDGCB et du LMPGCB, 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 nécessaires (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, l'acheminement des cellules avant et après leur production, la fabrication des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive avant 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, 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, soit 23 jours.
- L'information des patients sur les risques encourus est primordiale compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (plus de 95% des patients), en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation.

Données cliniques

- L'évaluation de YESCARTA repose principalement sur une étude de phase II non comparative ZUMA-1. Parmi les 124 patients sélectionnés, 111 ont été inclus et 101 ont reçu 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%), un LMPGCB (8%) ou un lymphome folliculaire transformé (16%) majoritairement au stade avancé, avec un pronostic défavorable. Les 101 patients traités par YESCARTA ont tous été 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 sélectionnés et traités par YESCARTA étaient plus jeunes (58 ans pour un âge médian au diagnostic de 70 ans) et en meilleur état général 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 correspondant à la somme des réponses partielles et complètes mesurées par TEP-TDM) 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 (N=101/111). En tenant compte des 111 patients ayant eu la 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) et de 66% dont 47% de réponse complète lors de l'analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,1 mois).
- La médiane de survie globale, critère le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, 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 la leucaphérèse. Les probabilités de survie globale ont été estimées à 59% à 12 mois et à 49% à 18 mois.
- Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 95% (96/101) des patients traités. Le profil de tolérance est marqué par un syndrome de relargage cytokinique (93% dont 13% de grades ≥ 3), des effets indésirables neurologiques de grades ≥ 3 dans près d'un tiers des cas, des cytopénies (77% de grades ≥ 3), des neutropénies fébriles observées chez un tiers des patients, des infections de grades ≥ 3 chez près d'un quart des patients (22%), et des déplétions en cellules B (hypogammaglobulinémie) chez 19% des patients.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- YESCARTA doit être administré dans un établissement de santé qualifié

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YESCARTA est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 05 Décembre 2018 (CT-17214) disponible sur www.has-sante.fr

Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »