

Décision n° 2022.0125/DC/SEM du 14 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Gilead Sciences pour la spécialité YESCARTA, reçue le 14 décembre 2021 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 16 décembre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 23 décembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 décembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 8 février 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 1^{er} mars 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 31 mars 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament YESCARTA, dans l'indication du « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».

Le laboratoire Gilead Sciences s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans. Une étude a mis en évidence que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^{ème} ligne, à 8,8 ans en 3^{ème} ligne et à 5,3 ans en 4^{ème} ligne. La maladie est invalidante et impacte la qualité de vie des patients. Ces atteintes sur la qualité de vie sont corroborées par les associations de patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié. La Commission estime, qu'en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 4^{ème} ligne et plus, les comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas des traitements appropriés.

- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie pouvant apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. On note une absence d'inconnue importante relative à la tolérance.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

du laboratoire Gilead Sciences

dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 14 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****acicabtagene ciloleucel****YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸
cellules,****dispersion pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 6 avril 2022**

- Lymphome
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	3
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	17
6.	Recommandation de la Commission	18
7.	Informations administratives et réglementaires	19

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dispersion pour perfusion, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché dans la même indication a été déposée auprès des autorités compétentes.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 31/03/2022.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu la désignation de médicament orphelin dans le traitement du lymphome folliculaire le 8 octobre 2015.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est indiqué en tant que traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique. »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces dernières

représentent entre 40 à 50 % des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNH (environ 80 %)¹. Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH². En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme³.

La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans⁴. Une étude a mis en évidence que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^{ème} ligne, à 8,8 ans en 3^{ème} ligne et à 5,3 ans en 4^{ème} ligne⁵.

La maladie est invalidante et impacte la qualité de vie des patients. En particulier, les patients en rechute rapportent une moins bonne qualité de vie que les patients nouvellement diagnostiqués, en rémission partielle ou complète ou exempts de maladie^{6,7}. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B⁸.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En 1^{ère} ligne de traitement, d'après les recommandations nationales⁹ et internationales^{9,10}, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement

¹ Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée. (2012)

² Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019).

³ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁴ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

⁵ Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020).

⁶ Pettengell, R. et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 19, 570–576 (2008)

⁷ Allart-Vorelli, P., Porro, B., Baguet, F., Michel, A. & Cousson-Gélie, F. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review. Blood Cancer J. 5, e305 (2015)

⁸ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021).

⁹ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas - Version 4.2021. (2021)

d'entretien à base de rituximab¹¹. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab¹².

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de 2^{ème} ligne est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2^{ème} ligne dépend du traitement de 1^{ère} ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{9,10,11} reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)^{13,14,15}
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab¹⁶.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID du 23 septembre 2020

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT** iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENDOXAN (cyclophosphamide) Et génériques Baxter	Non	Lymphome non hodgkinien	13/04/2016 (Renouvelle- ment d'ins- cription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Et génériques Pfizer	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN (vincristine) Et génériques EG labo	Non	[...] seul ou en association avec d'autres médicaments oncolytiques, pour le traite- ment : des lymphomes malins, y compris la maladie de Hodg- kin et les lymphomes non Hodgkinien.	15/02/2006 (Renouvelle- ment d'ins- cription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévalua- tion)	Important	Non disponible	Oui

LEVACT (bendamustine) Et génériques Mundipharma	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
ZYDELIG (idélalisib) Gilead Sciences	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
REVLIMID (lenalidomide) Celgene	Non	en association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).	23/09/2020 (Extension d'indication)	Faible	REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) Cis Bio International	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui
MABTHERA	Non	Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire,	Oui

(rituximab) Et biosimilaires Roche		patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera			MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	Mabthera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	8 mars 2017 (Extension d'indication)	important	la Commission considère que GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs », COPIKTRA (duvélisib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19/01/2022)¹⁷.

La spécialité KYMRIAH (tisagenlecleucel), qui dispose d'une ATU de cohorte dans l'indication « traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus », est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, la Commission souligne qu'elle n'a pas encore évalué KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans cette indication.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de COPIKTRA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19495_COPIKTRA_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19495.pdf

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

A l'exception de la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) disponible en France dans le cadre d'une ATU, l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents mentionnés ci-dessus, sont mentionnés dans les recommandations et ont l'AMM au même niveau de la stratégie thérapeutique, sont accessibles en pratique courante en France et pris en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.

Cependant, il n'a pas été retrouvé de donnée permettant de comparer de façon robuste et de positionner ces comparateurs cliniquement pertinents au regard de l'apport prévisible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication de la demande d'accès précoce, pour les patients qui seraient éligibles selon les conditions d'administration (patients avec un état général et une espérance de vie compatibles avec les délais d'administration (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 la toxicité significative à court terme. La Commission estime, en l'absence de standard de traitement validé pour la prise en charge en 4^{ème} ligne et plus, que ces comparateurs cliniquement pertinents ne sont pas des traitements appropriés (**avis d'experts**).

A noter que la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) a obtenu une ATU de cohorte dans l'indication « traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus ». KYMRIA (tisagenlecleucel) pourrait apporter une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans cette indication, mais l'accessibilité de ce traitement n'est pas garantie pour tous les patients français qui y seraient éligibles, fonction des slots de production et de l'état général du patient. Il n'a de plus pas été retrouvé de donnée permettant de le comparer et de le positionner au regard de l'apport prévisible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication de la demande d'accès précoce. Le choix de l'un par rapport à l'autre devrait être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production et du profil de tolérance qui diffère, selon les avis antérieurs de la Commission (évaluation dans le LDGCB notamment). La Commission estime que ce traitement ne peut être considéré comme un traitement approprié (**avis d'experts**) au regard de son accessibilité et du profil différent des patients qui pourraient être jugés éligibles.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 31/03/2022 que l'efficacité et la sécurité de YESCARTA (axicabtagène ciloleucel), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) représente une nouvelle option de traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique, apportant un changement substantiel en termes d'efficacité présumée et de modalité d'administration pour le patient.

4.5.2 Données disponibles

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

- les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase II ZUMA-5 ;
- les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ZUMA-5 et les l'étude SCHOLAR-5.

4.5.2.1 Efficacité

Etude de phase II non comparative : ZUMA-5

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, non comparative menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en rechute ou réfractaire de type LF (de grade 1 à 3a) ou lymphome de la zone marginale (LZM) (nodal ou extranodal). Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'axicabtagène ciloleucel, mesurée par le taux de réponse objective (TRO). Les patients inclus devaient être en rechute ou réfractaire après ≥ 2 lignes de traitement, ce critère d'inclusion était plus large que l'AMM (après ≥ 3 lignes de traitement). Le patient devait avoir préalablement reçu un anticorps monoclonal anti-CD20 associé à un agent alkylant. L'inclusion a été limitée aux patients de score ECOG 0 ou 1.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)) parmi les patients ayant un LF, évalué par un comité indépendant selon la classification de Lugano, défini comme l'incidence de survenue de RC ou de RP objectivé par un PET-TDM.

A noter que le seuil retenu pour l'hypothèse nulle était de 40 % pour le TRO. Cependant, dans l'essai de l'idelalisib¹⁸, le taux de TRO chez les patients atteints de LF récidivante après 2 lignes de traitement antérieures ou plus était plus élevé (57 %).

Les critères de jugement secondaires suivants ont été hiérarchisés en utilisant la procédure séquentielle descendante suivante :

- taux de réponse complète ;
- taux de réponse objective chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement ;
- taux de réponse complète chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement.

L'ensemble des autres critères de jugement secondaires étaient exploratoires, notamment : le taux de réponse objective évaluée par l'investigateur, la durée de la réponse, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 151 patients atteints de LNHi¹⁹ (dont 122²⁰ avec un LF et 23 avec un LZM) ont été inclus dans l'étude (population FAS (*full analysis set*)).

Parmi eux, 146 patients (97%) ont reçu de l'acicabtagène ciloleucel dont 119 patients atteints d'un LF et 22 patients atteints de LZM (population tolérance). Une sous-population, la population inférentielle a été utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires. La population inférentielle a été définie comme patients traités par axicabtagène ciloleucel, respectant les critères d'inclusions de l'étude et ayant été suivis au moins 12 mois à partir de la date de la première évaluation de la maladie. Cette population inférentielle se composait de 99 patients (dont 79 atteints de LF).

¹⁸ Gopal, A. K. et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N. Engl. J. Med. 370, 1008–1018 (2014)

¹⁹ Un sujet avait un lymphome diffus à grandes cellules après l'inclusion, ce patient n'a pas reçu la perfusion de axicabtagène ciloleucel, et a ensuite quitté l'étude.

²⁰ Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale. Dans le cadre de cette évaluation, seuls les patients ayant un diagnostic confirmé de LF ont été pris en compte.

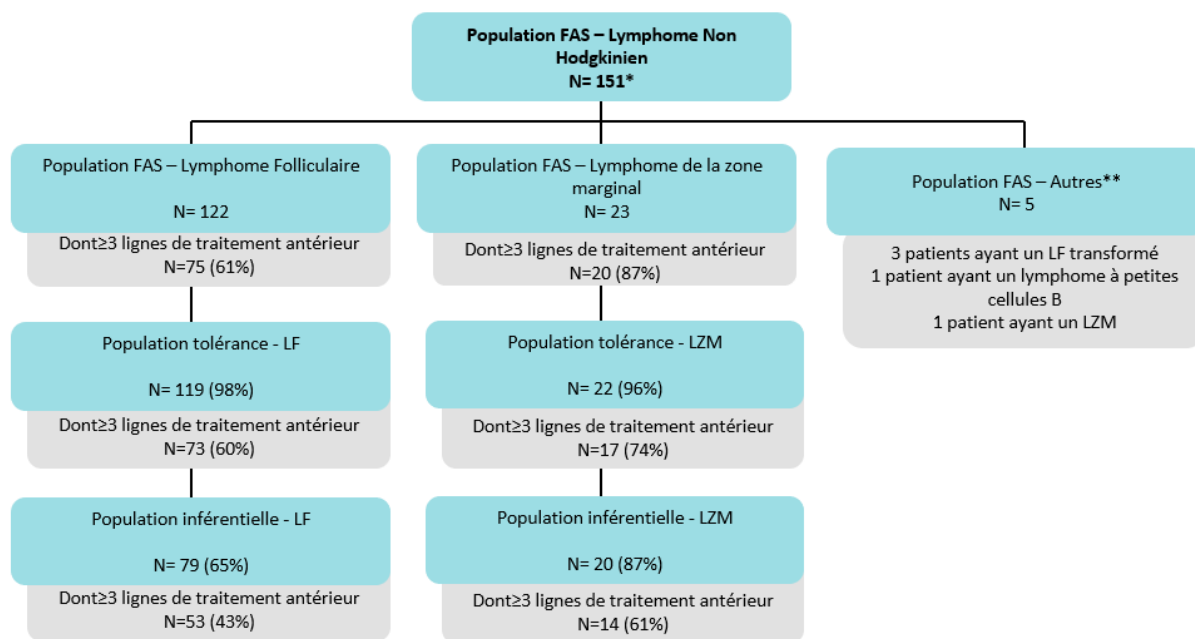


Figure 1 : Population d'analyse de l'étude ZUMA-5 (analyse principale à 12 mois)

* Un sujet avait un lymphome diffus à grandes cellules après l'inclusion, ce patient n'a pas reçu la perfusion de axicabtagène ciloleucel, et a ensuite quitté l'étude

** Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale

Population FAS : patients inclus dans l'étude

Population tolérance : patients traités par axicabtagène ciloleucel

Population inférentielle : patients traités par axicabtagène ciloleucel, respectant les critères d'inclusions de l'étude et ayant été suivis au moins 12 mois à partir de la date de la première évaluation de la maladie

Chez les 122 patients atteints de LF de la population FAS, l'âge médian (min-max) a été de 60,0 ans (34-79 ans), 37 % (30/122) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 60 % (73/122) des patients étaient des hommes. La majorité avait un LF de stade III ou IV (86 % (104/122)) et un LF réfractaire (67 % (82/122)). Cinquante-deux patients (43 %) avaient un score FLIPI²¹ à haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI ≥ 3).

Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 3 (1 – 10) lignes de traitement antérieur, 61 % (75/122) des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitements antérieurs et 36 % (45/127) des patients avaient reçu 4 lignes de traitement antérieures ou plus. Trente patients (soit 25 %) avaient reçu une autogreffe antérieurement.

Principaux résultats

Le critère de jugement principal ainsi que les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été étudiés sur la population inférentielle, à titre informatif les résultats des patients atteints de LF de la population FAS sont également décrits ci-dessous.

Etant donné le caractère exploratoire des autres critères de jugements secondaires (durée de réponse, SSP et SG), seront décrits uniquement les résultats de la population FAS (≥ 3 lignes de traitement antérieur) ayant un LF de l'analyse actualisée à 24 mois de suivi.

²¹ Index pronostique des lymphomes folliculaires

Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale. **Dans le cadre de cette évaluation, seuls les patients ayant un diagnostic confirmé de LF par le laboratoire central ont été pris en compte.**

Critère de jugement principal : TRO (RC + RP) chez les patients atteints de LF évalué par comité de revue indépendant selon la classification de Lugano définie comme l'incidence de survenue de RC ou de RP – population inférentielle

Analyse principale à 12 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 18,2 mois (12,2 – 31,6 mois), 74 sur les 79 patients de la population inférentielle, soit 94% [IC_{95%} : 86 % - 98 %], avaient obtenu une réponse objective. Ce TRO de 94 % était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) que le taux de contrôle historique préspecifié de 40 %. Parmi les 74 patients ayant obtenu une RC ou une RP, le délai médian (min-max) de la première réponse objective était de 0,99 mois (0,8 - 3,1 mois).

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de LF, le TRO était de 91 % (111/122), [IC_{95%} : 84 % - 95 %].

Analyse actualisée à 24 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 30,8 mois (24,7 – 44,3 mois), 76 sur les 81 patients de la population inférentielle, soit 94 % [IC_{95%} : 86 % - 98 %], avaient obtenu une réponse objective.

Analyse de sensibilité (population FAS) : Parmi les 122 patients atteints de LF, le TRO était de 92 % (112/122), [IC_{95%} : 85 % - 96 %].

Critère secondaire hiérarchisé : taux de réponse complète (RC) chez les patients atteints de LF évalué par comité de revue indépendant – population inférentielle

Analyse principale à 12 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 18,2 de mois (12,2 – 31,6 mois), 62 sur les 79 patients de la population inférentielle, soit 78 % [IC_{95%} : 68 % - 87 %], avaient obtenu une réponse complète. Le taux de RC de 78 % était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) que le taux de contrôle préspecifié de 15 %. Parmi les 62 patients ayant obtenu une RC, le délai médian (min-max) de la première réponse complète était de 1,0 mois (0,8 – 12,1 mois).

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de LF, le taux de RC de 75 % (92/122), [IC_{95%} : 67 % - 83 %].

Analyse actualisée à 24 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 30,8 mois (24,7 – 44,3 mois), 63 sur les 81 patients de la population inférentielle, soit 78 % [IC_{95%} : 67 % - 86 %], avaient obtenu une réponse complète.

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de LF, le taux de RC de 77 % (94/122), [IC_{95%} : 69 % - 84 %].

Critères secondaires hiérarchisés : TRO et taux de RC par évaluation centrale chez les patients atteints de LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur évalué par comité de revue indépendant – population inférentielle.

Analyse principale à 12 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 18,2 mois (12,2 – 31,6 mois), 50 sur les 53 patients atteints de LF qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur, le TRO était de 94 % (50/53) [IC_{95%} : 84 % - 99 %], avec un taux de RC de 79 % (42/53) [IC_{95%} : 66 % - 89 %]. Le TRO de 94 % et le taux de RC de 79 % étaient significativement plus élevés ($p < 0,0001$) que le taux de contrôle préspecifié de 40 % et 15 %, respectivement.

Analyse de sensibilité (population FAS ayant ≥ 3 lignes de traitement) : parmi les 75 patients atteints de LF, le TRO était de 91 % (68/75) [IC_{95%} : 82 % – 96 %], avec un taux de RC de 77 % (58/75) [IC_{95%} : 66 % - 86 %]. **Il convient de préciser que cette population correspond à celle de la demande d'accès précoce.**

Analyse actualisée à 24 mois de suivi

Avec un suivi médian (min-max) de 30,2 mois (24,7 – 44,3 mois), Parmi les 55 patients atteints de LF qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur, le TRO était de 95 % (52/55) [IC_{95%} : 85 % - 99 %], avec un taux de RC de 78 % (43/55) [IC_{95%} : 65 % - 88 %].

Analyse de sensibilité (population FAS ayant ≥ 3 lignes de traitement) : parmi les 75 patients atteints de LF, le TRO était de 91 % (68/75) [IC_{95%} : 82 % – 96 %], avec un taux de RC de 77 % (58/75) [IC_{95%} : 66 % - 86 %].

Autres critères considérés comme exploratoires : Durée de réponse, SSP et SG chez les patients atteints de LF - population FAS (≥ 3 lignes de traitement antérieur) atteints de LF de l'analyse actualisée à 24 mois de suivi (n=75).

Avec une durée de médiane de suivi de 22,6 mois [IC_{95%} : 18,8 - 23,0 mois], les 68 patients jugés répondeurs au traitement avaient une durée médiane de réponse de 38,6 mois [IC_{95%} : 24,7 mois - NA].

Avec une durée médiane de suivi de 24,6 mois [IC_{95%} : 20,1 – 24,8 mois], le taux de SSP au 24^e mois était de 71,8% [IC_{95%} : 58,6 % – 81,4 %] chez 75 patients atteints de LF. La médiane de la SSP était de 40,2 mois [IC_{95%} : 26,6 mois – NA].

Avec une durée médiane de suivi de 29,7 mois [IC_{95%} : 26,9 – 31,8 mois], le taux de SG au 24^e mois était de 85,5 % [IC_{95%} : 74,6 % - 91,9 %] chez 75 patients atteints de LF. La médiane de la SG n'a pas été atteinte [IC_{95%} : 40,2 mois – NA].

Qualité de vie

Aucune analyse de la qualité de vie n'a été effectuée dans cette étude.

Etude de Comparaison indirecte

En l'absence de donnée clinique comparative disponible actuellement dans le développement clinique de YESCARTA (axicabtagène ciloleucel), une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude de phase II ZUMA-5 (durée de suivi de 24 mois) et une analyse rétrospective des données

historiques groupées de patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur (étude SCHOLAR-5²²).

Etude SCHOLAR-5

L'étude SCHOLAR-5 est une étude observationnelle rétrospective multicentrique regroupant 3 sources de données provenant de :

- Une cohorte observationnelle rétrospective (IQVIA) à partir de dossiers médicaux (Royaume-Uni, France, Espagne, Portugal et Etats-Unis) sur la période de 2014 à 2019.
- Une cohorte observationnelle du Vanderbilt University Medical Center's Synthetic Derivative (USA) sur une période de 2013 à 2019.
- L'étude clinique DELTA de phase II en ouvert, non comparative ayant évalué idelalisib chez 125 patients atteints de LF n'ayant pas répondu au rituximab associé à un agent alkylant ou qui avaient eu une rechute dans les 6 mois suivant l'administration de ces traitements.

Des critères d'inclusion et de non-inclusion comparables à ceux de ZUMA-5 ont été appliqués à SCHOLAR-5. Dans la nouvelle population d'analyse, 75 patients avaient reçu préalablement 3 lignes de traitement correspondant à la population (FAS $\geq$ 3L+). Parmi les patients inclus dans l'étude SCHOLAR-5, 82 patients avaient reçu précédemment 3 lignes de traitement (correspondant au libellé de la demande d'accès précoce).

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant un score de propension. Les variables utilisées pour la construction du score ont été définies a priori sur avis d'expert. A noter que 2 de ces variables (score FLIPI et l'envahissement médullaire) n'ont finalement pas été utilisées, compte tenu de la trop forte proportion de données manquantes (>40%). Pour les données manquantes <40%, une imputation multiple a été réalisée.

Après construction du score de propension, une analyse a été effectuée en utilisant une pondération par la méthode du SMR (*santardized mortality ratio weighting*). Les critères de jugement d'intérêt ont été le taux de réponse objective, la survie globale et la survie sans progression. A noter que dans l'essai ZUMA-5, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été évalué par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères de Lugano. Pour l'étude SCHOLAR-5, il n'a pas été indiqué par qui ni selon quels critères la réponse objective a été évaluée.

Il convient cependant de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte :

- la comparaison indirecte prévue a *posteriori* contrairement aux recommandations ICH-E10 ;
- la potentielle hétérogénéité de la mesure du critère de taux de réponse objective, ainsi que de la survie sans progression, dont les modalités n'ont pas été documentées pour l'étude SCHOLAR-5 ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de confusion résiduelle, compte tenu :
 - de la non utilisation de facteurs pronostiques importants, pourtant définis a priori, mais finalement non retenus du fait de données manquantes trop importantes (FLIPI et envahissement médullaire) ;
 - de déséquilibre constaté entre les deux populations, malgré la pondération par score de propension (SMD > 0,2), notamment selon la modalité d'analyse de certaines variables (population non-équilibrée quand la masse tumorale est en

²² Ghione, P. et al. Outcomes in later-lines of therapy for relapsed/refractory follicular lymphoma: Results from the international SCHOLAR-5 study. (2021)

quantitatif, mais équilibrée lorsqu'analysée en qualitative) ou sur certains facteurs pronostiques (score ECOG, double réfractaire) ;

- un chevauchement discutable concernant la distribution du score de propension entre les deux groupes, et un doute sur l'hypothèse de positivité puisque certains patients ont eu un score égal à 0 ou 1.

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés.

4.5.2.2 Tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude ZUMA-5 au moment de l'analyse actualisée à 24 mois dans la population de patients atteints de LF ayant reçu le axicabtagene ciloleucel (population tolérance, N=119). Parmi les 119 patients LF ayant reçu le axicabtagene ciloleucel, 73 avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur.

Au moment de l'analyse actualisée, parmi les 119 patients atteints de LF, 99 % ont eu un événement indésirable (EI) et 85 % ont eu un événement indésirable de grade ≥ 3 . Concernant les 73 patients (>3L+), 99% ont eu un événement indésirable et 88% ont eu un événement indésirable de grade ≥ 3 .

La proportion d'EI graves était respectivement de 47 % et 49 % pour les patients atteints de LF et pour ceux ayant reçu au moins 3 lignes de traitement.

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résumé des événements indésirables d'intérêt particulier (population de tolérance)

Patients LF	Analyse actualisée (24 mois)	
	Population tolérance (N=119) n (%)	Population tolérance $\geq 3L$ (N=73) n (%)
Tout EI neurologique	68 (57%)	41 (56%)
Grades ≥ 3	19 (16%)	11 (15%)
Tout EI grave neurologique	19 (16%)	13 (18%)
Grades ≥ 3	14 (12%)	9 (12%)
Tout Syndrome de relargage cytokinique	92 (77%)	57 (78%)
Grades ≥ 3	7 (6%)	5 (7%)
Toute hypogammaglobulinémie	24 (20%)	13 (18%)
Grades ≥ 3	1 (1%)	0 (0%)
Toutes Cytopénies	86 (72%)	55 (75%)
Grades ≥ 3	82 (69%)	51 (70%)
Toutes Infections	67 (56%)	43 (59%)
Grades ≥ 3	21 (18%)	12 (16%)

A noter que 19 patients (15%) ont nécessité une hospitalisation en réanimation pour une médiane de 6 jours.

4.5.3 Plan de développement

Le développement de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le lymphome folliculaire se poursuit avec une étude de phase III à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (ZUMA-22). Il est prévu que le 1^{er} patient soit inclus en Q2 2022. Il s'agit d'une phase III comparative évaluant l'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus un traitement laissé au choix de l'investigateur (R-CHOP, BR ou R2) chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant reçu une ligne de

traitement (uniquement les patients à haut risque) ou chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- du besoin non couvert dans l'indication revendiquée ;
- de l'apport présumé de YESCARTA en termes d'efficacité avec des résultats issus d'une analyse en sous-groupe provenant d'une étude de phase II non comparative,
- du plan de développement adapté ;
- de l'absence d'inconnue importante relative à la tolérance

Et malgré le manque de données permettant de quantifier l'effet propre du traitement YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au regard de l'apport substantiel de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en termes d'efficacité présumée avec des résultats issus d'une analyse en sous-groupe provenant d'une étude de phase II non comparative, et un plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axi-cabtagene ciloleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/12/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 31/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite), ENSEMBLE LEUCÉMIE LYMPHOMES ESPOIR (ELLyE)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion Poche pour perfusion Code UCD : 3400894404569
Demandeur	Gilead Sciences
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX70 axicabtagene ciloleucel

YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules,, 6 avril 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr