

N/Réf. : NL49547/ 6 388 732 7

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 1^{er} Avril 2022, complétée les 12 et 15 Avril 2022 et le 27 mai 2022

Nom du demandeur : GILEAD SCIENCES

Dénomination du médicament : YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion

DCI/nom de code : axicabtagene ciloleucel

Indication thérapeutique revendiquée: Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Avis de l'ANSM:

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion» dans l'indication thérapeutique : « traitement des patients adultes atteints de de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques »**

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **28 JUIN 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
-  [Document de l'ANSM](#)

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

YESCARTA dispose d'une AMM centralisée, octroyée le 23 août 2018, 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 demande d'autorisation d'accès précoce dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été déposée en parallèle d'une demande d'extension des indications de l'AMM européenne. Cette demande est actuellement en cours d'évaluation.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en Europe dans le cadre d'une AMM. Les données non cliniques supplémentaires fournies dans le cadre de l'extension d'indication proposée ne soulèvent aucun risque et complètent les informations de la littérature et l'expérience clinique acquise jusqu'à présent avec ce médicament.

- Au plan clinique :

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de lymphomes non hodgkiniens (LNH) agressifs (environ 60%) et représentent entre 30 et 40% des LNH (tous types confondus). Ce sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital des patients. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (Lymphome folliculaire transformé).

Au sein des LDGCB sans autre spécificité (dits « NOS »), l'OMS définit 2 sous-entités en fonction du sous-types moléculaires : celui de la cellule B du centre germinatif (« germinal center B-cells [GCB] type ») et celui de la cellule B activée (« Activated B-cell [ABC] type ») d'après l'algorithme de Hans, défini à partir de l'expression différentielle de CD10, BCL6, MUM-1.

Les LDGCB sont d'évolution rapide, particulièrement agressive et caractérisés par leur présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Les principaux symptômes du LDGCB affectent, le plus souvent, la qualité de vie et sont principalement, d'après la contribution de France Lymphome Espoir ([Microsoft Word - Dossier CT Yescarta 2020 FINAL.docx \(has-sante.fr\)](#)), la fatigue ou le manque d'énergie (72%), les ganglions lymphatiques hypertrophiés (49%), les sueurs nocturnes abondantes (37%), une perte de poids inexpliquée (28%), la perte d'appétit (25%), des symptômes pseudo-grippaux (18%) et une toux persistante (18%).

Selon les estimations de 2018, 5071 nouveaux cas de LDGCB sont diagnostiqués chaque année en France. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic.

D'après le laboratoire demandeur, la population de patients en 2ème ligne de traitement suite à une rechute précoce ou réfractaires primaires serait de 972 patients par an. Parmi ces patients, il est estimé que 50% sont éligibles à une chimiothérapie de rattrapage puis une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), soit une population cible de YESCARTA estimée à 486 patients.

Dans les publications de Gisselbrecht et al., (*Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 27 (20 septembre 2010): 4184-90, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>; *Journal of Clinical Oncology* 30, no 36 (20 décembre 2012): 4462-69, <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416>) qui ont comparé différents protocoles de chimiothérapie de rattrapage chez des patients en rechute à une 1ère ligne de traitement, les patients en rechute dans les 12 mois étaient associés à un pronostic plus défavorable que ceux qui rechutent au-delà de 12 mois avec une survie sans événement à 3 ans de 20% (versus 45% en rechute au-delà de 12 mois) et une survie globale à 3 ans de 39% (versus 64%), la différence de survie sans événements et de survie globale entre ces 2 populations étant statistiquement significative.

La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois et 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.

Ainsi, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, le pronostic est sombre.

Dans ces cas, l'autogreffe de CSH est l'option de traitement à visée curative qui est privilégiée en cas d'éligibilité du patient.

Un patient est éligible ou non à l'autogreffe en fonction de ses caractéristiques cliniques et démographiques (indice de performance, dysfonctionnement majeur d'organes, âge < 65 à 70 ans (seuil pas consensuel)).

Pour les patients éligibles, une chimiothérapie de rattrapage est instaurée et suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie d'intensification en vue de l'autogreffe de CSH. La chimiothérapie de « rattrapage » correspond généralement à du R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytosine-arabine, dexaméthasone), R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou à R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine ou R-GDP). La chimiothérapie d'intensification (ou de haute dose) correspond le plus souvent à du BEAM (Carmustine, étoposide, aracytine, melphalan) ou CBV (Cyclophosphamide, carmustine, étoposide).

L'ANSM a conduit une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de YESCARTA dans l'indication revendiquée au regard de l'état actuel des données issues d'une étude de phase III (ZUMA 7).

ZUMA 7 est une étude multicentrique de phase III, randomisée, comparative, en ouvert, visant à démontrer la supériorité d'YESCARTA par rapport à l'autogreffe de CSH lors de l'analyse de la survie sans événement (critère de jugement principal) et à démontrer la tolérance d'YESCARTA chez des patients atteints de LDGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1ère ligne de traitement à base d'immunochimiothérapie et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH. La survie sans événement est le critère de jugement principal et est définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression (définie selon les critères de la classification de Lugano 2014), ou l'instauration d'un nouveau traitement contre le lymphome, ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés prévus pour démontrer la supériorité d'YESCARTA étaient le taux de réponse objective, la survie globale et la survie sans progression.

L'analyse principale de la survie sans événement devait intervenir après la survenue de 250 événements et uniquement après que tous les patients inclus disposent d'un suivi minimal de 9 mois. Une analyse de futilité était prévue après la survenue de 135 événements.

L'évaluation de la survie sans événement, de la réponse objective et de la durée de la réponse objective a été réalisée par un comité indépendant.

Les résultats présentés sont issus de l'analyse principale à la date fixée par le protocole. Le suivi médian des patients était alors de 24,9 mois (17,5 à 37,8).

Un total de 359 patients a été inclus dans l'étude, représentant la population FAS (Full analysis set) / ITT (Intent to treat), dont 180 dans le groupe YESCARTA et 179 dans le groupe contrôle.

Dans la population ITT, à la date de l'analyse principale prévue au protocole et après un suivi médian de 23 mois dans le groupe YESCARTA et 21 mois dans le groupe contrôle, 252 événements étaient survenus chez 108 patients (60%) du groupe YESCARTA et 144 patients du groupe contrôle (80%).

L'analyse de la médiane de survie sans événement indique que les patients traités avec YESCARTA présentent, un gain absolu de 6,3 mois en faveur de YESCARTA.

Le traitement par YESCARTA a démontré sa supériorité par rapport au groupe contrôle sur la survie sans événement (critère de jugement principal) dans la population ITT.

YESCARTA a ainsi permis une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de 60% du risque de survenue d'un événement de morbidité (progression ou instauration d'une nouvelle ligne de traitement) ou du décès par rapport au groupe contrôle dans la population ITT.

Concernant l'analyse de la survie globale, le suivi médian était de 24,7 mois dans le groupe YESCARTA et 24,1 mois dans le groupe contrôle. Au total, dans la population ITT après la survenue de 157 événements observés à la date de l'analyse principale prévue au protocole : 72 décès (40%) dans le groupe YESCARTA et 85 décès (47%) dans le groupe contrôle.

Les résultats ont montré une réduction numérique de 29% du risque de décès en faveur de YESCARTA. Néanmoins ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($HR_{\text{stratifié}} = 0,708$ IC95% [0,515- 0,972], $p = 0.0159$ (> risque alpha alloué de 0,0044).

La médiane de survie globale n'était pas estimable dans le groupe YESCARTA versus 25,7 mois (IC 95% [17,6 ; NE]) dans le groupe contrôle.

Les principaux résultats d'efficacité pour la population cible sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Yescarta N = 180	Traitement Standard N = 179
Survie sans événement		
Nombre d'événements (%)	108 (60)	144 (80)
Médiane, mois [IC 95%] ^a	8,3 [4,5 ; 15,8]	2,0 [1,6 ; 2,8]
HR stratifié [IC 95%]	0,398 [0,308 ; 0,514]	
P stratifié (test log-rank)	<0,0001	
Taux de survie sans événement (Kaplan Meier) (%) [IC 95%]		
à 12 mois	47,2 [39,8 - 54,3]	17,6 [12,3 – 23,6]
à 24 mois	40,5 [33,2 - 47,7]	16,3 [11,1 – 22,2]
A 30 mois	37,2 [28,0 – 46,3]	16,3 [11,1 – 22,2]
Taux de réponse objective (%) [IC 95%]	83 [77,1 ; 88,5]	50 [42,7 ; 57,8]
Rapport de cotes [IC 95%]	5,31 [3,08 ; 8,90]	
P stratifié (test de CMH)	<0,0001	
Taux de réponse complète (%)	65 [57,6 ; 71,9]	32 [25,6 ; 39,8]
Taux de réponse partielle (%)	18 [13,0 ; 24,8]	18 [12,6 ; 24,3]
Survie sans progression		
Nombre de patients avec un événement, n	96	103
Médiane, mois [IC 95%]	14,7 mois [5,4 – NE]	3,7 mois [2,9 – 5,3]
$HR_{\text{stratifié}}$, [IC 95%]	0,49 [0,37, 0,65], $p < 0,0001$	
Durée de la réponse objective		
Nombre de patients avec une réponse complète/partielle, n	150	90
Médiane, mois [IC 95%]	26,9 mois [13,6 ; NE]	8,9 mois [5,7 ; NE]

HR _{stratifié} , [IC 95%]	0,74 ; [0,49 ; 1,11], NS
------------------------------------	--------------------------

IC, intervalle de confiance ; NE, non évaluable ; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Méthode de Kaplan-Meier.

En conclusion, les résultats de l'étude ZUMA 7 présentés dans le cadre de cette demande d'AP démontrent un bénéfice pour les patients dans l'indication revendiquée dans le cadre de cet AP.

Le profil de sécurité de YESCARTA a été défini en s'appuyant sur l'analyse des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, soit 94% (338/359) de la population en ITT : 170/180 dans le groupe YESCARTA et 168/179 dans le groupe contrôle.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec YESCARTA pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute. Essentiellement, les effets indésirables sont similaires à ceux décrits pour d'autres thérapies cellulaires CAR-T et pour YESCARTA dans les indications autorisées dans le cadre de son AMM.

L'étude prévoit un suivi de 5 ans dans le groupe contrôle et de 15 ans après l'inclusion du dernier patient dans le groupe YESCARTA comme cela est prévu pour les autres produits CAR-T.

Les données disponibles de sécurité montrent donc principalement des événements attendus, tels que des syndromes de relargage des cytokines et des événements neurologiques. Ces effets indésirables identifiés sont réversibles et peuvent être pris en charge par des soins de soutien et des interventions médicales adéquates. Les mesures de gestion des toxicités aiguës (syndrome de relargage cytokinique et neurotoxicité) sont décrites dans le RCP (voir section 4.4) et sont en adéquation avec celles préconisées d'une façon générale pour cette classe de médicaments.

Il existe par ailleurs des risques potentiels liés à la nature et au mécanisme d'action de ce médicament : malignité secondaire, immunogénicité, apparition de rétrovirus compétents pour la réplication, syndrome de lyse tumorale et aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte.

Il est à noter que les événements indésirables pouvant être observés chez les patients traités par YESCARTA ne surviennent pas seulement du fait de l'administration d'YESCARTA, mais également de l'administration concomitante de la chimiothérapie de conditionnement et de l'ensemble des précédentes lignes thérapeutiques reçues par le patient.

Une brochure pour les professionnels de santé, un guide de manipulation et d'administration et de recommandations pour l'échantillonnage en cas de tumeurs malignes secondaires ainsi qu'une carte d'alerte pour les patients sont mis à disposition pour réduire les risques d'événements indésirables dans le cadre de cet accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « YESCARTA » dans l'indication thérapeutique « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques »

La Commission de la transparence a été saisie le 14/04/2023 par l'ANSM pour avis sur l'accès précoce à YESCARTA.