

Décision n°2022.0248/DC/SEM du 13 juillet 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 13 juillet 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 1^{er} avril 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 11 et 15 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 12 et 15 avril 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 avril 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 19 mai 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 27 mai 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 28 juin 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament YESCARTA, dans l'indication « 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) ».

Le laboratoire Gilead Sciences a déposé 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 étaient fortement présumées dans l'indication considérée.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le nombre de nouveaux cas de lymphome diffus à grandes cellules B a été estimé en France en 2018 à environ 5 000.
- Il n'existe pas de traitement approprié compte-tenu de la supériorité démontrée de YESCARTA par rapport à la stratégie de prise en charge, qui consiste en une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification et d'une autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (et de taux de réponse), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert.
- Dès lors que 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

- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

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 (axicabtagene ciloleucel)

Poche pour perfusion

du laboratoire Gilead Sciences

dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, 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 »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

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 13 juillet 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

axicabtagene ciloleucel
YESCARTA 0,4 - 2×10^8 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 juillet 2022

- Lymphome diffus à grandes cellules B
- 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 diffus à grandes cellules B, 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 ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	16
6.	Recommandation de la Commission	17
7.	Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité **YESCARTA (axi-cabtagene ciloleucel), 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, dans l'indication « 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) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

A la date du présent avis, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM a néanmoins été déposée auprès des autorités compétentes dans une indication plus large à savoir 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 ». La décision de la Commission Européenne est attendue pour septembre 2022.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dispose d'une AMM, octroyée le 23/08/2018, dans le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, **après au moins deux lignes** de traitement systémique. Pour rappel, dans son avis de réévaluation du 24 mars 2021¹, la Commission a octroyé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique 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. La Commission a également indiqué qu'il s'agissait d'un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (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.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce en date du 28/06/2022.

Cette indication n'a pas fait l'objet d'ATU nominatives ou de cohorte.

2. Indications

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

« 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 ».

➔ Périmètre de l'indication AMM envisagée et non concernée par la demande d'AP

« 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 pour **lesquels**

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 24 mars 2021 relatif à la réévaluation de YESCARTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19018_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT19018.pdf

la chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une auto-greffe n'est pas envisageable. »

➔ **Autres indications bénéficiant d'un accès précoce pré-AMM non concernées par cette demande d'autorisation d'accès précoce**

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

➔ **Autres indications ayant l'AMM non concernées par cette demande d'autorisation d'accès précoce**

« Traitement des patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B en rechute ou réfractaires, après au moins deux 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 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, 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 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.

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

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018³ à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % 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.

Ce type de lymphome agressif est caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois⁴ et 7,1 mois⁵ chez les patients réfractaires primaires.

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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. 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 lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques^{6,7} proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie 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 rémission.

En 2^{ème} ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose (intensification) dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

³ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁴ A. Klink, C. Nabhan, et Ch. Lee, « Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the United States. J Clin Pathways. 2020;6:44-53. 4 », HMP Global Learning Network, 18 février 2020,

⁵ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », *Blood* 130, n° 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

⁶ 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

⁷ NCCN Guidelines Version 4.2022. B-Cell Lymphomas

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP⁸, R-ICE⁹ ou R-GDP¹⁰) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification)¹¹ et d'une ACSH.

A noter par ailleurs que cette spécialité ainsi qu'un autre médicament à base de cellules CAR-T (KYMRIA[®] - tisagenlecleucel) sont déjà recommandés et disponibles à partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques, y compris avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles, notamment chez ceux dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) bénéficie également d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, mais le laboratoire n'a pas demandé le remboursement dans cette indication.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^{ème} ligne dans le traitement des patients atteints de LDGCB, éligibles à une autogreffe de CSH.

4.2.2.1 Médicaments

En 2^{ème} ligne (1^{ère} rechute ou réfractaire au traitement de 1^{ère} ligne) dans le traitement des patients atteints de LDGCB, éligibles à une autogreffe de CSH et pour lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de CSH.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'autogreffe des CSH précédée d'une chimiothérapie haute dose est proposée aux patients éligibles [ayant une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel)] et ayant répondu à la chimiothérapie de rattrapage.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients éligibles à une autogreffe de CSH sont les chimiothérapies de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de CSH.

⁸ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone)

⁹ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹⁰ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

¹¹ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

4.2.3 Traitements appropriés

Considérant :

- les données de l'étude de phase III, randomisée, en ouvert ZUMA-7 (cf. infra) :
 - qui démontrent la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus la stratégie de prise en charge qui consiste en une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification + autogreffe de CSH, considéré comme un comparateur cliniquement pertinent, en terme de survie sans événement (et de taux de réponse),
 - la proportion non négligeable de patient traités par chimiothérapie de rattrapage mais ne recevant pas d'autogreffe alors qu'ils étaient considérés comme éligibles ;

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés 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 28/06/2022 que l'efficacité et la sécurité de YESCARTA (axicabtagene 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

Dans la prise en charge 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**, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude ZUMA-7, de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à la chimiothérapie de rattrapage suivie en cas de réponse d'une intensification et d'une autogreffe de CSH chez des patients atteints de LDGCB (incluant des

lymphomes de haut grade à cellule B [classification OMS 2016]), **réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1^{ère} ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH.**

4.5.2.1 Efficacité

Etude ZUMA-7

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport au standard de traitement¹² chez des patients atteints de LDGCB (incluant des lymphomes de haut grade à cellule B [classification OMS 2016]), **réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1^{ère} ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH.**

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir

– Dans le groupe YESCARTA :

- une perfusion unique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est administrée à la dose de 2×10^6 cellules CAR-T anti CD19/kg
- précédée d'une leucaphérèse réalisée approximativement dans les 5 jours suivant la randomisation et d'une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement de 3 jours (par cyclophosphamide et fludarabine) à J-5, J-4 et J-3.

A noter qu'un retraitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), précédée d'une deuxième lymphodéplétion, était autorisé chez les patients ayant une réponse complète/partielle à J50 puis qui progressaient par la suite¹³. Un seul retraitement par patient était autorisé. Pour les patients retraités avec YESCARTA, l'évaluation de la réponse était faite avant le retraitement (pour l'évaluation du taux de réponse). Pour l'analyse de la survie globale, la dernière date connue des patients toujours en vie est considérée pour l'analyse (quel que soit le médicament ultérieur).

– Dans le groupe contrôle :

Tous les patients recevaient une chimiothérapie de rattrapage (2 ou 3 cycles) au choix de l'investigateur parmi les protocoles R-GDP¹⁴, R-DHAP/R-DHAPX¹⁵, R-ICE¹⁶ ou R-ESHAP¹⁷, suivie en cas de réponse favorable (complète ou partielle), d'une chimiothérapie d'intensification (le plus souvent par un protocole BEAM ou CBV¹⁸) suivi d'une autogreffe de CSH.

Deux critères de stratification de la randomisation ont été définis :

- le statut et le délai de rechute après la 1^{ère} ligne de traitement : réfractaire primaire, rechute ≤ 6 mois, ou rechute > 6 et ≤ 12 mois.

¹² Le standard de traitement chez les patients éligibles à la greffe, après échec d'une première ligne de traitement comprend : une chimiothérapie de rattrapage suivie, en cas d'une réponse favorable, d'une intensification puis d'une autogreffe de CSH

¹³ Les principaux critères d'éligibilité à un retraitement par YESCARTA sont : la maladie n'est pas CD19 négative, absence de toxicité liée à YESCARTA mettant en jeu le pronostic vital ou de toxicité liée à la lymphodéplétion, patient n'ayant pas reçu un traitement ultérieur pour le lymphome et absence d'anticorps neutralisants.

¹⁴ Protocole à base de rituximab + gemcitabine + dexaméthasone + cisplatine ou carboplatine

¹⁵ Protocole à base de rituximab + dexaméthasone + cisplatine + haute dose de cytarabine

¹⁶ Protocole à base de rituximab + ifosfamide + carboplatin + étoposide

¹⁷ Protocole à base de rituximab + étoposide + méthylprednisolone + cisplatine + cytarabine

¹⁸ CBV : cyclophosphamide, carmustine, étoposide.

- le score pronostique IPI ajustée sur l'âge à l'inclusion (sAAIPI) : faible (0 à 1) versus haut (2 à 3)

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés > 18 ans,
- Lymphome à grandes cellules B, histologiquement confirmé, et incluant les sous types définis par la classification OMS 2016¹⁹,
- Patients réfractaires ou en rechute précoce (≤ 12 mois) à un traitement de 1^{ère} ligne,
- Les patients devaient avoir reçu un traitement de 1^{ère} ligne adapté, incluant un anti-CD20 (sauf si la tumeur n'exprime pas CD20) associé à un protocole de chimiothérapie à base d'anthracycline.
- Patients éligibles à une chimiothérapie d'intensification et d'une autogreffe de CSH,
- ECOG 0 ou 1.

Les patients ayant des antécédents d'autogreffe ou d'allogreffe de CSH ou ayant reçu des traitements antérieurs par CAR-T ou autre thérapie utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés ne pouvaient être inclus.

Le critère de jugement principal était la survie sans événement (SSE) définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression²⁰, ou l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome²¹, ou le décès toutes causes confondues.

L'évaluation était réalisée par un comité de relecture indépendant (CRI). L'analyse principale de la SSE était réalisée sur la population ITT²² et devait être réalisée après la survenue de 250 événements et lorsque tous les patients disposent d'un suivi d'au moins 9 mois.

Certains critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés selon la séquence hiérarchique suivante :

- 1. taux de réponse objective (ORR) :** défini comme le taux de réponse complète (CR) ou partielle (PR), selon les critères de Lugano (2014)²⁰. Lors de l'analyse principale, les patients n'ayant pas satisfait à tous les critères d'une réponse objective ont été considérés comme non répondants.

L'analyse a été réalisée sur la population ITT par un comité indépendant. L'analyse de l'ORR a eu lieu lors de l'analyse principale de la SSE.

- 2. survie globale (SG) :** définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues.

Une analyse intermédiaire de la SG était prévue au protocole lors de l'analyse principale de la SSE. L'analyse finale de la SG devait avoir lieu lorsqu'environ 210 décès avaient été observés ou au plus tard 5 ans après la randomisation du premier patient.

L'analyse a été réalisée sur la population ITT.

¹⁹ lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), NOS (ABC ou GCB), lymphome de haut grade à cellule B (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6), lymphome folliculaire transformé (LFT), lymphome B à grandes cellules riche en cellules T/histiocytes (LBRCTH), lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique, lymphome diffus à grandes cellules B primitif cutané de type jambe, lymphome diffus à grandes cellules B EBV+.

²⁰ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32 (27):3059-68.

²¹ Incluant une autogreffe dans le groupe YESCARTA en l'absence de réponse, ou un retraitement par YESCARTA

²² Population ITT inclut tous les patients randomisés

A noter que d'autres critères secondaires ont également été testés (notamment des critères de qualité de vie) mais sont considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests et au caractère ouvert de l'étude.

Résultats

Effectifs

Au total, 359 patients ont été randomisés : 180 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 179 dans le groupe contrôle (population ITT). Le suivi médian était de 24,9 mois.

Parmi les patients randomisés dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 170 (94 %) ont effectivement reçu le traitement (2 patients randomisés n'ont pas eu une leucaphérèse, 6 patients ayant eu une leucaphérèse n'ont pas eu de chimiothérapie lymphodéplétive et 2 ayant reçu une leucaphérèse et une lymphodéplétion n'ont pas reçu YESCARTA). Les raisons principales étaient : progressions (n = 2), EI (n = 4) et décès (n = 2).

Au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2^e dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ²³.

Le délai médian entre la leucaphérèse et la libération de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 13 jours (min-max : 10-24 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration (délai veine à veine) était de 26 jours (min-max : 16 à 52 jours).

Parmi les patients randomisés dans le groupe contrôle, 94 % (n = 168/179) ont reçu une chimiothérapie de rattrapage (50 % ont reçu R-ICE, 25 % ont reçu R-GDP, 3 % ont reçu R-ESHAP, 22 % ont reçu R-DHAP/R-DHAX). Selon l'investigateur, une réponse a été obtenue chez 45 % (n=80/179) des patients après une chimiothérapie de rattrapage. Au total, 35 % (n=62/179) ont reçu une chimiothérapie d'intensification et une autogreffe CSH à J50.

Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 59 ans (min-max : 21-81 ans) et 30 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus (28 % dans le groupe YESCARTA versus 32 % dans le groupe traitement standard). Plus de la moitié des patients inclus était des hommes (66 %).

Au total, 74 % des patients randomisés dans l'étude avaient une maladie réfractaire primaire et 26 % étaient en rechute (5 % dans les 6 mois suivant le traitement de première ligne et 21 % entre 6 mois et un an). Tous les patients inclus avaient un ECOG 0 (54 %) ou 1 (46 %) conformément aux critères d'inclusion. Ces pourcentages étaient similaires entre les 2 groupes. Chez les patients ayant reçu la greffe (n=62/179, 35 %), le pourcentage de patients ayant une rechute dans les 12 mois après une première ligne était plus élevé que dans l'intégralité du groupe contrôle (39 % versus 27 %) et le pourcentage des patients réfractaires était inférieur (61 % versus 73 %).

Selon l'investigateur, 63 % des patients inclus avaient un LDGCB NOS, 19 % avaient un lymphome de haut grade à cellule B (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6) et 13 % avaient un lymphome transformé.

Le pourcentage des patients ayant un score IPI ajustée sur l'âge à l'inclusion (sAAIPI) de 2-3 était de 45 %. Chez les patients ayant reçu la greffe (n=62/179, 35 %), le pourcentage des patients ayant un sAAIPI de 2-3 était de 37 %. Le pourcentage des patients avec un stade III/IV de la maladie était de 77 % dans le groupe YESCARTA versus 82 % dans le groupe contrôle. Chez les patients ayant reçu

²³ Un retraitement par YESCARTA a été autorisé chez les patients ayant une réponse complète/partielle à J50 puis qui progressaient par la suite pouvaient recevoir une deuxième lymphodéplétion avec réinjection de YESCARTA s'ils sont éligibles. Un seul retraitement par patient était autorisé.

la greffe (n=62/179, 35 %), le pourcentage des patients avec un stade III/IV de la maladie était de 82 %.

Des déviations importantes au protocole ont été rapportés chez 16 % des patients randomisés (17 % dans le groupe YESCARTA et 14 % dans le groupe contrôle) principalement pour cause de données manquantes (11 % versus 6 %).

Tableau 1. Caractéristiques des patients (population ITT ; étude ZUMA-7)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=180)	Groupe contrôle (N=179)	Total (N=359)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	57,1 (12,0)	57,4 (12,2)	57,2 (12,1)
Médiane (étendue)	58,0 (21–80)	60,0 (26–81)	59,0 (21–81)
Sexe, n (%)			
Homme	110 (61)	127 (71)	237 (66)
Femme	70 (39)	52 (29)	122 (34)
Statut ECOG, N (%)			
0	95 (53)	100 (56)	195 (54)
1	85 (47)	79 (44)	164 (46)
Meilleure réponse à la 1ère ligne de traitement, n (%)			
Réponse complète	46 (26)	47 (26)	93 (26)
Réponse partielle	60 (33)	62 (35)	122 (34)
Maladie stable	11 (6)	11 (6)	22 (6)
Progression	63 (35)	59 (33)	122 (34)
Réponse au traitement de 1ère ligne, d'après les éléments disponibles à la randomisation, n (%)			
Réfractaires primaires	133 (74)	132 (74)	265 (74)
Rechute ≤ 6 mois (de la fin de la 1ère L)	9 (5)	9 (5)	18 (5)
Rechute > 6 mois et ≤ 12 mois (de la fin de la 1ère L)	38 (21)	39 (22)	77 (21)
Score IPI ajusté sur l'âge à l'inclusion, n (%)			
0-1	98 (54)	100 (56)	198 (55)
2-3	82 (46)	79 (44)	161 (45)
Stade clinique d'Ann Arbor, n (%)			
I	10 (6)	6 (3)	16 (4)
II	31 (17)	27 (15)	58 (16)
III	35 (19)	33 (18)	68 (19)
IV	104 (58)	113 (63)	217 (60)
Type de lymphome non hodgkinien à grandes cellules B d'après le laboratoire central (classification OMS 2016), n (%)			
Lymphome diffus à grandes cellules B, NOS	126 (70)	120 (67)	246 (69)
Lymphomes de haut grade à cellule B sans réarrangement	0 (0)	1 (1)	1 (0)
Lymphomes de haut grade à cellule B avec réarrangements MYC/BCL2/BCL6	31 (17)	25 (14)	56 (16)

Non confirmé	15 (8)	13 (7)	28 (8)
Autres	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Données manquantes	3 (2)	15 (8)	18 (5)
Marqueur pronostic, d'après le laboratoire central, n (%)			
Lymphome double hit	25 (14)	15 (8)	40 (11)
Lymphome triple hit	6 (3)	10 (6)	16 (4)
Lymphome double expression	57 (32)	62 (35)	119 (33)
Réarrangement MYC	15 (8)	7 (4)	22 (6)
Non applicable	74 (41)	70 (39)	144 (40)
Données manquantes	3 (2)	15 (8)	18 (5)
Envahissement splénique, n (%)			
Oui	19 (11)	33 (18)	52 (14)
Non	161 (89)	146 (82)	307 (86)
Atteinte extranodale, n (%)			
Oui	103 (57)	120 (67)	223 (62)
Non	77 (43)	59 (33)	136 (38)

➔ Traitements concomitants

Dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), un traitement optionnel d'attente par corticoïdes était autorisé avant la lymphodéplétion, selon l'appréciation de l'investigateur. Au total, 36 % ont reçu un traitement par corticoïdes dans ce cadre.

Concernant les traitements concomitants, 66 % ont reçu un traitement par tocilizumab (avec ou sans corticoïdes), 45 % ont reçu des corticoïdes (avec ou sans tocilizumab) et 40 % ont reçu corticoïdes et tocilizumab.

➔ Critère de jugement principal : survie sans événement (SSE) – population ITT

Les résultats disponibles sont issus de l'analyse principale (cut-off du 18 mars 2021). Après un suivi médian de 23 mois dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et de 21 mois dans le groupe traitement standard, 252 événements étaient survenus chez 108 patients (60 %) du groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 144 patients (80 %) du groupe traitement standard.

La médiane de survie sans événement a été de 8,3 mois dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus 2 mois dans le groupe contrôle, **soit une différence absolue de 6,3 mois en faveur de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)**, HR = 0,40 ; IC_{95%} = [0,31 - 0,51] ; p < 0,0001. La supériorité de YESCARTA a ainsi été démontrée par rapport traitement standard en termes de survie sans événement.

Les types des événements survenus sont : progression (46 % versus 42 %), maladie stable comme meilleure réponse à J150 (2 % versus 0 %), instauration d'une nouvelle ligne de traitement²⁴ (5 % versus 35 %), et décès toutes causes (6 % versus 3 %).

²⁴ Incluant greffe de CSH dans le groupe YESCARTA après échec de YESCARTA ou un retraitement par YESCARTA

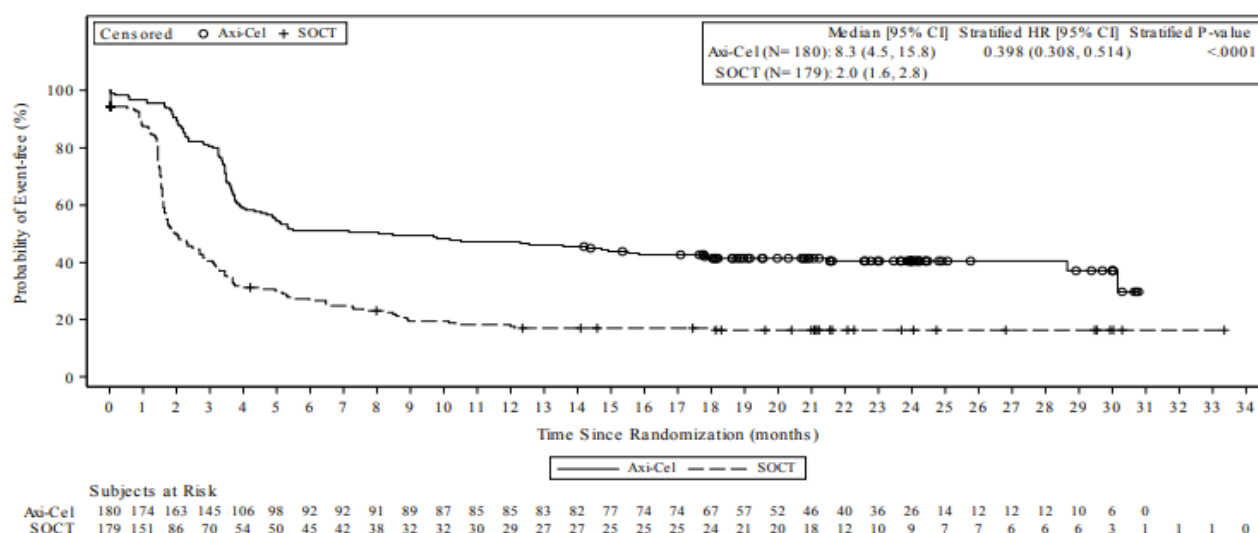


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement (SSE) (analyse principale du 18 mars 2021, population ITT ; étude ZUMA-7)

Les résultats des analyses en sous-groupes prédéfinis au protocole, exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, sont cohérents avec ceux observés dans la population ITT.

➔ Critères de jugements secondaires hiérarchisés

1. Taux de réponse objective (ORR)

Le taux de réponse a été de 83 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ($IC_{95\%} = [77,1 ; 88,5]$) versus 50 % dans le groupe traitement standard ($IC_{95\%} = [42,7 ; 57,8]$), soit **une différence absolue de 33 % en faveur du groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)** ($OR=5,3$; $IC_{95\%} = [3,1 ; 8,9]$, $p < 0,0001$). Une réponse complète a été rapportée chez 65 % versus 32 % et une réponse partielle a été rapportée chez 18 % dans les deux groupes.

A noter qu'à la date de l'analyse principale du 18 mars 2021 (suivi médian de 24,9 mois), le pourcentage de patients toujours répondeurs était de 40 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus 16 % dans le groupe traitement standard.

2. Survie globale (OS) – analyse intermédiaire prévue au protocole

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée lors de l'analyse principale du critère de jugement principal (SSE) du 18 mars 2021.

Le suivi médian pour l'analyse de la survie globale était de 24,7 mois dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ($IC_{95\%} = [23,3 ; 26]$) versus 24,1 mois dans le groupe traitement standard ($IC_{95\%} = [22,1 ; 25,1]$).

A cette date, 153 décès ont été observés : 72 décès (40 %) dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 81 décès (45 %) dans le groupe traitement standard, toutes causes confondues. **Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes** ($HR = 0,730$; $IC_{95\%} = [0,530 - 1,007]$; $p = 0,027$ supérieur au seuil prédéfini qui était de 0,004).

La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et était de 35,1 mois dans le groupe traitement standard ($IC_{95\%} = [18,5 ; NE]$).

A la demande de la FDA, une analyse actualisée de la survie globale a été effectuée pour intégrer les patients qui ont arrêté l'étude (perdus de vue, retrait du consentement ou décision de l'investigateur). Parmi les 14 patients ayant arrêté l'étude, 8 ont pu être identifiés [incluant 4 patients décédés avant l'analyse principale et 4 patients toujours en vie (3 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 1 dans le groupe traitement standard)]. L'analyse actualisée de la SG en intégrant les données des 8 patients n'a pas démontré de différence significative entre les deux groupes de traitements (HR = 0,708 ; IC_{95%} = [0,515- 0,972], p= 0,0159 > seuil de significativité de 0,0044).

➔ **Persistance du CAR-T**

A 24 mois, les cellules CART-T étaient détectables chez 12 des 30 patients (40 %) ayant pu être évalués.

➔ **Traitements ultérieurs**

Dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 41 % (n = 70/170) des patients ont reçu un traitement ultérieur pour le lymphome : 11 % (n=19/170) ont reçu un greffe de CSH (6 % une autogreffe de CSH et 5 % une allogreffe de CSH). Parmi les 19 patients ayant reçu une greffe CSH, 10 sont décédés et 9 étaient toujours en vie à la date de l'analyse. A noter qu'un retraitement par YESCARTA était autorisé et qu'au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2e dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)²⁵.

Dans le groupe contrôle, 71 % (n=120/168²⁶) des patients ont reçu un traitement ultérieur (dont 75/168 patients ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 16/168 ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 5/168 ont reçu un autre CAR-T). Une greffe de CSH a été réalisée ultérieurement chez 7 % des patients du groupe traitement standard (n=11/168).

4.5.2.2 Tolérance

Au total, 338 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement) : 170 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 168 dans le groupe contrôle.

Le pourcentage des patients ayant un événement indésirable (EI) de grade ≥ 3 a été de 91 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus 83 % dans le groupe traitement standard. Les plus fréquents sont des EI hématologiques [neutropénie (43 % versus 17 %), anémie (30 % versus 39 %), diminution du taux des PNN et des lymphocytes (29 % et 17 % versus 28 % et 11 %)], hypophosphatémie (18 % versus 13 %) et encéphalopathie [12 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)].

Dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), un EI de grade 5 a été rapporté chez 8 % des patients (n = 14) incluant 7 EI fatals (progression). Dans le groupe contrôle, un EI de grade 5 a été rapporté chez 4 % (n=7), incluant 5 EI fatals (progression).

Le pourcentage des patients ayant un événement indésirable grave (EIG) a été de 50 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus 46 % dans le groupe traitement standard, dont 42 % versus 40 % ayant un EIG de grade ≥ 3 : les plus fréquents dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont : encéphalopathie (9 %), aphasie (5 %), hypotension (4 %) et pneumonie (4 %). Dans

²⁵ Un retraitement par YESCARTA a été autorisé chez les patients ayant une réponse complète/partielle à J50 puis qui progressaient par la suite pouvaient recevoir une deuxième lymphodéplétion avec réinjection de YESCARTA s'ils sont éligibles. Un seul retraitement par patient était autorisé.

²⁶ Population de tolérance

le groupe traitement standard, les EIG de grade ≥ 3 les plus fréquents sont : neutropénie fébrile (13 %) et diminution du taux de plaquettes (3 %).

A la date de l'analyse (18 mars 2021), le pourcentage de décès a été de 38 % dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus 46 % dans le groupe traitement standard, incluant 28 % versus 38 % des patients décédés après progression de la maladie, 4 % versus 1 % après la survenue d'EI lié au traitement, 6 % versus 7 % de décès toutes causes. Dans les deux groupes, la majorité des patients sont décédés plus de 3 mois après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ou de la première dose du traitement de rattrapage (90 % versus 96 %).

Le pourcentage des patients ayant une neurotoxicité a été de 60 % versus 20 % dont : 21 % versus 1 % ayant une neurotoxicité de grade ≥ 3 , 6 % ayant un grade 4 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et aucun patient n'ayant une neurotoxicité de grade 5. Les EI neurologiques de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés sont : encéphalopathie (12 %), aphasie (7%), état confusionnel (5 %) et délire (1 %). A la date de l'analyse, la neurotoxicité s'est résolue chez 94 % des patients du groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 97 % des patients du groupe standard, ayant eu une neurotoxicité.

Au total, 92 % des patients du groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont eu un syndrome de relargage des cytokines (SRC) tous grades, incluant : 5 % de grade 3, 2 % de grade 4 et aucun SRC de grade 5 n'a été rapporté. Les symptômes de SRC de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés sont : hypotension (11 %), fièvre (9 %) et hypoxie (8 %). Le délai médian de déclenchement d'un SRC a été de 3 jours (min-max : 1 à 10 j) après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). A la date de l'analyse, le SRC s'est résolu chez tous les patients avec une durée médiane de 7 jours (min-max : 2 à 43 j).

4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue dans le périmètre concerné par la demande d'accès précoce, à savoir 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 CSH**.

A noter qu'une étude de phase II, non comparative, est réalisée le périmètre de l'indication revendiquée pour l'AMM non concerné par cette demande d'accès précoce, à savoir chez les patients non éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe (les résultats sont attendus pour juillet 2022).

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- de la modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité 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),
- de la démonstration de la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à une séquence thérapeutique composée d'une chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches (ce qui a concerné 35 % dans l'étude ZUMA-7) chez 359 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 autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (critère de jugement principal) et de taux de réponse (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

- des données de tolérance principalement marquées par des neurotoxicités et des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et en ligne avec le profil de tolérance connu de YESCARTA dans ses autres indications ;

Et malgré :

- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR-T en 3ème ligne en cas de progression dans le groupe contrôle ;
- la non-inclusion des patients nécessitant un traitement dans l'attente de l'administration du CAR-T cells (hors corticoïdes) dans l'étude ZUMA-7 ;
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie ;
- l'impossibilité de déterminer spécifiquement l'apport et la place du traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'autogreffe de cellules souches chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage.

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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

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. Le nombre de nouveaux cas de lymphome diffus à grandes cellules B a été estimé en France en 2018 à plus de 5 000 nouveaux cas.
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée compte-tenu de la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) démontrée versus la stratégie de prise en charge qui consiste en une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification + autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (et de taux de réponse), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert.
- ➔ Dès lors que 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.

- ➔ YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication « 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 ».

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 : 21/04/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 28/06/2022 Date d'examen et d'adoption : 06/07/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3) Code UCD : 34008 944 045 6 9
Demandeur	Gilead Sciences
Classification ATC	L01XX70

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

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