

## **Décision n°2023.0056/DC/SEM du 16 février 2023 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 16 février 2023.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité YESCARTA ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCES pour la spécialité YESCARTA, reçue le 21 décembre 2022 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 janvier 2023 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1<sup>er</sup> février 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire GILEAD SCIENCES a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

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 LDGCB a été estimé en France en 2018 à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. 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. Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB) est une nouvelle catégorie introduite dans la classification de l'OMS actualisée en 2016, confirmée en 2022. Cette entité a été classée initialement au sein de LDGCB par l'OMS (2008).
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans les indications considérées compte-tenu notamment de la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) démontrée versus la stratégie de prise en charge chez les patients ayant un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou encore de l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM, en 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une 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 et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

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® (axicabtagene ciloleucel) - 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup> cellules  
dispersion pour perfusion**

du laboratoire GILEAD SCIENCES

dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 16 février 2023.

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 x 10<sup>8</sup>  
cellules,**

Dispersion pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce post-  
AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023

- Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)
- Adulte

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires »

### Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

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

#### Il n'existe pas de traitement approprié.

##### → Chez les patients ayant un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à l'autogreffe de CSH

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 fondée sur 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. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où il est disponible uniquement dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM.

##### → Chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH mais éligibles à un traitement par CAR-T

Considérant l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM, en 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH, ils ne sont pas considérés comme un traitement approprié.

MINJUVI (tafasitamab) n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II L-MIND sont différents des patients concernés par l'indication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) [la majorité (75%) était en rechute tardive (après 12 mois) et la moitié a reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs].

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

---

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                     | <b>6</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                             | 6         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                                        | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                                    | 10        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                      | <b>10</b> |
| 3.1 Données disponibles                                                                             | 10        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                               | 10        |
| 3.2.1 Etude ZUMA-7                                                                                  | 10        |
| 3.2.2 Etude ALYCANTE (étude académique)                                                             | 15        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                             | 17        |
| 3.4 Données d'utilisation                                                                           | 19        |
| 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins                                         | 19        |
| 3.6 Programme d'études                                                                              | 20        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                                | <b>20</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>                                         | <b>22</b> |
| 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 22        |
| 5.2 Absence de traitement approprié                                                                 | 22        |
| 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 23        |
| 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 23        |
| 5.5 Recommandations                                                                                 | 24        |
| 5.6 Annexe                                                                                          | 25        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre procédural de l'avis</b>                         | <b>Demande d'autorisation d'accès précoce (AP) post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>DCI (code ATC)</b><br><b>Présentations concernées*</b> | Axicabtagene ciloleucel<br><b>YESCARTA 0,4 – 2 x 108 cellules, dispersion pour perfusion</b><br>– Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Laboratoire</b>                                        | GILEAD SCIENCES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>              | <b>Indication AMM :</b><br>« Yescarta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires ».<br><br><b>Périmètre de l'AMM concerné par cette demande d'AP post-AMM (qui n'a pas été évalué dans le cadre de l'AP pré-AMM octroyé par le Collège de la HAS le 13 juillet 2022) :</b><br>« traitement des patients atteints de <b>LHGCB et éligibles</b> à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de <b>LDGCB et LHGCB et non éligibles</b> à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires ». |
| <b>AMM</b>                                                | Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 août 2018<br>Date des rectificatifs et teneur :<br>– Extension d'indication : 21 juin 2022<br>« Yescarta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique. »<br>– Extension d'indication : 14 octobre 2022<br>« Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. »                                                                                                                                                                |
| <b>Conditions et statuts</b>                              | <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>Médicament réservé à l'usage hospitalier.<br>Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.<br><br><b>Statuts particuliers</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | <p>Médicament orphelin :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), incluant les lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB) : désignation du 16/12/2014, avec maintien de celle-ci le 22/09/2022 (opinion du Comité des Médicaments Orphelins)</li> <li>– lymphome folliculaire (LF) : désignation du 11/11/2015</li> <li>– lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) : désignation 09/10/2015</li> </ul> <p>Médicament de thérapie innovante (MTI) : désignation du 29/06/2015</p> <p><b>Accès précoce pré-AMM octroyée par le Collège de la HAS le 13 juillet 2022 pour 12 mois, dans une indication plus restreinte que celle faisant l'objet de la présente demande (hors patients non éligibles à la stratégie de greffe de CSH) :</b> « Traitement des patients adultes atteints de <b>lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)</b>, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et <b>éligibles</b> à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».</p> <p>Accès précoce pré-AMM octroyée par le Collège de la HAS, le 14 avril 2022 pour une durée de 12 mois, dans une autre indication : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».</p>                                                                                                                                                                         |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b>  | <p>« Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par Yescarta. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>Yescarta est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4 du RCP). Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion. La dose cible est de <math>2 \times 10^6</math> cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de <math>1 \times 10^6 - 2 \times 10^6</math> cellules/kg) avec un maximum de <math>2 \times 10^8</math> cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids <math>\geq 100</math> kg.</p> <p>La disponibilité de Yescarta doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. »</p> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p> |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>         | <p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites ex vivo à l'aide d'un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti-CD19 (ScFv) relié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zêta.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Information au niveau international*</b> | <p><b>Pour l'Europe :</b> YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas encore pris en charge dans les autres pays de l'UE, dans l'indication évaluée.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <b>Pour les Etats-unis:</b> YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM le 1er avril 2022 dans l'indication: « <i>Treatment of adult patients with large B-cell lymphoma that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy. Axicabtagene ciloleucel is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.</i> »                                    |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>  | <p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute (r/r), après au moins deux lignes de traitement systémique.</p> <p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) r/r après au moins trois lignes de traitement systémique.</p> |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <p>Calendrier d'évaluation</p> <p>– Date d'examen : 1er février 2023.</p> <p>Contributions de parties prenantes : non</p> <p>Expertise externe : Oui</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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 cas<sup>1</sup>). 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 LNH<sup>1</sup>.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %) et représentent environ 30- 40 % des LNH (tous types confondus)<sup>1</sup>.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les LDGCB sont 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. 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.

<sup>1</sup> Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphomes double ou triple hit, est une nouvelle catégorie introduite dans la classification de l'OMS actualisée en 2016, confirmée en 2022<sup>2</sup>. Cette entité a été classée initialement au sein de LDGCB par l'OMS<sup>3</sup> (2008).

Le LHGCB est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6)<sup>4</sup>.

## Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018<sup>5</sup> à plus de 5 000 nouveaux cas (incluant les LHGCB), 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. La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois<sup>6</sup> et 7,1 mois<sup>7</sup> chez les patients réfractaires primaires.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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<sup>8,9</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> ligne**, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1<sup>ère</sup> 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).

<sup>2</sup> Elias Campo et al., « The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications », *Blood* 117, no 19 (12 mai 2011): 5019-32, <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.

<sup>3</sup> Elias Campo et al., « The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee », *Blood* 140, no 11 (15 septembre 2022): 1229-53, <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.

<sup>4</sup> Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.

<sup>5</sup> 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

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

<sup>7</sup> Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », *Blood* 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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-DHAP<sup>10</sup>, R-ICE<sup>11</sup> ou R-GDP<sup>12</sup>) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une **chimiothérapie haute dose (intensification)**<sup>13</sup> et d'une **ACSH**.
- **Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure**, notamment en raison de l'âge, de l'état général et/ou des comorbidités, les mêmes protocoles de chimiothérapie de rattrapage peuvent être utilisés (notamment R-DHAP) ou des protocoles adaptés (type R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16).

MINJUVI (tafasitamab) dispose d'un accès précoce depuis le 27 janvier 2022<sup>14</sup> et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement<sup>15</sup> dans l'indication en association au lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome diffus à grandes cellules B, en 2ème ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH**.

POLIVY (polatuzumab) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients **non éligibles à une greffe** de cellules souches hématopoïétiques, mais son service médical a été jugé insuffisant par la CT<sup>16</sup> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

**Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :**

#### ➔ Traitements médicamenteux

**Chez les patients éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie :**

La prise en charge actuelle repose sur un protocole de chimiothérapie de rattrapage à adapter à la situation et au profil du patient (R-DHAP, R-ICE, R-GDP), utilisé hors AMM suivi, en cas de réponse, d'une chimiothérapie à haute dose d'intensification (ex : protocole BEAM) et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A noter que le Collège de la HAS a octroyé le 8 septembre 2022<sup>17</sup> à la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). »

<sup>10</sup> R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone)

<sup>11</sup> R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>12</sup> R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

<sup>13</sup> Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

<sup>14</sup> HAS. Décision n° 2022.0028/DC/SEM du 27 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité MINJUVI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/ctap25\\_minjuvi\\_decision\\_collège\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/ctap25_minjuvi_decision_collège_et_avis_ct.pdf) [consulté le 24/01/2023]

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 relatif à MINJUVI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi\\_30032022\\_avis\\_ct19553.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf) [consulté le 24/01/2023]

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492\\_POLIVY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18492.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf) [consulté le 24/01/2023]

<sup>17</sup> Décision n°2022.0295/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi\\_ap92\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi_ap92_decision_et_avis_ct.pdf) [consulté le 27/01/2023]

**Chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie :**

La prise en charge actuelle repose sur :

- un protocole de chimiothérapie de rattrapage à adapter à la situation et au profil du patient (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16) chez les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure.
- Ou MINJUVI (tafasitamab) indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome diffus à grandes cellules B, en 2ème ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH.**

**Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation**

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                    | Indication de l'AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date de<br>l'avis | SMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ASMR                                              |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Anticorps monoclonal anti-CD19                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
| MINJUVI<br>(tafasitamab)<br>INCYTE<br>BIOSCIENCES<br>France | MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). | 30/03/2022        | <p>IMPORTANT en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH,</li> <li>- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA</li> </ul> <p>La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de MINJUVI (tafasitamab) notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.</p> | ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle. |

POLIVY (polatuzumab) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients **non éligibles à une greffe** de cellules souches hématopoïétiques, mais son service médical a été jugé insuffisant par la CT<sup>16</sup> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Il n'est pas considéré comme une alternative thérapeutique.

**➔ Traitements 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.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il subsiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

# 3. Synthèse des données

## 3.1 Données disponibles

La demande de remboursement de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) repose principalement sur :

- **Une étude de phase III (ZUMA-7)**, comparative versus 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 cellules B (LHGCB) [classification OMS 2016]), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1ère ligne de traitement **et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH**, qui sera analysée ci-après.
- **Une étude académique française de phase II (ALYCANTE)**, non comparative, chez des patients ayant un LDGCB et LHGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après un traitement de 1ère ligne à base d'immunochimiothérapie, qui **ne sont pas éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe** mais qui restent éligibles à un CAR T, décrite ci-après.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

➔ Chez les patients ayant un LHGCB éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe

### 3.2.1 Etude ZUMA-7

#### Objectif principal et schéma de l'étude

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 à la chimiothérapie de rattrapage suivie en cas de réponse d'une intensification et d'une autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (SSE), chez des patients atteints de LDGCB (incluant des lymphomes de haut grade à cellules B [classification OMS 2016]), **réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1ère ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH**.

L'analyse principale a été réalisée le 18 mars 2021 après un suivi médian de 24,9 mois (min-max : 17,5-37,8) chez tous les patients inclus atteints de LDGCB (incluant des **lymphomes de haut grade à cellules B**).

L'étude prévoit un suivi de 15 ans après l'inclusion du dernier patient dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et de 5 ans dans le groupe comparateur.

#### Traitements reçus

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  $2 \times 10^6$  cellules CAR-T anti CD19/kg.
- précédée d'une leucaphérèse réalisée approximativement dans les 5 jours suivant la randomisation<sup>18</sup> 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 suite<sup>19</sup>. Un seul retraitement par patient était autorisé. Pour les patients retraités avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 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 a été prise en compte pour l'analyse (quel que soit le médicament ultérieur).

– **Dans le groupe traitement standard :**

Tous les patients recevaient une chimiothérapie de rattrapage (2 ou 3 cycles) au choix de l'investigateur parmi les protocoles R-GDP<sup>20</sup>, R-DHAP/R-DHAPX<sup>21</sup>, R-ICE<sup>22</sup> ou R-ESHAP<sup>23</sup>, suivie en cas de réponse favorable (complète ou partielle), d'une chimiothérapie d'intensification (le plus souvent par un protocole BEAM<sup>24</sup> ou CBV<sup>25</sup>) 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 1ère ligne de traitement : réfractaire primaire, rechute  $\leq$  6 mois, ou rechute  $> 6$  et  $\leq 12$  mois.
- le score pronostique IPI ajustée sur l'âge à l'inclusion (sAAIPI) : faible (0 à 1) versus haut (2 à 3).

## Critères de jugement

- **Le critère de jugement principal** était la survie sans événement (SSE) définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression<sup>26</sup>, ou l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome<sup>27</sup>, ou le décès toutes causes confondues.

A noter que la stabilité de la maladie comme meilleure réponse est comptabilisée comme un événement à J150.

<sup>18</sup> Après la réalisation de la leucaphérèse les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente à base de corticothérapie selon le choix de l'investigateur pour stabiliser l'état du patient pendant la période de fabrication de YESCARTA. Aucun autre traitement de « bridge » n'a été autorisé.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Protocole à base de rituximab + gemcitabine + dexaméthasone + cisplatine ou carboplatine

<sup>21</sup> Protocole à base de rituximab + dexaméthasone + cisplatine ou oxaliplatine + haute dose de cytarabine

<sup>22</sup> Protocole à base de rituximab + ifosfamide + carboplatin + étoposide

<sup>23</sup> Protocole à base de rituximab + étoposide + méthylprednisolone + cisplatine + cytarabine

<sup>24</sup> BEAM : Carmustine + étoposide + aracytine + melphalan

<sup>25</sup> CBV : cyclophosphamide, carmustine, étoposide.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> Incluant une autogreffe dans le groupe YESCARTA en l'absence de réponse, ou un retraitement par YESCARTA

L'évaluation était réalisée par un comité de relecture indépendant (CRI). L'analyse principale de la SSE était réalisée sur la population ITT<sup>28</sup> et devait être réalisée après la survenue de 250 événements et lorsque tous les patients disposent d'un suivi d'au moins 9 mois.

**Deux critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés selon la séquence suivante :**

1. **taux de réponse objective (ORR) :** défini comme le taux de réponse complète (CR) ou partielle (PR), selon les critères de Lugano (2014)<sup>26</sup>. 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.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires et la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un lymphome à grandes cellules B, histologiquement confirmé, et incluant les sous types définis par la classification OMS 2016<sup>29</sup> [incluant des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB)], étaient réfractaires ou en rechute précoce ( $\leq 12$  mois) à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, et éligibles à une stratégie visant l'autogreffe.

Un total de 359 patients a été randomisé : 180 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 179 dans le groupe comparateur (population ITT).

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 (axicabtagene ciloleucel)]. Les raisons principales étaient : progressions (n = 2), EI (n = 3) et décès (n = 3).

Au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2<sup>e</sup> dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)<sup>30</sup>.

<sup>28</sup> Population ITT inclut tous les patients randomisés

<sup>29</sup> lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), NOS (ABC ou GCB), lymphome de haut grade à cellules 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+.

<sup>30</sup> 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.

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.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian était de 59 ans (min-max : 21 à 81 ans) et 30 % avaient ≥ 65 ans.

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. Un pourcentage de 63 % (226/359) des patients inclus avaient un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) NOS et **19% (70/359) avaient un lymphome de haut grade à cellules B** (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6).

### Délai d'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Pour les 170<sup>31</sup>/180<sup>32</sup> patients qui ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), le délai médian de la leucaphérèse à l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été de **26 jours** (intervalle : 16 à 52 jours).

### 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.

### 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 (6 %) sont décédés et 9 (5 %) étaient toujours en vie à la date de l'analyse. A noter qu'un retraitement par

<sup>31</sup> 170 patients ont reçu effectivement YESCARTA : 132 patients aux Etats-Unis + Canada et 38 dans le reste du monde

<sup>32</sup> 180 patients ont été randomisés dans le groupe YESCARTA

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était autorisé et qu'au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2e dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)<sup>33</sup>.

Dans le groupe traitement standard, 71 % (n=120/168<sup>34</sup>) des patients ont reçu un traitement ultérieur (dont 45 % ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 9,5 % ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 3 % 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).

### Résultats sur le critère de jugement principal – survie sans événement (SSE), évaluée par CRI

L'analyse a été réalisée chez tous les patients randomisés (incluant 19 % des patients ayant un LHGCB et éligibles à la greffe de CSH).

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard en termes de SSE (suivi médian de 23 mois vs 21 mois) : **la médiane de SSE a été de 8,3 mois vs 2 mois, Δ = 6,3 mois**, (HR = 0,40 ; IC<sub>95%</sub> = [0,31 - 0,51] ; p < 0,0001), population ITT.

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

### Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés :

L'analyse a été réalisée chez tous les patients randomisés (incluant 19 % des patients ayant un LHGCB et éligibles à la greffe de CSH).

#### 1. Taux de réponse objective (ORR), évalué par CRI

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard en termes de taux de réponse objective : **83 % (IC<sub>95%</sub> = [77,1 ; 88,5]) versus 50 % (IC<sub>95%</sub> = [42,7 ; 57,8])**, Δ = 33 %, (OR=5,3 ; IC<sub>95%</sub> = [3,1 ; 8,9], p < 0,0001).

Le pourcentage des réponses complètes a été de 65 % versus 32 % et le pourcentage des réponses partielles a été de 18 % dans les 2 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 % versus 16 %.

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

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'a pas démontré sa supériorité par rapport au traitement standard en termes de survie globale, lors de l'analyse intermédiaire (HR = 0,73 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 - 1,01] ; NS<sup>36</sup>).

Le pourcentage de décès a été de 40 % vs 45 %, toutes causes confondues.

<sup>33</sup> 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.

<sup>34</sup> Population de tolérance

<sup>35</sup> Incluant greffe de CSH dans le groupe YESCARTA après échec de YESCARTA ou un retraitement par YESCARTA

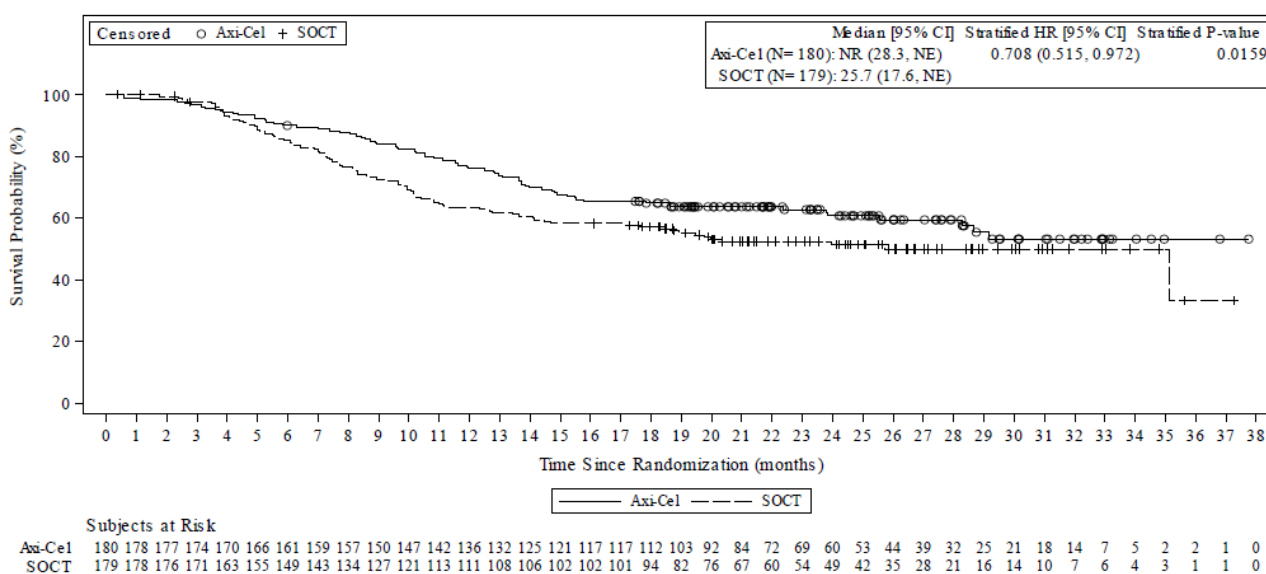
<sup>36</sup> p= 0,027 supérieur au seuil prédéfini qui était de 0,004

A noter que la moitié des patients du groupe traitement standard (56%) ont reçu un traitement ultérieur par CAR-T.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et a été de 35,1 mois dans le groupe traitement standard (IC<sub>95%</sub> = [18,5 ; NE]).

A la demande de la FDA et de l'EMA, 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 (1 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 3 dans le groupe traitement standard)]. L'analyse actualisée de la SG en intégrant les données des 8 patients n'a pas démontré de différence entre les deux groupes de traitements (HR = 0,708 ; IC<sub>95%</sub> = [0,515- 0,972], p= 0,0159 > seuil de significativité de 0,0044).

**Figure 1 : étude ZUMA-7. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) au 18 mars 2021 (1ère analyse intermédiaire), population ITT**



## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ZUMA-7 à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30<sup>37</sup> et EQ-5D-5L<sup>38</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

➔ Chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe :

### 3.2.2 Etude ALYCANTE (étude académique)

#### Objectif principal et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse métabolique complète (CMR) à 3 mois (évaluation radiologique par TEP-TDM), par

<sup>37</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

<sup>38</sup> Il s'agit d'un questionnaire générique comprenant 5 dimensions. Le score varie de 0 « le pire état de santé », à 100 décrit comme « le meilleur état de santé »

l'investigateur, chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkiniens à cellules B (LNH-B), réfractaire ou en rechute, dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement de 1ère ligne, **non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe** mais qui restent éligibles à un traitement par CAR-T.

L'étude prévoit un suivi de 3 ans après l'inclusion du dernier patient (fin prévue en 2025).

### Traitements reçus

- YESCARTA : une perfusion unique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est administrée à la dose de  $2 \times 10^6$  cellules CAR-T anti CD19/kg, précédée d'une leucaphérèse réalisée approximativement dans les 15 jours suivant l'inclusion et l'obtention du consentement et d'une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement de 3 jours (par cyclophosphamide et fludarabine).

Après la réalisation de la leucaphérèse les patients pouvaient recevoir un traitement de type « bridge » à base de :

- 1 ou 2 cycles de R-GEMOX<sup>39</sup> ; la dernière perfusion devant être terminée moins de 14 jours avant le début de la chimiothérapie de conditionnement.
- corticostéroïdes (type et dose à la discrétion de l'investigateur) qui devaient être interrompus au moins 2 jours avant la réalisation du TEP- TDM pré-traitement.

### Critère de jugements

**Le critère de jugement principal** était la **réponse métabolique complète (CMR)<sup>40</sup> à 3 mois** après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), évaluée par l'investigateur, d'après la classification de Lugano 2014 et à partir des résultats du TEP-TDM.

L'analyse principale est prévue sur les 40 premiers patients ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), définie comme la population mITT<sup>41</sup>.

Une analyse secondaire est prévue sur la totalité des patients de l'étude (N=60)<sup>42</sup>.

### Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un lymphome non hodgkinien agressif à cellules B (LNH-B) en rechute ou réfractaire primaire, histologiquement confirmé, et ayant l'une des histologies suivantes à la rechute d'après la classification OMS 2016 :

- lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB),
- lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB)
- lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B)
- lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)
- lymphome folliculaire transformé

<sup>39</sup> La posologie devra être conforme aux standards locaux (généralement Rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup>, gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup> et oxaliplatine à 100 mg/m<sup>2</sup>)

<sup>40</sup> Seuls les patients en réponse complète seront considérés comme répondeurs dans cette analyse. Les patients en réponse partielle métabolique (PMR), maladie stable/progression (SD/PD) ou pour lesquels les données sont manquantes seront considérés non répondeurs.

<sup>41</sup> tous les patients ayant reçu la perfusion de YESCARTA.

<sup>42</sup> La taille de l'échantillon a été estimée à 44 patients considérant les hypothèses fixées dans le protocole. Le protocole prévoyait également de garantir le maintien de ces hypothèses chez les patients âgés de plus et de moins de 70 ans, considérant une distribution équivalente dans les deux sous-groupes d'âge. Cela implique l'ajout de 22 patients. Au total, 60 patients devraient être inclus dans l'étude.

Ils étaient réfractaires ou en rechute, dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement de 1ère ligne, **non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe**<sup>43</sup> mais qui restent éligibles à un traitement par CAR-T<sup>44</sup>.

Au total, 69 patients ont été inclus dans l'étude (entre 19 mars 2021 et le 4 mai 2022) et 62 (90 %) ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Les résultats présentés sont issus de l'analyse du 17 octobre 2022 sur les 40 premiers patients traités par YESCARTA (population mITT). Le suivi médian depuis l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 10 mois (2,1 ; 14,6).

Les résultats de l'analyse incluant les 20 patients supplémentaires sont attendus en Q2 2023.

L'âge médian était de 68 ans (min-max : 49 – 81 ans). Au total, 82,5% (n=33) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 45% (n=18) avaient ≥ 70 ans.

Parmi les 40 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

- 36 patients ont une évaluation de la réponse métabolique complète (CMR) à 3 mois après la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ; 4 patients sont décédés avant l'évaluation en raison d'une infection à mucormycose, d'une infection périnéale, d'un sepsis et d'un lymphome.
- 3 patients supplémentaires sont décédés après l'évaluation de la CMR [lymphome (n=1), COVID-19 (n=2)].

La majorité des patients avait un LDGCB (92 %) et 2,5 % avait un LHGCB. Au total, 52,5 % des patients étaient réfractaires primaire et 47,5 % étaient en rechute < 12 mois.

La majorité des patients ont reçu une thérapie « bridge » par R-GEMOX (90 %).

### ➔ Résultats sur le critère de jugement principal – réponse métabolique complète à 3 mois évaluée par l'investigateur :

Dans la population mITT, après un suivi médian de 10 mois, 28 parmi les 40 premiers patients traités ont eu une réponse métabolique complète soit 70 %.

La durée de maintien de cette réponse n'est pas renseignée dans le dossier du laboratoire.

Les résultats de l'analyse incluant les 20 patients supplémentaires sont attendus au 2<sup>e</sup> trimestre 2023.

## 3.3 Profil de tolérance

### Etude ZUMA-7

Dans l'étude ZUMA-7, 338 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance<sup>45</sup> : 170 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 168 dans le groupe comparateur.

<sup>43</sup> Patients inéligibles à une autogreffe définis comme suit :

Patients jugés inéligibles à une autogreffe par l'équipe médicale ET au moins un des critères suivants : Age ≥ 65 ans, Ou âge ≥ 18 ans et HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) ≥ 3 , Ou âge ≥ 18 ans et antécédent d'autogreffe de CSH (en consolidation de 1ère ligne)

<sup>44</sup> Patients éligibles à un CAR T définis comme suit : patients jugés éligibles à un CAR T par l'équipe médicale ET remplissant tous les critères suivants : Score ECOG de 0, 1 ou 2, accès vasculaire permettant la leucaphérèse, neutrophiles ≥ 1G/L, numération plaquettaire ≥ 75 G/L, lymphocytes ≥ 0,1 G/L, Clairance de la créatinine (telle qu'estimée par Cockcroft Gault ou MDRD) ≥ 40mL/min, ASAT/ALAT ≤ 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) , Bilirubine totale ≤ 26 µmol/L, sauf chez les sujets atteints du syndrome de Gilbert, Fraction d'éjection cardiaque ≥ 45%, Saturation en oxygène ≥ 92%

<sup>45</sup> Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

A la date de l'analyse principale (18 mars 2021), le profil de tolérance de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) a été comparable à celui dans les autres indications évaluées. Aucun nouveau signal n'a été rapporté dans l'étude ZUMA-7.

Le pourcentage des EI de grades  $\geq 3$  a été comparable entre les deux groupes (91 % dans le groupe YESCARTA versus 83 % dans le groupe traitement standard. Les plus fréquemment rapportés ( $> 10$  %) ont été des EI hématologiques (notamment une neutropénie, anémie, thrombopénie) dans les 2 groupes et encéphalopathie (12 %) dans le groupe YESCARTA.

Plus de la moitié des patients du groupe YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) a rapporté un EI neurologique (60 % vs 20 % dans le groupe traitement standard), dont 21 % de grade  $\geq 3$  (versus 1 % dans le groupe traitement standard). Les EI neurologiques de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés dans le groupe YESCARTA sont : encéphalopathie (12 %), aphasie (7%) et état confusionnel (5 %). Aucun n'a été fatal.

La majorité des patients du groupe YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) ont eu un syndrome de relargage des cytokines (SRC) tous grades (92 %), dont 7 % de grades  $\geq 3$ . Aucun n'a été fatal. Le délai médian de déclenchement d'un SRC a été de 3 jours (min-max : 1 à 10 j) après l'administration de YESCARTA (acicabtagene 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).

Des infections ont été rapportées dans les 2 groupes (41 % vs 30 %), dont 14 % vs 11 % de grade  $\geq 3$ .

Le pourcentage des événements indésirables graves (EIG) a été également comparable entre les deux groupes (50 % versus 46 %). Les plus fréquemment rapportés ont été des symptômes du SRC (fièvre, hypotension) et encéphalopathie (10 % vs 1 %).

Le pourcentage de décès a été de 38 % vs 46 %<sup>46</sup>. Des EI d'issue fatale ont été rapporté chez 4 % vs 1 %, parmi lesquels 1 % dans chaque groupe (n=2)<sup>47</sup> ont été considérés liés aux traitements.

Les résultats actualisés de tolérance (17 octobre 2021) ont rapporté 6 nouveaux décès<sup>48</sup> dans le groupe YESCARTA versus un seul dans le groupe traitement standard. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

## Etude ALYCANTE

Les 40 premiers patients traités par YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) ont été inclus dans l'analyse de tolérance. Après un suivi médian de 10 mois, la majorité des patients (90 %) ont eu un SRC, dont 10 % de grades  $\geq 3$  et plus de la moitié ont eu une neurotoxicité (55 %), dont 20 % de grades  $\geq 3$ .

Des EI hématologiques de grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 72,5 % (notamment une anémie, neutropénie, thrombopénie).

Au total, 5 EI d'issue fatale ont été rapportés<sup>49</sup> (12,5 %), dont 3 ont été considérés comme liés au traitement par YESCARTA (acicabtagene ciloleucel).

## Données du PGR et du PSUR

Le résumé des risques du PGR de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) (version 7.0 du 22 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

---

<sup>46</sup> population de tolérance.

<sup>47</sup> Réactivation hépatite B et leuco encéphalopathie progressive multifocale dans le groupe YESCARTA ; arrêt cardiaque et syndrome de détresse respiratoire aigu dans le groupe traitement standard.

<sup>48</sup> Causes des décès dans le groupe YESCARTA : progression de la maladie (n=4) et COVID-19 (n=2)

<sup>49</sup> Parmi 7 décès rapportés

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Effets indésirables neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux</li> <li>– Syndrome de relargage des cytokines</li> <li>– Cytopénies incluant des anémies aplasiques</li> <li>– Infections</li> <li>– Hypogammaglobulinémie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cancer secondaire</li> <li>– Immunogénicité</li> <li>– Formation d'un Rétrovirus compétent pour la réplication (RCR)</li> <li>– Syndrome de Lyse Tumorale (TLS)</li> <li>– Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)</li> <li>– Transmission d'agents infectieux par le produit</li> <li>– Diminution de la viabilité du produit en raison de préparation de perfusion inappropriée</li> <li>– Rechute de la maladie avec CD19 négatif</li> <li>– Persistance du CAR T chez les patients en rechute</li> <li>– Défaut de production d'un CAR T viable</li> </ul> |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante</li> <li>– Utilisation chez des patients non-caucasiens</li> <li>– Réapparition ou exacerbation d'un trouble auto-immun</li> <li>– Tolérance à long terme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Selon les données du dernier PSUR (PSUR 8 couvrant la période du 18 Octobre 2021 au 17 Avril 2022), l'exposition cumulée à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en post-commercialisation est estimée à environ 7 447 patients (dont 4 189 aux Etats-Unis). Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

### 3.4 Données d'utilisation

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est disponible depuis le 13/07/2022 dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM 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 ».

Selon les données transmises par le laboratoire, 120 patients ont été inclus dans l'AP pré-AMM à ce jour<sup>50</sup>. Aucun rapport n'est encore disponible.

### 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Le traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion.

Comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, il doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités.

<sup>50</sup> Données recueillies depuis le 25 juillet 2022 au 25 janvier 2023

Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'événements neurologiques. À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques.

En l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

##### Adulte

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                      | Disponibilité des données |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| ZUMA-12        | Etude de phase II, monobras, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'acicabtagène ciloleucel dans le traitement en première ligne, des patients ayant un LDCGB. | Mai 2021                  |

#### → Dans d'autres indications

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude                                                                                                                | Disponibilité des données |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| ZUMA-5         | Etude de phase II, monobras, en ouvert, chez des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaire. | 09/2036                   |

## 4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) repose sur :

#### → Chez les patients ayant un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe

L'étude ZUMA-7, de phase III randomisée, en ouvert, ayant randomisé 359 patients **[dont 19 % de patients ayant un lymphome de haut grade à cellules B<sup>51</sup> (LHGCB), concerné par cette demande d'AP post-AMM]**.

Les LHGCB étaient un critère d'inclusion de l'étude ZUMA-7. Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans ZUMA-7, évaluées par l'investigateur, et d'après la classification OMS 2016, étaient : 63 % des patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) NOS, **19 % ayant un LHGCB** (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6) et 13 % de lymphome transformé.

<sup>51</sup> Les LHGCB étaient un critère d'inclusion

L'analyse principale, réalisée chez tous les patients randomisés, a démontré la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) chez 359 patients adultes atteints de LDGCB (incluant 19 % de patients ayant un LHGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1ère ligne de traitement et **éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH** :

- sur la survie sans événement (SSE, critère de jugement principal) avec une différence en médiane de SSE de **6,3 mois** (8,3 vs 2 mois ; HR = 0,40 ; IC<sub>95%</sub> = [0,31 - 0,51] ; p < 0,0001),
- sur le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une différence en taux de réponse objective de **33 %**, (83 % vs 50 % ; OR=5,3 ; IC<sub>95%</sub> = [3,1 ; 8,9], p < 0,0001).

**Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des analyses en sous-groupe, en fonction des caractéristiques cliniques (LDGCB ou LHGCB), du fait de leur caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha.**

Pour rappel, un accès précoce est octroyé par le Collège de la HAS (décision du 13/07/2022), dans le périmètre de l'AMM qui concerne « 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)** », et repose sur les résultats de la même étude décrite ci-dessus (ZUMA-7).

#### ➔ **Chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe :**

Les résultats de l'étude ALYCANTE, non comparative, réalisée chez 40 patients **non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe** mais qui restent éligibles à un traitement par CAR-T, suggèrent que 70 % des patients ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avaient une réponse métabolique complète à 3 mois (IC<sub>95%</sub> = [53,5 - 83,4]), après un suivi médian de 10 mois.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale lors de son analyse intermédiaire, dans l'étude ZUMA-7 (HR = 0,73 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 - 1,01] ; NS), mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR-T en 3ème ligne en cas de progression dans le groupe traitement standard (56 %),
- 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 non comparatif de l'étude ALYCANTE réalisée chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe et le faible nombre des patients inclus dans cette étude, mais considérant l'absence de consensus concernant l'appréciation de l'éligibilité ou non à l'autogreffe qui est laissée à la décision du médecin,
- 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, qui ont reçu effectivement l'autogreffe,

- l'absence de données concernant les patients nécessitant un traitement de rattrapage dans des délais incompatibles avec le temps d'attente entre la leucaphérèse et la réinjection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel),
- un profil de tolérance principalement marqué par des neurotoxicités et des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et en ligne avec le profil de tolérance connu de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans ses autres indications.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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.

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

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**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. 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.

### 5.2 Absence de traitement approprié

#### ➔ Chez les patients ayant un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à l'autogreffe de CSH

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. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où il est disponible uniquement dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM.

#### ➔ Chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH mais éligibles à un traitement par CAR-T

Considérant l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM, en 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH, **ils ne sont pas considérés comme un traitement approprié.**

MINJUVI (tafasitamab) dispose d'un accès précoce depuis le 27 janvier 2022<sup>14</sup> et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement<sup>15</sup> dans l'indication en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome diffus à grandes cellules B, en 2ème ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH**. Néanmoins, les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II L-MIND sont différents des patients concernés par l'indication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la mesure où la majorité (75%) était en rechute tardive (après 12 mois) et la moitié a reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs. **Il n'est pas considéré comme un traitement approprié.**

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Compte-tenu de :

- d'une démonstration d'une 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 concernée 35 % dans l'étude ZUMA-7) chez 359 patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), 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 résultats de l'étude ALYCANTE, non comparative, réalisée chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR-T, qui suggèrent l'obtention d'une réponse métabolique complète à 3 mois après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez 70 % des patients ( $IC_{95\%} = [53,5 - 83,4]$ ), après un suivi médian de 10 mois.
- 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 (axicabtagene ciloleucel) dans ses autres indications ;

Et malgré :

- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale lors de son analyse intermédiaire, dans l'étude ZUMA-7 ( $HR = 0,73$  ;  $IC_{95\%} = [0,53 - 1,01]$  ; NS), mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR-T en 3ème ligne après progression dans le groupe traitement comparateur,
- 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 non comparatif de l'étude ALYCANTE réalisée chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe et le faible nombre des patients inclus dans cette étude, mais considérant l'absence de consensus concernant l'appréciation de l'éligibilité ou non à l'autogreffe qui est laissée à la décision du médecin,
- 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, qui ont reçu effectivement l'autogreffe,
- l'absence de données concernant les patients nécessitant un traitement de rattrapage dans des délais incompatibles avec le temps d'attente entre la leucaphérèse et la réinjection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

**Ce médicament est susceptible d'être innovant car :**

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le périmètre de l'indication AMM suivant :**

**« le traitement des patients adultes atteints de :**

- lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) et éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH,
- ou d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH,

**ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires ».**

**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.**

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

## 5.6 Annexe

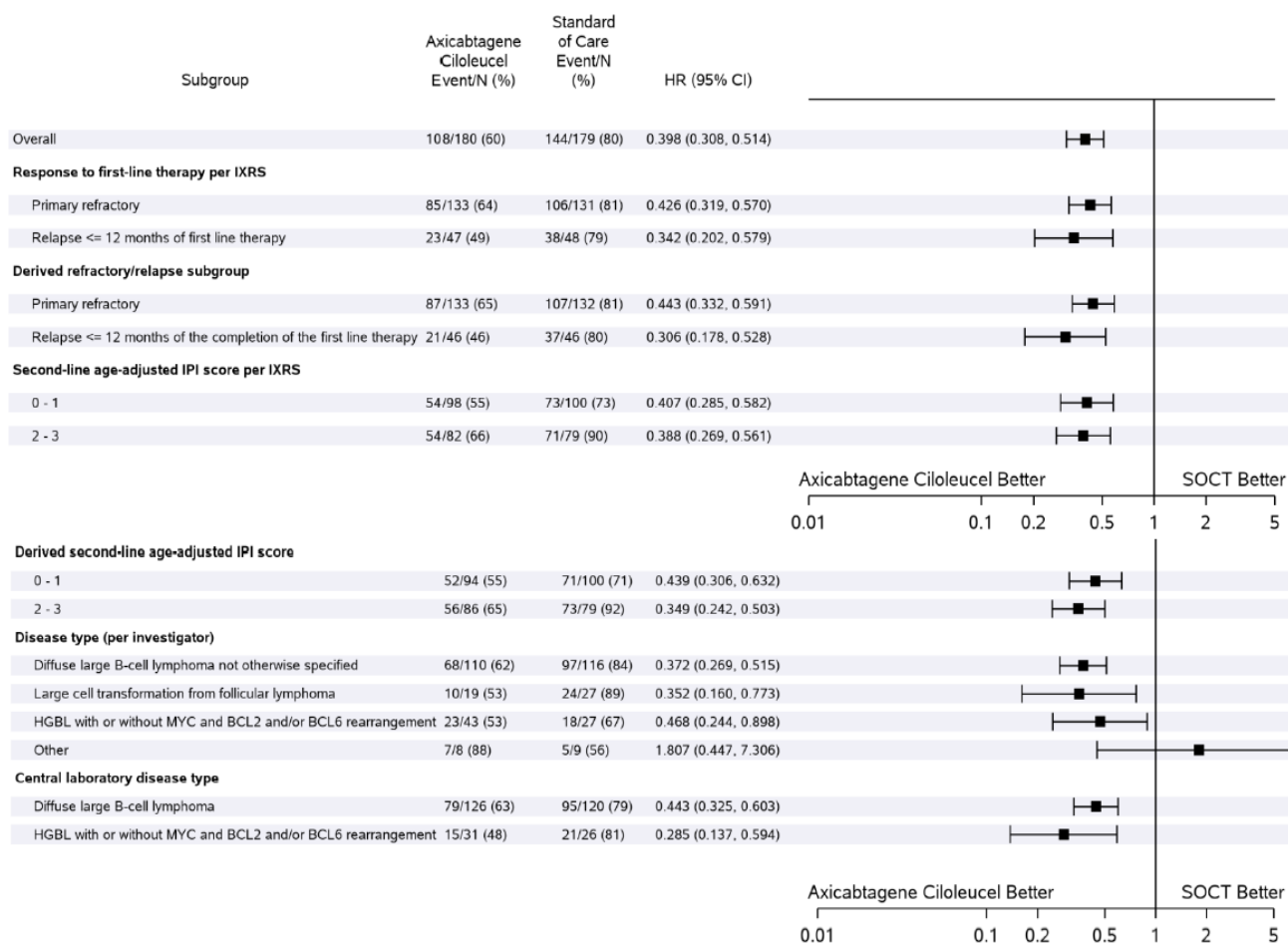


Figure 1 : Forest plot pour l'analyse en sous-groupes (exploratoire) de la SSE dans l'étude ZUMA-7