

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

axicabtagene ciloleucel

YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸
cellules,

dispersion pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

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

Avis favorable au remboursement dans « 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 »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) chez les patients adultes ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

Au regard des données disponibles, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (91 % des patients dans ZUMA-7), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,

	– YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR T, – le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte-tenu : – d'une démonstration d'une supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), par rapport à une stratégie incluant une autogreffe de cellules souches (qui a concernée 35 % dans l'étude ZUMA-7), en termes de survie sans événement (8,3 mois vs 2 mois, HR = 0,40 ; IC95% = [0,31 - 0,51]) et de taux de réponse (83 % versus 50 %, OR=5,3 ; IC95% = [3,1 ; 8,9]), dans une étude de phase III, randomisée, réalisée chez les patients éligibles à une autogreffe de CSH, – d'un pourcentage de réponse métabolique complète à 3 mois de 70 % (IC95% = [53,5 - 83,4]), dans une étude non comparative, chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T, sur un suivi 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 ; IC95% = [0,53 - 1,01] ; NS), mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR T en 3^{ème} ligne après progression dans le groupe comparateur, – l'absence de données permettant de déterminer spécifiquement l'apport 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 dans des délais incompatibles avec le temps d'attente entre la leucaphérèse et la réinjection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), – le caractère exploratoire des données de qualité de vie, la Commission considère que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge 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.

Population cible	La population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est estimée entre 610 à 800 patients .
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande : – à être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ZUMA-7 (attendue pour le 2^{ème} trimestre 2023), – la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement en 2^{ème} ligne du LDGCB et du LHGCB, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T. La Commission réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 3 ans à compter de la date du présent avis. Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation : – les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement, – les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection, – les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection, – la persistance du CAR T, – le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient, – les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure, – le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...) La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes < 10%. Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.
Recommandations particulières	➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge L'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de

santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

→ **Autres demandes**

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR T et aux risques encourus par le patient.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Chez les patients éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe	13
3.2.2 Chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe	18
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Demandes de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Février 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (ATC) Présentations concernées*	axicabtagene ciloleucel (L01XX70) YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion – 1 poche(s) EVA : éthylène vinyl acétate copolymère suremballée(s)/surpochée(s) de 68 ml avec matériel(s) de perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GILEAD SCIENCES
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 »
AMM	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 août 2018 « Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaires ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. » Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication : 21 juin 2022 « 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. » – Extension d'indication : 14 octobre 2022 « 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. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers Médicament orphelin : – 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) – lymphome folliculaire (LF) : désignation du 11/11/2015 – lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) : désignation 09/10/2015 Médicament de thérapie innovante (MTI) : désignation du 29/06/2015

	Accès précoce pré-AMM octroyé 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) : « 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) ». Accès précoce post-AMM en cours d'évaluation dans le périmètre complémentaire de l'AMM « 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 ». Accès précoce pré-AMM octroyé 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 ».
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. Posologie 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 2×10^6 cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg) avec un maximum de 2×10^8 cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg. La disponibilité de Yescarta doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. » « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	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.
Information au niveau international*	Pour l'Europe : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas encore pris en charge dans les autres pays de l'UE, dans l'indication évaluée. Pour les Etats-unis: YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM le 1^{er} avril 2022 dans l'indication: « <i>Treatment of adult patients with large</i>

	<i>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>
Autres indications de l'AMM	YESCARTA 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. YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) r/r après au moins trois lignes de traitement systémique.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 1er février 2023. – Date d'adoption : 15 février 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : Oui

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 cas¹). 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 LNH¹.

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)¹.

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 (LFT). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé. Le LDGCB est un lymphome agressif 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.

Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphome double ou triple hit, est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6)².

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

² 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.

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018³ à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic. La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois⁴ et 7,1 mois⁵ chez les patients réfractaires primaires.

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

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission.

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

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

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

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

⁵ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », Blood 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

⁶ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ; 26 : 116-25

⁷ NCCN Guidelines Version 4.2022. B-Cell Lymphomas

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

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

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

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

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 2022¹² et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement¹³ 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 2^{ème} 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 CT¹⁴ 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 2022¹⁵ 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). »

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.

¹²HAS. 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 [consulté le 24/01/2023]

¹³ 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 [consulté le 24/01/2023]

¹⁴ 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 [consulté le 24/01/2023]

¹⁵ 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 [consulté le 27/01/2023]

- 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 2^{ème} 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) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps monoclonal anti-CD19				
MINJUVI (tafasitamab) INCYTE BIOSCIENCES 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	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 : – en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH, – et en 3^{ème} ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA 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.	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 CT¹⁴ 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 partiellement 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 cellule B [classification OMS 2016]),

réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1^{ère} ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH, 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 1^{ère} 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

3.2.1 Chez les patients éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe

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

L'analyse principale a été réalisée le 18 mars 2021 après un suivi médian de 24,9 mois (min-max : 17,5-37,8).

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 2×10^6 cellules CAR T anti CD19/kg.
 - précédée d'une leucaphérèse réalisée approximativement dans les 5 jours suivant la randomisation¹⁶ et d'une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement de 3 jours (par cyclophosphamide et fludarabine) à J-5, J-4 et J-3 avant la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

A noter qu'un retraitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), précédé d'une deuxième lymphodéplétion, était autorisé chez les patients ayant une réponse complète/partielle à J50 puis qui progressaient par la suite¹⁷. 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

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

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-GDP¹⁸, R-DHAP/R-DHAPX¹⁹, R-ICE²⁰ ou R-ESHAP²¹, suivie en cas de réponse favorable (complète ou partielle), d'une chimiothérapie d'intensification (le plus souvent par un protocole BEAM²² ou CBV²³) suivi d'une autogreffe de CSH.

Deux critères de stratification de la randomisation ont été définis :

- le statut et le délai de rechute après la 1^{ère} ligne de traitement : réfractaire primaire, rechute ≤ 6 mois, ou rechute > 6 et ≤ 12 mois.
- le score pronostique IPI ajusté 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 progression²⁴, ou l'instauration d'un nouveau traitement du lymphome²⁵, ou le décès toutes causes confondues.
A noter que la stabilité de la maladie comme meilleure réponse est comptabilisée comme un événement à J150.

L'évaluation était réalisée par un comité de relecture indépendant (CRI). L'analyse principale de la SSE était réalisée sur la population ITT²⁶ 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)²⁴. 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.

¹⁸ Protocole à base de rituximab + gemcitabine + dexaméthasone + cisplatine ou carboplatine

¹⁹ Protocole à base de rituximab + dexaméthasone + cisplatine ou oxaliplatine + haute dose de cytarabine

²⁰ Protocole à base de rituximab + ifosfamide + carboplatin + étoposide

²¹ Protocole à base de rituximab + étoposide + méthylprednisolone + cisplatine + cytarabine

²² BEAM : Carmustine + etoposide + aracytine + melphalan

²³ CBV : cyclophosphamide, carmustine, etoposide.

²⁴ 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.

²⁵ Incluant une autogreffe dans le groupe YESCARTA en l'absence de réponse, ou un retraitement par YESCARTA

²⁶ Population ITT inclut tous les patients randomisés

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 2016²⁷ [incluant des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphomes de haut grade à cellule B (LHGCB)], étaient réfractaires ou en rechute précoce (≤ 12 mois) à un traitement de 1^{ère} ligne, et éligibles à une stratégie visant l'auto-greffe.

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

Au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2^e dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)²⁸.

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 grande cellule B (LDGCB) NOS et 19% (70/359) avaient un lymphome de haut grade à cellule B (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6).

²⁷ lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), NOS (ABC ou GCB), lymphome de haut grade à cellule B (avec ou sans réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6), lymphome folliculaire transformé (LFT), lymphome B à grandes cellules riche en cellules T/histiocytes (LBRCTH), lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique, lymphome diffus à grandes cellules B primitif cutané de type jambe, lymphome diffus à grandes cellules B EBV+.

²⁸ 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.

Délai d'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Pour les patients qui ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (n= 170²⁹/180³⁰), 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 YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était autorisé et qu'au total, 9 patients (5 %) ont reçu une 2e dose de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)³¹.

Dans le groupe traitement standard, 71 % (n=120/168³²) des patients ont reçu un traitement ultérieur (dont 45 % ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 9,5 % ayant reçu KYMRIAH (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).

²⁹ 170 patients ont reçu effectivement YESCARTA : 132 patients aux Etats-Unis + Canada et 38 dans le reste du monde

³⁰ 180 patients ont été randomisés dans le groupe YESCARTA

³¹ 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.

³² Population de tolérance

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

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, $\Delta = 6,3$ mois**, (HR = 0,40 ; IC_{95%} = [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 traitement³³ (5 % versus 35 %), et décès toutes causes (6 % versus 3 %).

Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés

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_{95%} = [77,1 ; 88,5]) versus 50 % (IC_{95%} = [42,7 ; 57,8]), $\Delta = 33$ %**, (OR=5,3 ; IC_{95%} = [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_{95%} = [0,53 - 1,01] ; NS³⁴).

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

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_{95%} = [18,5 ; NE]).

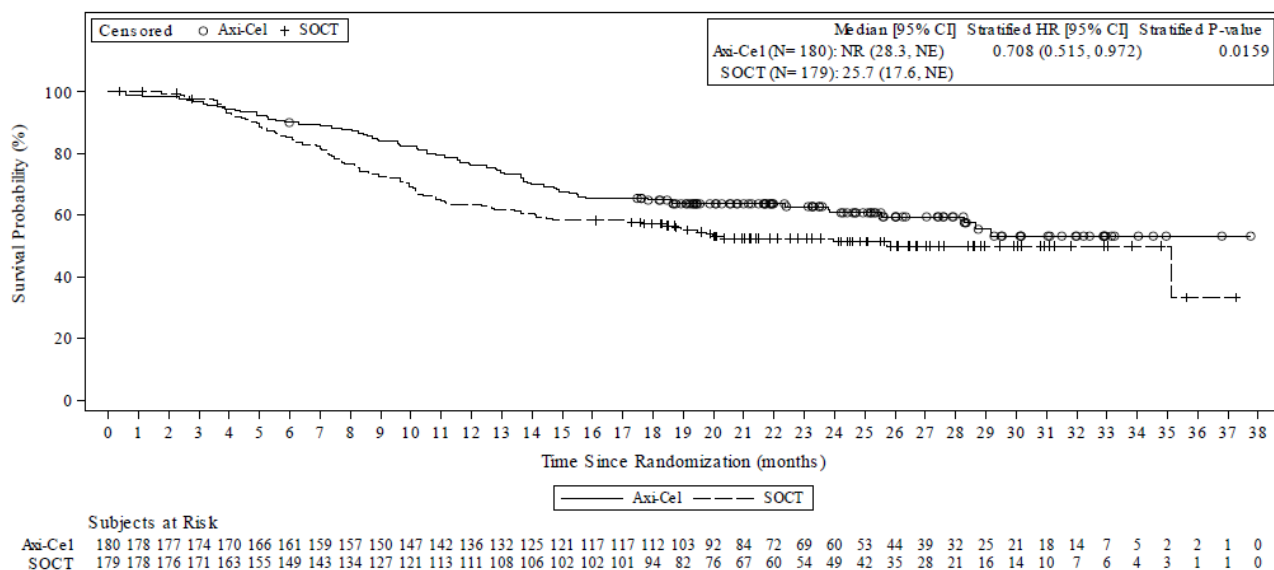
A la demande de la FDA et le d'EMA, une analyse actualisée de la survie globale a été effectuée le 3 mars 2022 pour intégrer les patients qui ont arrêté l'étude (perdus de vue, retrait du consentement ou décision de l'investigateur). Parmi les 14 patients ayant arrêté l'étude, 8 ont pu être identifiés [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_{95%} = [0,515- 0,972], p= 0,0159 > seuil de significativité de 0,0044).

L'analyse finale est attendue en Q2 2023.

³³ Incluant greffe de CSH dans le groupe YESCARTA après échec de YESCARTA ou un retraitement par YESCARTA

³⁴ p= 0,027 supérieur au seuil prédéfini qui était de 0,004

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-C30³⁵ et EQ-5D-5L³⁶. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

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

Étude 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 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 1^{ère} 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 2×10^6 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).

³⁵ 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.

³⁶ 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 »

Après la réalisation de la leucaphérèse les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente à base de :

- 1 ou 2 cycles de R-GEMOX³⁷ ; 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 jugement

Le critère de jugement principal était la **réponse métabolique complète (CMR)³⁸ 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 mITT³⁹.

Une analyse secondaire est prévue sur la totalité des patients de l'étude (N=60)⁴⁰.

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

Ils étaient réfractaires ou en rechute, dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement de 1^{ère} ligne, **non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe⁴¹** mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T⁴².

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).

³⁷ La posologie devra être conforme aux standards locaux (généralement Rituximab à 375 mg/m², gemcitabine à 1000 mg/m² et oxaliplatine à 100 mg/m²)

³⁸ 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.

³⁹ Tous les patients ayant reçu la perfusion de YESCARTA.

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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 $\geq$ 65 ans, Ou âge $\geq$ 18 ans et HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) $\geq$ 3, Ou âge $\geq$ 18 ans et antécédent d'autogreffe de CSH (en consolidation de 1^{ère} ligne)

⁴² 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 $\geq$ 1G/L, numération plaquettaire $\geq$ 75 G/L, lymphocytes $\geq$ 0,1 G/L, Clairance de la créatinine (telle qu'estimée par Cockcroft Gault ou MDRD) $\geq$ 40mL/min, ASAT/ALAT $\leq$ 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), Bilirubine totale $\leq$ 26 μ mol/L, sauf chez les sujets atteints du syndrome de Gilbert, Fraction d'éjection cardiaque $\geq$ 45%, Saturation en oxygène $\geq$ 92%

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 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 un traitement d'attente de type 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 étaient en réponse métabolique complète à 3 mois 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 en Q2 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 tolérance⁴³ : 170 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 168 dans le groupe comparateur.

A la date de l'analyse principale (18 mars 2021), le profil de tolérance de YESCARTA (axicabtagene 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 ≥ 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 (axicabtagene ciloleucel) a rapporté un EI neurologique (60 % vs 20 % dans le groupe traitement standard), dont 21 % de grade ≥ 3 (versus 1 % dans le groupe traitement standard). Les EI neurologiques de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe YESCARTA sont : encéphalopathie (12 %), aphasie (7%) et état confusionnel (5 %). Aucun n'a été fatal.

⁴³ Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

La majorité des patients du groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont eu un syndrome de relargage des cytokines (SRC) tous grades (92 %), dont 7 % de grades ≥ 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 (axicabtagene ciloleucel). A la date de l'analyse, le SRC s'est résolu chez tous les patients avec une durée médiane de 7 jours (min-max : 2 à 43 j).

Des infections ont été rapportées dans les 2 groupes (41 % vs 30 %), dont 14 % vs 11 % de grade ≥ 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 %⁴⁴. Des EI d'issue fatale ont été rapportés chez 4 % vs 1 %, parmi lesquels 1 % dans chaque groupe (n=2)⁴⁵ ont été considérés liés aux traitements.

Les résultats actualisés de tolérance (17 octobre 2021) ont rapporté 6 nouveaux décès⁴⁶ 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 (axicabtagene 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 ≥ 3 et plus de la moitié ont eu une neurotoxicité (55 %), dont 20 % de grades ≥ 3 .

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

Au total, 5 EI d'issue fatale ont été rapportés⁴⁷ (12,5 %), dont 3 ont été considérés comme liés au traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)⁴⁸.

Données du PGR et du PSUR

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

Risques importants identifiés	– Effets indésirables neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux – Syndrome de relargage des cytokines – Cytopénies incluant des anémies aplasiques – Infections – Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	– Cancer secondaire – Immunogénicité – Formation d'un Rétrovirus compétent pour la réplication (RCR) – Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) – Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) – Transmission d'agents infectieux par le produit

⁴⁴ Population de tolérance.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ Causes des décès dans le groupe YESCARTA : progression de la maladie (n=4) et COVID-19 (n=2)

⁴⁷ Parmi 7 décès rapportés

⁴⁸ Mucomycose pulmonaire, COVID-19 et infection périnéale

	– Diminution de la viabilité du produit en raison de préparation de perfusion inappropriée – Rechute de la maladie avec CD19 négatif – Persistance du CAR T chez les patients en rechute – Défaut de production d'un CAR T viable
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante – Utilisation chez des patients non-caucasiens – Réapparition ou exacerbation d'un trouble auto-immun – Tolérance à long terme

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 jour⁴⁹. Aucun rapport n'est encore disponible (date prévisionnelle : avril 2023).

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. 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 (axicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

⁴⁹ Données recueillies du 25 juillet 2022 au 25 janvier 2023

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'axicabtagène ciloleucl 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.	Septembre 2036

4. Discussion

Au total, YESCARTA (axicabtagene ciloleucl) a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (ZUMA-7) menée chez 359 patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B « LDGCB » (incluant des lymphomes de haut grade à cellule 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 (ACSH)** :

- sur la survie sans événement (SSE, critère de jugement principal) avec une différence en médiane de SSE de **6,3 mois** (8,3 mois vs 2 mois ; HR = 0,40 ; IC_{95%} = [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 % versus 50 % ; OR=5,3 ; IC_{95%} = [3,1 ; 8,9], p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ALYCANTE, non comparative, menée 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 ciloleucl) avaient une réponse métabolique complète à 3 mois (IC_{95%} = [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_{95%} = [0,53 - 1,01] ; NS), mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR T en 3^{ème} 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 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.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la morbidité par rapport à une stratégie incluant l'autogreffe de CSH (ACSH), chez les patients éligibles. Néanmoins, l'impact supplémentaire sur la mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré chez ces patients.

L'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie chez les patients non éligibles à une ACSH n'est à ce jour pas démontré, compte-tenu des données disponibles issues d'une étude non comparative.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) chez les patients adultes ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

Au regard des données disponibles, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (91 % des patients dans ZUMA-7), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes

liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,

- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR T,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont :

→ Chez les patients éligibles à une autogreffe de CSH :

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

→ Chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSH :

Les CCP de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont :

- 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 2^{ème} ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH.**

5.3 Service Médical Rendu

- Les lymphomes à grandes cellules B dont les LDGCB et LHGCB sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs engageant le pronostic vital,
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 2^{ème} ligne du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) chez les patients adultes ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à une stratégie incluant l'autogreffe de CSH mais dont l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré,
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSH,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'élément permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie, considérant notamment l'hospitalisation systématique au cours des 8 premiers jours suivant la perfusion et la nécessité pour les patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
 - de l'impact sur l'organisation des soins considérant la nécessité :
 - d'habilitation des établissements selon des critères précis,
 - de coordination entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), par rapport à une stratégie incluant une autogreffe de cellules souches (qui a concernée 35 % dans l'étude ZUMA-7), en termes de survie sans événement (8,3 mois vs 2 mois, HR = 0,40 ; IC95% = [0,31 - 0,51]) et de taux de réponse (83 % versus 50 %, OR=5,3 ; IC_{95%} = [3,1 ; 8,9]), dans une étude de phase III, randomisée, réalisée chez les patients éligibles à une autogreffe de CSH,
- d'un pourcentage de réponse métabolique complète à 3 mois de 70 % (IC_{95%} = [53,5 - 83,4]), dans une étude non comparative, chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T, sur un suivi 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 ; IC95% = [0,53 - 1,01] ; NS), mais considérant le pourcentage non négligeable de patients ayant reçu un CAR T en 3^{ème} ligne après progression dans le groupe comparateur,
- l'absence de données permettant de déterminer spécifiquement l'apport 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 dans des délais incompatibles avec le temps d'attente entre la leucaphérèse et la réinjection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel),
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,

la Commission considère que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge 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.

5.5 Population cible

La population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans cette extension d'indication correspond aux 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.

D'après les données de Santé Publique France publiées en mars 2019, l'incidence du LDGCB a été estimée à 5 071 nouveaux cas en 2018³.

Ce chiffre inclut les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B (LMPGCB) mais pas les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent. Il est justifié de déduire les LMPGCB (6 % des LDGCB⁵⁰ soit 304 patients) puisque YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ne dispose pas de cette indication en 2^{ème} ligne. En revanche, les cas correspondants à la transformation du lymphome indolent n'étant pas pris en compte, il convient donc d'ajouter 76 cas de lymphomes indolents transformés en considérant que le risque de transformation en lymphome agressif serait de l'ordre de 2 à 3 % par an⁵¹.

Après le diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront pas recevoir le traitement de première ligne en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces. D'après une étude réalisée par l'INCa, sur l'extrapolation des données du registre des hémopathies de la Gironde entre 2006 et 2008, la proportion de patients n'ayant pas reçu le traitement de première ligne de traitement à base de R-CHOP serait de 14 %⁵⁰. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 4 165.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 2^{ème} ligne, une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins une ligne de traitement systémique est impossible.

Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

⁵⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif du 24 mars 2021 relatif à la réévaluation de YESCARTA.

⁵¹ Al-Tourah AJ1, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed nonHodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-9

Les lymphomes non hodgkiniens agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. D'après les essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de l'ajout du rituximab en première ligne, le taux de guérison des LNH agressifs serait d'environ 50 à 60 % avec un traitement standard de première ligne (R-CHOP)^{52,53,54}. L'étude réalisée par l'INCa retrouve notamment une proportion de rémission complète de 69 % après une première ligne de traitement, et ajoute que 14 % de ces patients ont rechuté¹³. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 695 patients seraient en rechute après une 1^{ère} ligne de traitement.

Après échec d'une première ligne, 1 695 patients relèvent d'une 2^{ème} ligne.

Une étude réalisée à partir des données de la base SEER-Medicare (de 2003 à 2011) montre un taux de décès de 10 % à 6 mois de traitement en raison de facteurs de mauvais pronostic⁵⁵. Il est raisonnable d'exclure ces patients de l'estimation (environ 170 patients) dans la mesure où les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doivent avoir peu de comorbidités et un état général compatible avec les différentes étapes avant réinjection. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 526 patients seraient en rechute après une 1^{ère} ligne de traitement et susceptible d'être traités en 2^{ème} ligne.

Parmi ces patients, il est estimé que 57 %⁵⁶ à 75 %⁵⁷ sont en rechute précoce (dans les 12 mois) ou réfractaires primaires, soit 870 à 1 144 patients. D'après l'étude de Westin et al. (2022)⁵⁷, environ 70 % de ces patients seraient éligibles à un CAR T, soit 609 à 801 patients.

Au total, la population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est estimée entre 610 à 800 patients.

5.6 Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :

- à être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ZUMA-7 (attendue pour le 2^{ème} trimestre 2023),
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement en 2^{ème} ligne du LDGCB et du LHGCB, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T.

La Commission réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 3 ans à compter de la date du présent avis.

⁵² Coiffier B et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 23 (116):2040-2045

⁵³ Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;1:366-378.

⁵⁴ Pfreundschuh M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22.

⁵⁵ Adam J. Olszewski, Kalyan C. Mantripragada, et Jorge J. Castillo, « Risk Factors for Early Death After Rituximab-Based Immunotherapy in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 14, n° 9 (septembre 2016): 1121-29, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0121>.

⁵⁶ Van Den Neste et al., Outcome of Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Fail Second-Line Salvage Regimens in the International CORAL Study. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):51-7.

⁵⁷ Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022 May 5;139(18):2737-2746.

Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,
- la persistance du CAR T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient,
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,
- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...)

la Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes < 10%.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

L'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

→ Autres demandes

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CART et aux risques encourus par le patient.