

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

axicabtagene ciloleucel

YESCARTA 0,4 – 2×10^8
cellules,

dispersion pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du 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) reste un traitement de 2^{ème} ligne du 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.

Au regard des données disponibles, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée. La Commission de la Transparence regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre BREYANZI et YESCARTA ne soit initiée à la date de cette réévaluation.

La Commission rappelle également que :

- 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 lympho-déplétive 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 compatibles avec ces délais.
- 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 et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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 son utilisation. – Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
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 : – des données actualisées de l'étude de phase III ZUMA-7, au nouveau gel de base de l'analyse finale de la survie globale (suivi médian de 47,2 mois, soit 22,3 mois supplémentaires), avec une supériorité statistiquement significative sur la survie globale en faveur de YESCARTA (HR = 0,73 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,98] ; p = 0,0168) par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivie, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) ; – des données actualisées de l'étude non comparative ALYCANTE avec un suivi médian de 25,4 mois et un taux de réponse métabolique complète à 3 mois de 71 % (IC_{95%} [58,1 % ; 81,8 %]) similaire à la précédente évaluation de 2023 ; – du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) issues du registre français DESCAR-T (34 centres actifs, 876 patients inclus, suivi médian de 10,6 mois depuis l'éligibilité) ; et ce, malgré : – dans l'étude ZUMA-7 : • une supériorité statistiquement significative sur la survie globale en faveur de YESCARTA confirmant la taille de l'effet estimé lors du gel de base précédent mais toujours avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance proche de 1 ; • un pourcentage non négligeable de patients du bras standard ayant reçu un CAR T en 3^e ligne après progression ou réponse insuffisante (57 % des patients du groupe standard ont reçu un traitement ultérieur par CAR-T cells) ; • des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait d'une absence de thérapie de <i>bridging</i> (<i>hors corticoïdes</i>) ; – dans le registre DESCAR-T : • des données descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 10,6 mois [IC_{95%} : 9,2 ; 12,9] alors que l'accès précoce a été octroyé en juillet 2022) ; • dans le contexte de données comparatives disponibles dans un essai contrôlé randomisé (étude ZUMA-7) avec un suivi médian de 47,2 mois ; • et qui présentent des données manquantes importantes (jusqu'à environ 20% pour certaines caractéristiques des patients et de la maladie, et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée ; la Commission maintient une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 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	Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 15 février 2023, à savoir que la population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 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. La population cible incidente de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste donc estimée entre 610 à 800 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des données actualisées de survie globale de l'étude ZUMA-7 après un recul de 5 ans de chaque patient. La Commission décidera de l'opportunité de réévaluer ce médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.
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	5
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	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Avis CT du 15/02/2023)	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Étude ZUMA-7	15
3.3.2 Étude ALYCANTE	17
3.3.3 Données issues du PGR et du PSUR	18
3.3.4 Données issues du RCP	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	19
3.4.1 Données issues du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence	19
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	30
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30

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 – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 15 février 2023¹. Pour rappel, la Commission de la Transparence avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu (ASMR) III dans l'indication de l'AMM comme traitement en 2^{ème} ligne du LDGCB et du LHGCB. Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, ainsi que de la complexité du processus de traitement, la Commission avait demandé : – 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), – et 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 souhaitait réévaluer YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et être destinataire des résultats dans un délai de 3 ans à compter de la date de son avis du 15 février 2023.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 »
DCI (code ATC) Présentations concernées	axicabtagene ciloleucel (L01XX70) YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion – 1 poche(s) EVA : éthylène vinyle 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
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 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

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 15 février 2023 pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20056_YESCARTA_LDGCBC_PIC_EI_AvisDef_CT20056_EPI767.pdf

	« 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. » Engagements de mesures post-autorisation dans le cadre de l'AMM² : Description : étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris la sécurité à long terme chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché, le demandeur doit réaliser et soumettre une étude basée sur un registre. Date : rapports de sécurité annuels et rapport final en juin 2039
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin – Médicament de thérapie innovante (MTI)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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 (c'est-à-dire la date de disponibilité du médicament en vue de son expédition). » [...] Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un CAR-T anti-CD19.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est pris en charge dans les pays européens suivants : – Prise en charge conforme à l'AMM : Autriche, Belgique, Tchéquie, Danemark, Royaume-Uni, Finlande, Allemagne, Grèce, Luxembourg, Norvège, Portugal, Écosse, Espagne, Suède et Suisse. – Prise en charge avec population restreinte : en Italie, le traitement est limité aux patients âgés de 75 ans ou moins, tandis qu'aux Pays-Bas, en

² EPAR YESCARTA disponible sur le site de l'EMA : [Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel](#)

	Pologne et en Slovaquie, la prise en charge est strictement réservée aux patients éligibles à une greffe. – En cours d'évaluation : Irlande. Pour les États-unis: YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM le 1^{er} 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> »
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.
Rappel des évaluations précédentes	Historique dans l'indication de l'AMM : 07/2022³ : Autorisation d'accès précoce pré-AMM octroyée pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, chez les adultes réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de 1^{ère} ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (indication plus restreinte). 02/2023¹ : La Commission a évalué YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication « 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. » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR III dans l'attente de données complémentaires. 02/2023⁴ : La Commission de la Transparence a également octroyé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) une autorisation d'accès précoce post-AMM dans un périmètre plus restreint que celui du droit commun et complémentaire à celui de l'AP octroyé en juillet 2022 dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de 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 ». 07/2023⁵ : Renouvellement de l'AP (LDGCB, éligibles à l'autogreffe) sur décision du collège. 03/2024 : Renouvellement tacite de l'AP (LDGCB non éligibles à l'autogreffe et LHGCB).

³ HAS. Décision n° 2022.0248/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé et avis du 6 juillet 2022 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTAI®. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/yescarta_ap89_decision_et_avis_ct.pdf

⁴ HAS. Décision n° 2023.0056/DC/SEM du 16 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé et avis du 1^{er} février 2023 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTAI®. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/yescarta_decision_et_avisct_ap175.pdf

⁵ HAS. Décision n°2023.0277/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA®. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/yescarta_renouvellement_appost-amm_decision_et_avisct_ap221.pdf

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 15 avril 2026.
 - Date d'adoption : 6 mai 2026.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 cas⁶). 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 LNH⁶.

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)⁶.

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)⁷.

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018⁸ 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 mois⁹ et 7,1 mois¹⁰ chez les patients réfractaires primaires.

⁶ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

⁷ 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

⁸ 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

⁹ 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

¹⁰ 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.

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.

D'après les recommandations de l'ESMO 2025 (European Society for Medical Oncology) et du NCCN 2025 (National Comprehensive Cancer Network)^{11,12}, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et par lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (CAR-T cells anti CD19), 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 protocole R-CHOP¹³ est le traitement de référence pour la majorité des patients atteints de LDGCB. En présence d'un haut risque biologique (notamment anomalies de type MYC ± BCL2/BCL6) dans le LHGCB, une intensification de l'immunochimiothérapie peut être envisagée, chez les patients éligibles, avec l'utilisation de protocoles tels que le R-ACVBP¹⁴.

➔ **En 2^{ème} ligne**, le choix du traitement s'effectue en fonction du délai écoulé depuis la fin du traitement de 1^{ère} ligne :

- **pour les patients réfractaires ou en rechute ≤ 12 mois :**
 - un traitement par CAR-T cells pour les patients éligibles (axicabtagene ciloleucel [YESCARTA], lisocabtagene maraleucel [BREYANZI]). En effet, ces CAR-T cells ont montré une supériorité par rapport à une stratégie classique incluant la greffe de cellules souches, notamment en termes de survie sans événement.
 - pour les patients non éligibles à un traitement à base de cellules CAR-T, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, constitue une alternative thérapeutique (COLUMVI (glofitamab) a été évaluée par la CT au titre du droit commun le 24 septembre 2025¹⁵).
- **pour les patients réfractaires ou en rechute > 12 mois :**
 - si la greffe de cellules souches est envisagée, une chimiothérapie haute dose est entreprise ; il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP¹⁶) suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)¹⁷ et d'une ACSH.
 - Si la greffe de cellules souches n'est pas envisagée, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, est recommandée. D'autres traitements peuvent être proposés notamment le tafasitamab (MINJUVI) en association au lénalidomide, puis administré en monothérapie¹⁸, GemOx ± rituximab.

¹¹ Eyre, T. A. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2025. B-Cell Lymphoma

¹³ R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisolone.

¹⁴ R-ACVBP : rituximab, adriamycine (doxorubicine), cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 septembre 2025 pour COLUMVI (glofitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21440_COLUMVI_PIC_EI_AvisDef_CT21440.pdf

¹⁶ R-DHAP (rituximab + dexaméthasone + cytarabine (Ara-C) + cisplatine, R-ICE (rituximab + ifosfamide + carboplatine + étoposide) et R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

¹⁷ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (2^{ème} ligne du LDGCB et du LHGCB) :

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-CD20 / Anti-CD-3 humanisé				
COLUMVI (glofitamab) Roche	COLUMVI en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH).	24/09/2025 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR III par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine.
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 (Inscription)	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 KYMRIAH et YESCARTA.	ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle.
CAR-T				
BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) Bristol-Myers Squibb	BREYANZI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immuno-chimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.	20/09/2023 (Extension d'indication)	IMPORTANT	ASMR III dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

A noter que le polatuzumab (POLIVY) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, son service médical rendu

a été jugé insuffisant par la Commission¹⁹ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est donc pas disponible actuellement en France dans cette indication. Il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

A noter que BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) qui a obtenu une AMM le 28/04/2023 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude ZUMA-7 de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (date de début d'inclusion : 25/01/2018) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une 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 réévaluation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie ou qui y sont réfractaires » repose principalement sur les nouvelles données transmises par le laboratoire, détaillées ci-après :

- **ZUMA-7** : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport au traitement standard de 2^{ème} ligne (chimiothérapie de rattrapage suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie d'intensification et d'une autogreffe de CSH), réalisée chez 359 patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, **dont les données ont été mises à jour au 25/01/2023 (suivi médian de 47,2 mois) et comprenant notamment l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;**
- **ALYCANTE** : étude académique française de phase II, multicentrique, non comparative, en ouvert, monobras, conduite chez 69 patients (dont 62 ayant reçu le traitement) et dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse métabolique complète (CMR) à 3 mois (évaluation radiologique par TEP-TDM) chez des patients adultes atteints de lymphome non hodgkinien à cellules B (LNH-B) réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement de première ligne, non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques mais restant éligibles à un traitement par CAR T, **dont les données ont été mises à jour au 08/07/2024 (analyse finale portant sur l'ensemble de la population traitée [N=62], avec un suivi médian de 25,4 mois) ;**

¹⁹ 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

- **Registre DESCAR-T** : données d'utilisation en pratique courante issues du dernier rapport du LYSARC du 17 février 2025, portant sur 749 patients adultes traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en 2^{ème} ligne, avec un suivi médian de 10,6 mois depuis l'éligibilité.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Avis CT du 15/02/2023)

Lors de son avis de février 2023¹, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 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 l'étude de phase III ZUMA-7, randomisée, en ouvert menée chez 359 patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B « LDGCB » (incluant des lymphomes de haut grade à cellule B²⁰ [classification OMS 2016]), réfractaires ou en rechute²¹ 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 (ACSH) en termes de :

- survie sans événement (SSE, critère de jugement principal) avec un suivi médian de 23 mois vs. 21 mois (8,3 mois versus 2 mois ; HR = 0,40 ; IC_{95%} = [0,31 - 0,51] ; p < 0,0001),
- taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) (83 % versus 50 % ; OR = 5,3 ; IC_{95%} = [3,1 ; 8,9], p < 0,0001).

Aucune supériorité n'a été 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) avec un suivi médian de 24,9 mois.

Les résultats de l'étude ALYCANTE, non comparative, conduite 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_{95%} = [53,5 - 83,4]), après un suivi médian de 10 mois.

La Commission avait souligné plusieurs limites : absence de démonstration de survie globale, impossibilité d'apprécier la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à l'autogreffe chez les patients répondeurs, caractère non comparatif et effectif réduit d'ALYCANTE, et caractère exploratoire des données de qualité de vie.

Elle avait conclu à un SMR important et une ASMR III, et avait conditionné la réévaluation du produit à la transmission de l'analyse finale de la survie globale de ZUMA-7 et des données de vie réelle issues du registre DESCAR-T en demandant 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, précisait que :

²⁰ 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).

²¹ 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).

« Le recueil de données devait 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). ».

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Étude ZUMA-7 (étude comparative) : analyse finale

La nouvelle analyse finale de la survie globale provient d'un gel de base du 25 janvier 2023, incluant les 359 patients randomisés (n=180 YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), n=179 traitement standard), avec un suivi médian de 47,2 mois (soit 22,3 mois supplémentaire par rapport à l'analyse précédente dont le suivi était de 24,9 mois).

Le protocole prévoyait que l'analyse principale de la survie globale interviendrait soit après l'observation de 210 décès, soit 5 ans après l'inclusion du premier patient.

Au gel de base du 25 janvier 2023, 177 décès sont survenus : 82 dans le groupe YESCARTA et 95 dans le groupe contrôle, soit 24 décès supplémentaires par rapport au précédent gel de base (10 de plus dans le groupe YESCARTA et 14 de plus dans le groupe contrôle).

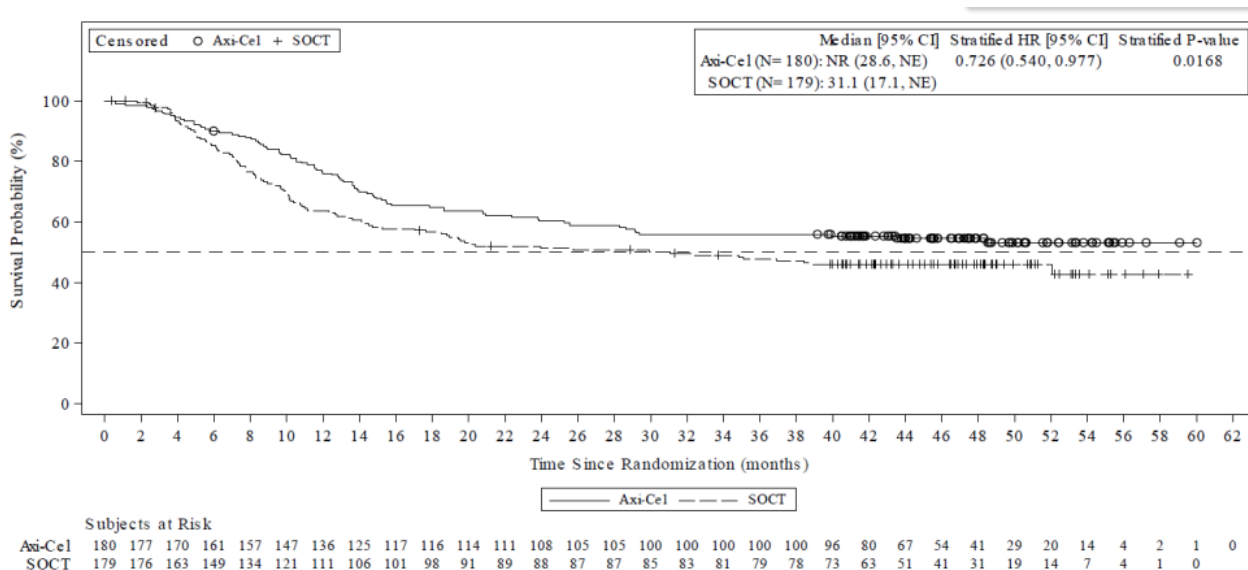
L'analyse principale sur la population ITT rapporte une réduction du risque de décès sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport au traitement standard (HR = 0,73 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,98] ; p=0,0168) avec un suivi médian de 47,2 mois. La médiane de survie globale était non atteinte dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), et de 31,1 IC_{95%} [17,1 ; NE] mois dans le groupe comparateur. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'a pas été rejetée. En analyse RMST (non prévue au protocole) le gain moyen en espérance de vie a été estimé sur 4 ans à 3,86 mois [3,74 ; 3,99].

A noter que 57 % (102/179) des patients du groupe contrôle ont reçu un traitement ultérieur. Il s'agissait presque exclusivement de CAR T.

Des analyses de sensibilité exploratoires et prévues au protocole, tenant compte des traitements ultérieurs ont été conduites et suggèrent un effet similaire lorsque les traitements ultérieurs sont pris en

compte (HR = 0,61 (IC_{95%} [0,45 ; 0,82] en utilisant le modèle RPSFT²² et HR = 0,63 (IC_{95%} [0,41 ; 0,98]) avec le modèle IPCW²³) mais avec de larges intervalles de confiance.

Figure 1 : Etude ZUMA-7. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (2ème critère de jugement secondaire hiérarchisé) au 25 janvier 2023 (analyse finale), population ITT



A titre informatif, les résultats descriptifs de SSE à plus long terme ont été fournis et semblent cohérents avec les résultats initiaux (HR=0,42).

3.2.2.2 Étude ALYCANTE (étude non comparative) : données actualisées

Au gel de base du 8 juillet 2024, avec un suivi médian de 25,4 mois dans la population mITT (n=62/69 ; âge médian : 70 ans) :

L'étude ALYCANTE, non comparative, conduite chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T rapporte un taux de rémission complète métabolique (CMR) à 3 mois après la perfusion de YESCARTA de 71 % (IC_{95%} [58,1 ; 81,8]), selon l'évaluation de l'investigateur (critère de jugement principal).

Qualité de vie

Comme dans l'évaluation initiale, la qualité de vie des patients ayant été analysée de manière exploratoire dans l'étude ZUMA-7 à l'aide des 2 questionnaires EORTC QLQ-C30²⁴ et EQ-5D-5L²⁵, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Dans l'étude ALYCANTE, la qualité de vie n'était pas évaluée.

Dans le registre DESCAR-T, la qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 avec des données très parcellaires (nombreuses données manquantes)

²² rank-preserving structural failure time

²³ inverse probability of censoring weights

²⁴ 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.

²⁵ 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 ».

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Étude ZUMA-7

➔ Rappel des données initiales (gel de base du 18 mars 2021)

La population de tolérance incluait 338 (94 %) patients traités, dont 170 dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 168 dans le groupe traitement standard. À la date de l'analyse principale, aucun nouveau signal de sécurité n'avait été identifié, et le profil de tolérance YESCARTA était cohérent avec celui observé dans les autres indications.

Dans l'ensemble, les événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 étaient fréquents dans les deux groupes, rapportés chez 91 % des patients sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 83 % sous traitement standard. Les EI les plus fréquents (seuil >10 %) étaient d'ordre hématologique (notamment une neutropénie, anémie, thrombopénie) dans les 2 groupes et encéphalopathie (12 %) dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Plus de la moitié des patients du groupe YESCARTA 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.

La majorité des patients du groupe YESCARTA 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 % vs 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 %. Des EI d'issue fatale ont été rapportés chez 4 % vs 1 %, parmi lesquels 1 % dans chaque groupe (n=2) ont été considérés liés aux traitements.

➔ Nouvelles données (gel de base du 25 janvier 2023)

Les données de tolérance du gel de base du 25/01/2023 portent sur les 338 patients de la population de tolérance de l'étude ZUMA-7 (170 dans le groupe axicabtagene ciloleucel et 168 dans le groupe traitement standard), avec un suivi médian de 47,2 mois dans les deux groupes.

Tolérance générale

Le tableau ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients dans les deux groupes de l'étude ZUMA-7.

Tableau 2 : Tolérance générale (Population de tolérance) – Etude ZUMA-7 (extraction de base du 25/01/23)

	Groupe axi-cel (n=170)	Groupe traitement standard (n=168)
EI, n (%)	170 (100)	168 (100)
EI de grades ≥ 3 , n (%)	155 (91)	140 (83)

EIG, n (%)	95 (56)	78 (46)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	10 (6)	2 (1)

Décès

Au gel de base du 25 janvier 2023, 74 patients (44 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel et 91 patients (54 %) dans le groupe traitement standard sont décédés. La principale cause de décès était la progression de la maladie : 51 décès (30 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel et 71 (42 %) dans le groupe traitement standard.

Depuis le précédent gel de base (18 mars 2021), 10 décès supplémentaires ont été rapportés dans le groupe axicabtagene ciloleucel (progression de la maladie [4 patients], EI [2 patients], autres causes [3 patients] et néoplasie secondaire (LMA)²⁶ [1 patient], et 13 décès supplémentaires dans le groupe traitement standard (progression de la maladie [7 patients] et autres causes [6 patients]).

Parmi ces décès supplémentaires, deux événements indésirables fatals (EI de grade 5) ont été observés dans le groupe axicabtagene ciloleucel, correspondant à une pneumonie et un sepsis. Aucun événement indésirable fatal supplémentaire n'a été observé dans le groupe traitement standard.

Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Le Syndrome de relargage des cytokines (SRC) est rapporté chez 157 patients (92 %) du groupe axicabtagene ciloleucel, dont 11 (6 %) de grade ≥ 3 .

Toxicités neurologiques

Les événements neurologiques ont été rapportés chez 103 patients (61 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel vs. 33 patients (20 %) dans le groupe traitement standard, dont 36 (21 %) vs 1 (1 %) de grade ≥ 3 .

Cytopénies prolongées

Les cytopénies prolongées (définies comme survenant à partir du J30 post-traitement) ont été rapportées chez 70 patients (41 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel vs. 117 patients (70 %) dans le groupe traitement standard, dont respectivement 49 (29 %) et 101 (60 %) de grade ≥ 3 .

Des cas de cytopénies supplémentaires ont été rapportés entre les deux gels de base dont trois EIGs de cytopénies prolongées : un cas d'anémie prolongée de grade 3 et deux cas de neutropénie fébrile de grade 3 (considérés comme liés à l'axicabtagene ciloleuce).

Infections sévères

Des infections de tous grades ont été rapportées chez 76 patients (45 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel vs 53 patients (32 %) dans le groupe traitement standard, dont 28 (16 %) vs 20 (12 %) de grade ≥ 3 .

Des infections supplémentaires ont été rapportées entre les deux gels de base pour 14 patients dans le groupe axicabtagene ciloleucel et 2 patients dans le groupe traitement standard. Deux décès par infection ont été observés dans le groupe axicabtagene ciloleucel (1 sepsis et 1 pneumonie), aucun dans le groupe traitement standard.

²⁶ Ce cas de leucémie myéloïde aiguë est survenu après transformation d'un syndrome myélodysplasique de grade 4 (considéré comme non lié au traitement de l'étude par l'investigateur mais lié à un traitement antérieur du lymphome)

Hypogammaglobulinémies

Les hypogammaglobulinémies ont été rapportées chez 19 patients (11 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel vs 1 patient (1 %) dans le groupe traitement standard, sans cas de grade ≥ 3 dans les deux groupes.

Tumeurs malignes secondaires

Au total, 2 patients (1 %) dans le groupe axicabtagene ciloleucel contre aucun patient dans le groupe traitement standard sont décédés d'un cancer secondaire (une leucémie aiguë myéloïde et un adénocarcinome pulmonaire). Aucun de ces cas n'a été considéré par le promoteur ou l'investigateur comme lié au traitement par axicabtagene ciloleucel.

3.3.2 Étude ALYCANTE

➔ Rappel des données initiales

Les résultats disponibles concernaient les 40 premiers patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) après un suivi médian de 10 mois. La majorité des patients (90 %) avaient eu un SRC, dont 10 % de grades ≥ 3 et plus de la moitié avaient eu une neurotoxicité (55 %), dont 20 % de grades ≥ 3 .

Des EI hématologiques de grades ≥ 3 avaient été rapportés chez 72,5 % (notamment une anémie, neutropénie, thrombopénie). Au total, 5 EI d'issue fatale avaient été rapportés (12,5 %), dont 3 qui avaient été considérés comme liés au traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) : mucomyose pulmonaire, COVID-19 et infection périnéale.

➔ Nouvelles données

Les données présentées sont issues du dernier gel de base du 8 juillet 2024 portant sur les 62/69 patients ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avec un suivi médian de 25,4 mois.

Les EI hématologiques les plus fréquents (survenus chez plus de 10 % des patients) étaient neutropénie (75,8 %), anémie (72,6 %), thrombocytopénie (59,7 %), lymphopénie (32,3 %) et leucopénie (24,2 %). Les EI non hématologiques les plus fréquents étaient le syndrome de relargage de cytokines (SRC) (93,5%), hypogammaglobulinémie (64,5 %), syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) (51,6%), Covid-19 (24,2 %), nausée (17,7 %), infection des voies respiratoires (16,1 %), diminution des électrolytes sanguins (12,9 %) et infection urinaire (11,3 %).

Des EIs de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 60 patients (96,8 %), avec les événements suivants : neutropénie (67,7 %), anémie (40,3 %), thrombocytopénie (38,7 %), lymphopénie (29,0 %), leucopénie (24,2 %), ICANS (14,5 %), infection des voies respiratoires (11,3 %), SRC (8,1 %) et Covid-19 (6,5 %).

Au total, 10 événements indésirables ayant conduit au décès ont été observés (5 de Covid-19, 2 cas d'infections des voies respiratoires, mucormycose, infection périnéale et sepsis).

S'agissant des EI d'intérêt, la majorité des patients (93,5 %) ont eu un SRC, dont 8,1 % de grades ≥ 3 (aucun grade 5) et la moitié ont eu une neurotoxicité (51,6 %), dont 14,5 % de grade ≥ 3 (aucun grade 5).

Une prise en charge en unité de soins intensifs a été nécessaire pour 25,8 % des patients. Le recours au tocilizumab est rapporté pour 77,4 % des patients avec une durée médiane de traitement de 2 jours ; 64,5% des patients ont également reçu des corticoïdes.

3.3.3 Données issues du PGR et du PSUR

Le résumé des risques du PGR de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (version 12.0, 07/10/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous.

On note les mises à jour suivantes versus la version 8.0 présentée dans le précédent dossier de réévaluation (avis CT du 6 septembre 2023²⁷) :

- La suppression de 5 risques importants potentiels : « Transmission d'agents infectieux par le produit », « Diminution de la viabilité du produit en raison de préparation de perfusion inappropriée », « Rechute de la maladie avec CD19 négatif » et « Persistance du CAR-T chez les patients en rechute » ainsi que « Défaut de production d'un CAR-T viable » ;
- Un ajout de risque important identifié sur les ICANS ;
- l'ajout du risque de tumeur maligne secondaire d'origine lymphocytaire T comme un risque important identifié ;
- La suppression des informations manquantes chez les patients non caucasiens.

Tableau 3 : Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes – PGR

Risques importants identifiés	Effets indésirables neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux et syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) Syndrome de relargage des cytokines Cytopénies incluant des anémies aplasiques Infections Hypogammaglobulinémie Tumeur maligne secondaire d'origine lymphocytaire T
Risques importants potentiels	Cancer secondaire hématologique excluant ceux d'origine lymphocytaire T Immunogénicité Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) Aggravation du syndrome de greffon contre l'hôte (GvHD)
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Survenue ou exacerbation d'un trouble auto-immun Tolérance à long terme

Selon le PSUR n°11 (18 octobre 2023 – 17 octobre 2024), l'exposition cumulée à YESCARTA est estimée à 22 039 patients. **Un nouveau signal de pharmacovigilance a été identifié durant la période couverte : l'hémorragie.** Aucun autre signal nouveau n'a été confirmé et le rapport bénéfice-risque demeure favorable dans la période couverte.

Selon le dernier PSUR disponible (PSUR n°12, 18 octobre 2024 – 17 octobre 2025), l'exposition cumulée à YESCARTA est estimée à 27 998 patients. Sur la période couverte, après évaluation, il n'y a pas eu de nouveau signal confirmé.

3.3.4 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation, les principales modifications du RCP sont :

²⁷ Avis de la Commission de Transparence du 6 septembre 2023 relatif à YESCARTA. Disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20263_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT20263.pdf

- 09 novembre 2023 : ajout des données de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ZUMA-7, démontrant la supériorité de YESCARTA sur la survie globale, par rapport au standard de traitement incluant une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de CSH.
- 4 décembre 2023 : ajout de l'effet indésirable fréquent « réactions liées à la perfusion ».
- 22 février 2024 : ajout dans les mises en gardes et précautions d'emploi de la possibilité d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes neurologiques chez des patients immunodéprimés.
- 25 avril 2024 : réduction de la durée (de 10 à 7 jours) de la surveillance quotidienne des signes et symptômes du potentiel SRC, des événements neurologiques et d'autres toxicités après la perfusion de YESCARTA, ayant entraîné une mise à jour des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR).
- 4 juin 2024 : **ajout des informations sur le risque de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T, à la suite de la recommandation du PRAC pour l'ensemble des médicaments CAR-T, ayant entraîné une mise à jour des MARR et une communication directe aux professionnels de santé (DHPC)²⁸.**
- 23 avril 2026 : modification des recommandations de suivi après la perfusion (notamment, réduction du délai pendant lequel le patient doit rester à proximité du centre qualifié ou d'un centre disposant d'un personnel formé de manière appropriée, passant de 4 à 2 semaines, et réduction du délai de restriction de conduire des véhicules ou utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses, passant d'au moins 8 semaines à au moins 4 semaines après la perfusion).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 15/02/2023¹, la CT avait souhaité « 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. ».

3.4.1.1 Méthode

La méthodologie de ce registre est rappelée dans l'avis de YESCARTA datant du 24/03/2021²⁹.

L'objectif principal de cette étude de cohorte était d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T n'a été effectué. Les populations d'analyse étaient les suivantes :

- Population éligible : ensemble des patients définis comme éligibles aux CAR-T par décision de RCP d'un centre pratiquant l'administration de CAR-T et confirmé à l'occasion d'une visite auprès d'un médecin hématologue d'un de ces centres.
- Population incluse : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'étude).

²⁸ ANSM. : Lettres aux professionnels de santé (juillet 2024). Disponible sur le site internet de l'ANSM [lien hypertexte] : Lettres aux professionnels de santé

²⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 relatif à YESCARTA Haute Autorité de Santé - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (has-sante.fr)

- Population non traitée : patients de la population incluse n'ayant pas eu de leucaphérèse ou ayant eu une leucaphérèse mais non traités par CAR-T.
- Population traitée : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR-T.
- Population incluse modifiée : la population incluse modifiée réunit la population traitée et la population non traitée et excluant la population en cours de procédure.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues de la dernière extraction disponible, réalisée le 17 février 2025 et issus de 34 centres³⁰.

3.4.1.2 Résultats

➔ Effectif, suivi et exposition au traitement

Au 17 février 2025, un total de 5 368 patients (toutes indications confondues) étaient enregistrés dans le registre DESCAR-T, dont 76 % présentent des sous-types de lymphome non hodgkinien, répartis comme suit : 52 % de lymphome B à grandes cellules (LBCL³¹) en $\geq 3^{\text{ème}}$ ligne, **30 % de LBCL en 2^{ème} ligne**, 7 % de lymphome du manteau en $\geq 3^{\text{ème}}$ ligne, 7 % de lymphome folliculaire en 3^{ème}, 4^{ème} ou ligne ultérieure (selon le produit), et 3 % de données manquantes.

Parmi les 886 patients de la population éligible au traitement par CAR-T en 2^{ème} ligne de LBCL, 876 patients ont été inclus dans la population d'analyse après exclusion de 10 patients (décès (n=2), manquant (n=1), autres raisons (n=4) et eCRF incomplets (n=3)), comme suit :

- 749 patients ont été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel),
- 104 patients n'ont pas été traités,
- 23 patients exclus en cours de procédure.

La population d'analyse modifiée (mITT ; incluant les patients traités + non traités) est constituée de 853 patients ; elle exclut les 23 patients en cours de procédure pour lesquels l'aphérèse n'a pas été effectuée ou la commande/perfusion de CAR-T n'a pas encore été réalisée et pour lesquels aucune raison n'est documentée dans l'eCRF à la date de l'extraction de la base. Cette population est utilisée pour l'analyse de la survie globale. Parmi les 853 patients inclus dans la population mITT :

- 825 patients (96,7 %) ont eu une leucaphérèse,
- 821 patients (99,5 %) ont eu une commande d'axicabtagene ciloleucel,
- 749 patients (90,8 %) ont été effectivement administrés.

Parmi les patients de cette population d'analyse modifiée, 749 patients ont été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 104 patients n'ont pas été traités dont 76 patients ont eu une leucaphérèse mais n'ont pas reçu le traitement pour des raisons notamment de décès (n=31), progression (n=25) ou d'échec de production (n=3) avant administration.

Dans la population d'analyse modifiée (n=853), **le suivi médian depuis l'éligibilité était de 10,6 mois** [IC_{95%} : 9,2 ; 12,9], dans la population non traitée (n=104) de 8,7 mois [IC_{95%} : 5,6 ; 13,2] et traitée (n=749) de 11,7 mois [IC_{95%} : 9,3 ; 13,2].

Le suivi médian depuis la première perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la population traitée était de 8,3 mois [IC_{95%} : 0 ; 51,1].

³⁰ En 2025, 34 centres sont accrédités par les ARS et des décisions d'accréditation sont en attente pour 2 centres.

³¹ LGCB (Lymphome à Grandes Cellules B) regroupe plusieurs entités histologiques, notamment le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le lymphome B de haut grade (LBHG), le lymphome B à grandes cellules médiastinal primitif (LGCMBP) et les LGCB issus de transformation d'un lymphome indolent.

➔ Caractéristiques cliniques des patients et traitements reçus

Parmi les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) inclus dans le registre DESCAR-T, le pourcentage de patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) était de 72,5 % et pour les patients atteints d'un lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) de 4,9 %. Les principales caractéristiques démographiques et cliniques de ces patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Rapport DESCAR-T : principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients (14 avril 2025)

	Population traitée (N = 749)	Population non traitée (N = 104)	Population d'analyse modifiée (N = 853)
Age, ans			
Médiane (min-max)	61,0 (18–84)	64,5 (25–80)	61,0 (18–84)
Catégorie d'âge, n (%)			
≥ 65 ans	302 (40,3)	52 (50,0)	354 (41,5)
Sexe, n (%)			
Femme	270 (36,0)	36 (34,6)	306 (35,9)
Homme	479 (64,0)	68 (65,4)	547 (64,1)
Statut de performance ECOG, n (%)			
0-1	592 (90,4)	63 (75,0)	655 (88,6)
≥ 2	63 (9,6)	21 (25,0)	84 (11,4)
Données manquantes	94	20	114
Type de maladie, n (%)			
LDGCB	542 (72,4)	74 (73,3)	616 (72,5)
LIT	119 (15,9)	19 (18,8)	138 (16,2)
LHGCB	39 (5,2)	3 (3,0)	42 (4,9)
Autre	27 (3,6)	3 (3,0)	30 (3,5)
LMPGCB	21 (2,8)	1 (1,0)	22 (2,6)
LF	1 (0,1)	1 (1,0)	2 (0,2)
Données manquantes	0	3	3
Index pronostique international adapté à l'âge (aaiPI), n (%)			
0	56 (9,4)	2 (2,7)	58 (8,7)
1	199 (33,6)	19 (25,3)	218 (32,6)
2	298 (50,3)	44 (58,7)	342 (51,2)
3	40 (6,7)	10 (13,3)	50 (7,5)
Données manquantes	156	29	185
LDH > LSN, n (%)			
Non	290 (39,3)	36 (36,7)	326 (39,0)
Oui	447 (60,7)	62 (63,3)	509 (61,0)
Données manquantes	12	6	18

Nombre de traitements antérieurs

	Population traitée (N = 749)	Population non traitée (N = 104)	Population d'analyse modifiée (N = 853)
Médiane (min-max)	1,0 (1–3)	1,0 (1–5)	1,0 (1–5)
HCT-CI			
HCT-CI évalué	743 (99,2)	101 (97,1)	844 (98,9)
Et ayant Au moins une comorbidité	277 (37,3)	44 (43,6)	321 (38,0)
Autogreffe antérieure, n (%)			
Oui	16 (2,1)	2 (1,9)	18 (2,1)
Thérapie d'attente, n (%)			
Oui	682 (91,1)	2 (1,9)	684 (80,2)
Si chimiothérapie d'attente, statut de la maladie avant la perfusion de CAR-T, n (%)			
Réponse complète (RC)	99 (14,5)	1 (50,0)	100 (14,6)
Réponse partielle (RP)	209 (30,6)	0 (0,0)	209 (30,6)
Maladie stable	81 (11,9)	0 (0,0)	81 (11,8)
Progression	256 (37,5)	1 (50,0)	257 (37,6)
Non évaluée	33 (4,8)	0 (0,0)	33 (4,8)
Données manquantes	4 (0,6)	0 (0,0)	4 (0,6)
Statut avant la RCP			
Réfractaire	528 (75,1)	73 (80,2)	601 (75,7)
Rechute	175 (24,9)	18 (19,8)	193 (24,3)
Manquant	46	13	59

Abréviations : LIT : Lymphome Indolent Transformé, LSN : limite supérieure de la normale, aalPI : index pronostique international adapté à l'âge, ET : écart-type, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (échelle du statut de performance), LDH : lactate déshydrogénase

➔ Conditions d'utilisation

Dans la population traitée par YESCARTA (n=749) :

- 747 (99,7 %) ont eu une seule aphérèse, et 2 patients (0,3 %) en ont eu deux
- 645 (86,1 %) ont reçu au moins une thérapie d'attente/de transition (« *bridging therapy* », après aphérèse ou se chevauchant) et les traitements les plus utilisés étaient la chimiothérapie chez 584 patients (90,5 %) ainsi que les anticorps monoclonaux chez 561 patients (87,0 %). La durée médiane de la thérapie était de 6 jours.
- 747 patients (99,7 %) ont reçu une seule perfusion de YESCARTA et 2 (0,3 %) en ont reçu deux. Parmi les 747 patients ayant reçu une seule perfusion, un patient a reçu une seconde perfusion de CAR-T (autre que YESCARTA) en tant que traitement de progression. Cependant, aucune page CAR-T n'a été remplie dans le eCRF ; par conséquent, ce patient a été considéré comme ayant reçu une seule perfusion et n'a pas été censuré.

Pour les 749 patients ayant reçu une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

- Délai médian entre la leucaphérèse et l'administration : 39 jours (Q1-Q3 : 35- 49).
- Délai médian entre la commande et l'administration : 50 jours (Q1-Q3 : 43 - 62).
- **Délai médian entre l'éligibilité (RCP) et l'administration : 56 jours (Q1-Q3 : 49 - 71).**

→ Critère principal de jugement : survie globale depuis l'éligibilité (SGe)

Le 17 février 2025, après un suivi médian de 10,6 mois : **la survie globale médiane depuis l'éligibilité a été estimée à 25,4 mois** (IC_{95%} [23,3 ; NE]).

Dans la population de patients traités (n=749) la médiane n'a pas été atteinte (IC_{95%} [24,8 ; NE]) et dans la population de patients non traités (n=104) la médiane a été de 3,4 mois (IC_{95%} [2,6 ; 4,8]).

→ Principaux critères de jugement secondaires :

Parmi les 749 patients traités :

- La médiane de survie globale depuis la perfusion n'a pas été atteinte (IC_{95%} [23,4 ; NE]).
- La médiane de survie sans progression depuis la perfusion a été de 14 mois (IC_{95%} [8,4 ; NE]).
- La médiane survie sans événement depuis la perfusion a été de 15,7 mois (IC_{95%} [8,4 ; NE]).
- Parmi les 749 patients traités, 711 étaient évaluable pour la réponse : les taux de réponse globale et complète étaient respectivement de 48,9 % et 46,1 % à 6 mois, avec une durée médiane de réponse non atteinte.

→ Contenu de la poche

Compte tenu des données parcellaires et des nombreuses données manquantes, ces dernières ne seront pas détaillées.

→ Persistance du CAR-T

Compte tenu des données parcellaires et des nombreuses données manquantes, ces dernières ne seront pas détaillées.

→ Traitements ultérieurs post-progression

Parmi les 261 patients ayant présenté une progression ou une rechute, 211 patients (80,8 %) ont reçu un traitement pour progression/rechute, en monothérapie ou en association ; 30 patients (11,5 %) n'ont reçu aucun traitement, et pour 20 patients (7,7 %) l'information concernant le traitement était manquante.

Parmi les 211 patients traités, les traitements les plus utilisés étaient :

- les anticorps monoclonaux chez 176 patients (83,4 %) avec principalement un anticorps bispécifique anti-CD20 x anti-CD3 (n=134) ou un anti-CD20 (n=87) ;
- la chimiothérapie (essentiellement à base de platine) chez 40 patients (19,0 %) ;
- les immunomodulateurs chez 36 patients (17,1 %), principalement le lénalidomide (n=35) ;
- et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ibrutinib) chez 20 patients (9,5 %).

3.4.1.3 Données de tolérance

La population de tolérance était constituée de 740 patients. Au total, 692 patients (93,5 %) ont présenté au moins une toxicité spécifique liée aux cellules CAR-T, y compris le syndrome de relargage de cytokines (SRC), neurotoxicité ou syndrome d'activation des macrophages.

Parmi ces 692 patients, 586 (84,7 %) ont reçu au moins un traitement de prise en charge de ces toxicités, et 170 (24,6 %) ont été admis en unité de soins intensifs pour une durée médiane de 4,0 jours (min-max 1 à 48). Au total, 32/692 patients (4,6 %) ont nécessité une ventilation mécanique.

Tableau 5 : Rapport DESCAR-T : résumé des toxicités spécifiques aux cellules CAR-T après la première administration de YESCARTA, population de tolérance (17 février 2025)

N (%)	Au 17 février 2025 (données cumulatives) n (%) N=740
Toxicités spécifiques aux cellules CAR-T	692 (93,5)
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	
Tous grades	689 (93,1)
Grades 1-2	653 (88,2)
Grades 3-4	36 (4,9)
Grade 5	1 (0,1)
Neurotoxicité	
Tous grades	365 (49,3)
Grades 1-2	236 (31,9)
Grades 3-4	127 (17,2)
Grade 5	7 (0,9)*
Données manquantes	2 (0,3)
Patients présentant un syndrome de relargage de cytokines (SRC) et des neurotoxicités*	352 (47,6)
Syndrome d'activation des macrophages (tous grades)	10 (1,4)

*le rapport mentionne 9 (1,2) mais précise que 2 patients avec une toxicité neurologique de grade 5 enregistrée à tort dans le eCRF (car la cause du décès n'est pas la neurotoxicité mais une infection). Le grade a été corrigé depuis cet export. Le nombre corrigé est donc 7 et non 9.

** Le patient doit avoir, au même moment (pendant la même période), un événement de SRC et un événement de neurotoxicité pour être comptabilisé.

Au total et parmi les 740 patients de la population de tolérance, 172 patients (23,2 %) sont décédés après un délai médian de 4,25 mois suivant l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) principalement en raison de la progression de la maladie (64,5 % ; 111/172) et d'une toxicité aiguë (23,3 % ; 40/172).

À noter que les toxicités aiguës incluaient les infections et infestations (n=21), la neurotoxicité (n=7), l'AVC hémorragique (n=1), le choc hémorragique (n=2) et le syndrome de relargage cytokinique (SRC) (n=1).

Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) a été observé chez 689 patients (93,1 %), l'événement a été considéré comme sévère (grade ≥ 3) pour 36 patients (4,9 %). Un patient est décédé en raison du SRC (grade 5). Le temps médian de cette toxicité a été de 6 jours (min : 1 ; max 34). Un total de 160/689 (23,2 %) ont été admis en unité de soins intensifs et 30/689 patients (4,4 %) ont nécessité une ventilation mécanique.

Un événement neurologique a été observé chez 365/740 patients (49,3 %) dont 127 (17,2 %) ont été considérés comme sévère (≥ grade 3). Sept patients sont décédés d'un événement neurologique (grade 5). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 6 jours (min : 0 ; max : 24) et le temps médian de résolution était de 6 jours (min : 0 ; max : 254) tandis que cette toxicité n'était pas résolue pour 40 patients à la date d'analyse des données. Un total de 146/365 (40 %) ont été admis en unité de soins intensifs et 30/365 patients (8,2 %) ont nécessité une ventilation mécanique.

Un syndrome d'activation macrophagique a été observé chez 10/740 patients (1,4 %) avec un délai médian d'apparition de 10,5 jours (étendue : 1 à 49) après la perfusion de YESCARTA. Chez 3 des 10

patients, un délai supérieur à 30 jours a été observé et considéré comme non lié à YESCARTA, mais plutôt à une infection et/ou à une progression de la maladie. Au total, 4/10 patients (40,0 %) ont présenté des événements résolus, avec une durée médiane de 4 jours (étendue : 4 à 20). Le SAM était toujours en cours chez 6 patients au moment du décès. Un total de 5/10 (50 %) ont été admis en unité de soins intensifs et 1/10 patients (10 %) ont nécessité une ventilation mécanique.

Par ailleurs, 589/740 (79,6 %) des patients ont eu une toxicité hématologie persistante. Au moins une infection opportuniste ou de grade 3, 4 ou 5 a été signalée chez 34,6 % des patients pendant leur séjour à l'hôpital. A noter également que des hypogammaglobulinémies ont été rapportées chez 374/740 patients (50,5 %).

Parmi les 740 patients de la population d'analyse de sécurité, 13 patients (1,8 %) ont été diagnostiqués avec une nouvelle tumeur maligne dont 4 patients présentaient un syndrome myélodysplasique, 2 patients une LAM.

3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par YESCARTA (acicabtagene 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. « Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 7 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins peuvent envisager une hospitalisation pendant les 7 premiers jours ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'effets neurologiques. À l'issue des 7 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin pendant au moins 7 jours supplémentaires. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un centre de traitement qualifié ou d'un établissement de santé disposant d'un personnel formé de manière appropriée pendant au moins 2 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 raison du risque d'événements neurologiques, y compris une altération de l'état mental ou de convulsions, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 4 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition totale des 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

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LDGCB		
Etude PASS	Étude à long terme, non interventionnelle, de Yescarta dans le traitement du LDGCB et du LMPGCB en rechute ou réfractaire dont l'objectif est de mieux caractériser les risques identifiés et d'évaluer les risques potentiels et données manquantes. En cours.	Rapport final attendu Juin. 2039

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LDGCB en 1^{ère} ligne (à haut risque)		
ZUMA-23	Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, YESCARTA vs traitement standard	Q1 2031 (source : clinicaltrials.gov)

4. Discussion

Contexte

Au total, les données nouvelles disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur l'actualisation des données de l'étude pivotale comparative ZUMA-7, de l'étude non comparative ALYCANTE et sur les données en conditions réelles d'utilisation en France du registre DESCAR-T.

Nouvelles données (ZUMA-7, ALYCANTE, DESCAR-T)

L'analyse finale de ZUMA-7 montre, avec un suivi médian de 47,2 mois **une supériorité statistiquement significative sur la survie globale en faveur de YESCARTA (HR = 0,73 ; IC95% [0,54 ; 0,98] ; p = 0,0168)**, avec une médiane non atteinte dans le groupe YESCARTA et de 31,1 mois sous traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches).

Dans l'étude ALYCANTE (n=62, patients inéligibles à l'autogreffe, âge médian : 70 ans), avec un suivi médian de 25,4 mois, le taux de réponse métabolique complète à 3 mois a été de 71 % (IC_{95%} [58,1 ; 81,8]).

L'analyse du registre national DESCAR-T, portant sur 749 patients et avec un suivi médian de 10,6 mois depuis l'éligibilité, rapporte une **survie globale médiane de 25,4 mois** (IC_{95%} [23,3 ; NE]) depuis l'éligibilité. Les délais observés entre l'éligibilité et l'administration (56 jours), ainsi qu'entre l'aphérèse et l'administration (39 jours) de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) illustrent la prise en charge en conditions réelles.

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

- concernant l'étude ZUMA-7 :
 - 57 % des patients du groupe standard ont reçu un traitement ultérieur par CAR-T ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats,

- des patients inclus n'ayant pas reçu de traitement dans l'attente de l'administration du CAR T cells « thérapies de *bridging* » (hors corticoïdes) dans l'étude ZUMA-7 ce qui interroge quant à la transposabilité de la population de l'analyse avec celle de la pratique courante (86,1 % dans le registre DESCAR-T ayant reçu un tel *bridging*) ;
- concernant l'étude ALYCANTE, les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse initiale, mais sont issus d'une étude non comparative, limitant leur interprétabilité ;
- les données issues du registre DESCART :
 - descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 10,6 mois [IC_{95%} : 9,2 ; 12,9] alors que l'accès précoce a été octroyé en juillet 2022), dans un contexte de données comparatives disponibles dans un essai contrôlé randomisé (ZUMA-7) avec un suivi médian de 47,2 mois,
 - qui présentent de nombreuses données manquantes (jusqu'à environ 20% pour certaines caractéristiques des patients et de la maladie et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée,
 - avec des estimations de survie sur des populations possiblement sélectionnées, et des comparaisons non ajustées sur les différences entre groupes, donc possiblement biaisées.
 - montrent une proportion notable de sujets éligibles non perfusés (≈15 %),
 - montrent un nombre de patients non traités exclus après leucaphérèse important avec pour raison : décès (n=31), progression (n=25), infection non contrôlée (n=2), l'échec lié à la procédure (n=3) [et autres raisons (n=15)],
 - montrent un profil de tolérance attendu à celui des CAR T mais avec une incidence élevée de SRC (93 %, dont grades ≥ 3 : 4,9 %) et de neurotoxicité (49 %, dont grades ≥ 3 : 17 %) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- des données de tolérance actualisées disponibles issue de l'étude ZUMA-7 et de données observationnelles cohérentes avec la précédente évaluation mais avec un risque de tumeurs secondaires malignes ayant donné lieu à une mise à jour du RCP et une information aux prescripteurs qui a été diffusée par « une lettre aux prescripteurs » depuis la précédente évaluation en 2023.

Au total, prenant en compte les données d'efficacité actualisées issues de l'étude pivot ZUMA-7 avec un suivi médian de plus de 47,2 mois et les données observationnelles, notamment basées sur le registre français DESCAR-T, il est attendu un impact supplémentaire de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la morbidité et la mortalité (prenant en compte les incertitudes citées ci-dessus), sans démonstration d'un impact sur la qualité de vie.

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) reste un traitement de 2^{ème} ligne du 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.

Au regard des données disponibles, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée. La Commission de la Transparence regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et BREYANZI (lisocabtagene mabaleucel) ne soit initiée à la date de cette réévaluation.

La Commission rappelle également que :

- 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 compatibles avec ces délais.
- 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 et des effets indésirables neurologiques pouvant entraîner des séjours 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 son utilisation.
- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les lymphomes à grandes cellules B dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et les lymphomes de haut grade à cellule B (LHGCB) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs engageant le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 2^{ème} ligne du LDGCB et du 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 notamment chez les patients en rechute ou réfractaire dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :

- d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à une stratégie incluant une chimiothérapie de rattrapage, une intensification haute dose puis une autogreffe de CSH mais dont l'impact supplémentaire sur la mortalité présente des incertitudes (borne supérieure de l'intervalle de confiance proche de la valeur 1, incertitudes quant à la transposabilité des résultats du fait de la population potentiellement sélectionnée dans l'étude ZUMA-7),
- de l'absence d'amélioration démontré sur l'organisation des soins en l'absence de données disponibles évaluant cet impact,
- et de l'impact sur l'organisation des soins considérant la nécessité :
 - habilitation des établissements selon des critères précis,
 - coordination renforcée 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) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 :

- des données actualisées de l'étude de phase III ZUMA-7, au nouveau gel de base de l'analyse finale de la survie globale (suivi médian de 47,2 mois, soit 22,3 mois supplémentaires), avec une supériorité statistiquement significative sur la survie globale en faveur de YESCARTA (HR = 0,73 ; IC95% [0,54 ; 0,98] ; p = 0,0168) par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) ;
- des données actualisées de l'étude non comparative ALYCANTE avec un suivi médian de 25,4 mois et un taux de réponse métabolique complète à 3 mois de 71 % (IC95% [58,1 % ; 81,8 %]) similaire à la précédente évaluation de 2023 ;
- du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) issues du registre français DESCAR-T (34 centres actifs, 876 patients inclus, suivi médian de 10,6 mois depuis l'éligibilité) ;

et ce, malgré :

- dans l'étude ZUMA-7 :
 - une supériorité statistiquement significative sur la survie globale en faveur de YESCARTA confirmant la taille de l'effet estimé lors du gel de base précédent mais toujours avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance proche de 1 ;
 - un pourcentage non négligeable de patients du bras standard ayant reçu un CAR T en 3^e ligne après progression ou réponse insuffisante (57 % des patients du groupe standard ont reçu un traitement ultérieur par CAR-T cells) ;

- des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait d'une absence de thérapie de *bridging* (hors corticoïdes) ;
- dans le registre DESCAR-T :
 - des données descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 10,6 mois [IC_{95%} : 9,2 ; 12,9] alors que l'accès précoce a été octroyé en juillet 2022) ;
 - dans le contexte de données comparatives disponibles dans un essai contrôlé randomisé (étude ZUMA-7) avec un suivi médian de 47,2 mois ;
 - et qui présentent des données manquantes importantes (jusqu'à environ 20% pour certaines caractéristiques des patients et de la maladie, et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée ;

la Commission maintient une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion, 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

En l'absence de nouvelles données épidémiologiques depuis le précédent avis de la CT¹, la population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste estimée entre 610 à 800 patients.

La population cible est estimée entre 610 à 800 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des données actualisées de survie globale de l'étude ZUMA-7 après un recul de 5 ans de chaque patient.

La Commission décidera de l'opportunité de réévaluer ce médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.