



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

axicabtagene ciloleucel
YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

► Quel progrès ?

Maintien d'un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB et du LMPGCB 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 dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 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 R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), de la chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés.

Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

Place du médicament

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport

à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

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 (95 % des patients), 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.

► Recommandations particulières

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 8 août 2019. 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.

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que les incertitudes qui persistent trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

Motif de l'examen	Réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 12 décembre 2018.
Indication concernée	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. ¹
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité actualisées dans la population ITT de l'étude pivot ZUMA-1 qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (environ 68 % des patients inclus dont 35 % toujours en réponse avec un suivi médian de 27,1 mois) et de survie globale (médiane de 17,4 mois ; probabilité de survie à 48 mois de 41 %), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, - des résultats des comparaisons indirectes qui, malgré leurs limites, suggèrent un bénéfice de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport aux traitements standards, - du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme, - mais des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> o la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste, o l'efficacité en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) au regard de l'immatunité des données du registre français DESCAR-T (11 centres activés, 138 patients traités, suivi médian de 3,3 mois depuis l'éligibilité, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats de l'étude pivot ZUMA-1, o le maintien de l'efficacité clinique à moyen et long terme, notamment sur l'obtention de guérisons pour les patients en rémission durable, o et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme, <p>la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.</p>
ISP	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence</p> <p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.</p> <p>Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis</p>

¹ Cette indication correspond à l'indication de l'AMM et au périmètre précédemment retenu par la Commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR important, avis du 12 décembre 2018).

d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

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 (95 % des patients), 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.

Population cible

La population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est estimée à environ 850 patients par an, dans un contexte où 510 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T.

Recommandations

► 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 8 août 2019. 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.

► Demandes de données

Malgré sa demande initiale, la Commission constate que les données en vie réelle recueillies sont encore insuffisantes pour lever les incertitudes. La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats de l'étude PASS, et de toute nouvelle donnée disponible, qui devront lui être soumis annuellement.

Elle réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

La Commission précise qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR. Enfin, la Commission rappelle son souhait d'obtenir des données concernant la composition exacte des poches, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherches et de stratégie thérapeutique, et que celle-ci soient collectées en pratique courante.

► **Autres demandes**

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

DISCUSSION GENERALE SUR LA REEVALUATION DES MEDICAMENTS A BASE DE CELLULES CAR-T

La première évaluation de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par la Commission de la Transparence dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B réfractaire ou en rechute (R/R) en 3^{ème} ligne et plus, a eu lieu en décembre 2018. Pour rappel, l'AMM et le périmètre de remboursement de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sont restreints au lymphome diffus (LDGCB) alors que ceux de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) couvrent également le lymphome médiastinal primitif (LMPGCB).

Lors de de cette première évaluation, basée principalement sur les résultats des études pivots de phase II non comparatives JULIET et ZUMA-1, la CT avait conclu à des taux de réponse jamais obtenus dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et non satisfaisantes. Elle avait néanmoins souligné plusieurs réserves notamment :

- les différences en termes de réponse dans la population ITT^m (population réellement traitée) par rapport à la population ITT (population éligible) qui reste la population la plus pertinente pour l'évaluation de l'efficacité de ces médicaments,
- l'impossibilité de quantifier avec certitude l'apport de ces médicaments en l'absence de comparaison directe à la prise en charge usuelle,
- l'absence de donnée sur l'impact du délai de production des CAR-T chez des patients dont le pronostic vital est engagé à court terme,
- la nécessité de disposer de données sur un effectif plus important avec un recul plus long,
- l'absence de donnée sur les facteurs prédictifs d'efficacité et de tolérance,
- l'absence d'information sur le contenu de la poche et la persistance du CAR,
- ainsi que le profil de tolérance préoccupant à court terme et la tolérance inconnue à long terme.

La Commission avait rendu un avis favorable au remboursement et reconnu le progrès thérapeutique apporté par ces deux médicaments. Dans l'optique de réévaluer ces médicaments, de confirmer, en condition réelle d'utilisation, les résultats obtenus, et d'obtenir des données robustes sur la survie à moyen terme, la Commission avait demandé des données complémentaires et la mise en place d'un registre exhaustif commun aux médicaments CAR-T.

La réévaluation par la Commission de ces deux médicaments intervient 2 ans après son avis initial et s'appuie sur l'actualisation des résultats des études pivots, sur des comparaisons indirectes ainsi que des données en vie réelle incluant les résultats préliminaires du registre français DESCAR-T mis en place à la demande de la CT. L'ensemble des données observationnelles, malgré leur précocité, sont concordantes avec les résultats initiaux et de suivi des études pivots. La Commission constate néanmoins que les données françaises recueillies ne sont pas à la hauteur de ses espérances. Le registre DESCAR-T souffre en effet d'une grande immaturité (seulement 11 centres activés, peu de patients inclus au regard des patients traités en pratique, suivi très court [3,3 mois] et nombreuses données manquantes/non monitorées) ce qui ne permet pas de confirmer à ce stade les résultats suggérés dans les études pivots ni de lever les incertitudes de la Commission.

Les données actualisées des études pivots, qui sont les plus robustes à ce stade avec des suivis médians de plus de 3 ans, confirment les taux de réponse obtenus sur la population ITT (de l'ordre de 36 % dont 27 % de RC dans JULIET et de 68 % dont 50 % de RC dans ZUMA-1) ainsi que des réponses prolongées (16 % des patients toujours en réponse à 40 mois dans JULIET et 35 % à 27 mois dans ZUMA-1). En termes de survie, critère le plus pertinent et attendu par la CT dans le cadre de cette réévaluation, bien que des survies longues soient observées dans la population traitée (environ 36 % des patients en vie à 36 mois dans JULIET et 44 % à 48 mois dans ZUMA-1) et qu'un plateau de survie semble se dessiner dans les études pivots, les résultats ne permettent pas à ce stade de conclure avec certitude à des guérisons compte tenu du recul encore limité, de la survenue de rechutes tardives, des traitements ultérieurs utilisés et de l'immaturité des données en vie réelle.

Au total ces données ne sont donc pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Concernant plus particulièrement la stratégie thérapeutique, au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que :

- les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes (EI de grade \geq 3 dans 90 % des cas dans JULIET et 98 % dans ZUMA-1), notamment neurologiques (12,8 % vs 30 %),
- KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dispose d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérese.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

Le délai de traitement était également une des incertitudes lors de l'évaluation initiale. Les données de vie réelle semblent confirmer des délais « veine à veine » (entre l'aphérese à l'injection) toujours conséquents, d'environ 5 à 7 semaines, mais qui semblent aujourd'hui similaires entre les deux médicaments. Il n'existe néanmoins pas à ce jour de données sur l'impact éventuel de ce délai sur l'efficacité des médicaments. De plus, de nombreuses incertitudes persistent sur l'impact et l'optimisation des traitements d'attente, sur les facteurs prédictifs de réponse et d'échec du traitement ainsi que sur la composition des poches et la persistance du CAR.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes, ainsi que la question primordiale des guérisons, trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité. L'accessibilité de tous à ces données est également un élément important pour répondre aux nombreuses questions de recherche et de stratégie thérapeutique qui persistent. Une réévaluation dans un délai maximal de 2 ans sera réalisée.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation, à la demande de la Commission, de la spécialité **YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son AMM obtenue le 23 août 2018 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ».

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 5 décembre 2018², la Commission a octroyé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge du LDGCB et du LMPGCB (cf. rubrique 07 du présent avis).

La Commission a également indiqué qu'il s'agissait d'un traitement de 3^{ème} ligne ou plus chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients éligibles et que les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) devaient avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec les délais de traitement (depuis la détermination de l'éligibilité du patient jusqu'à la réinjection).

Compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance et de la complexité du processus de traitement, la Commission a formulé la demande de données complémentaires suivante :

- être destinataire des données de suivi de l'étude pivot ZUMA-1 et des données de l'ATU,
- la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T,
- et le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU.

Enfin, la Commission a précisé vouloir réévaluer cette spécialité sur la base de ces données qui devaient être déposées annuellement.

C'est dans ce contexte que le laboratoire a fourni un dossier de réévaluation dans lequel il sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR III ainsi que la réévaluation de la population cible (estimée initialement entre 407 et 679 patients par an).

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est une thérapie génique constituée de cellules T autologues, génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR-T anti-CD19 sont amplifiées et seront reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19, après que le patient a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion *in vivo* des cellules CAR-T administrées.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doit donc être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR-T. Depuis l'avis de la Commission, plusieurs arrêtés ont été publiés concernant les centres qui sont autorisés à prélever des lymphocytes et/ou à administration des médicaments à base de cellules CAR-T³ et les variables à recueillir et à transmettre par les établissements détaillés qui subordonnent la prise en charge⁴.

A noter que KYMRIA (tisagenlecleucel) une autre thérapie génique constituée de cellules CAR-T anti-CD19 autologues, est également en cours de réévaluation par la Commission. Pour rappel, dans son avis du 12 décembre 2018, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la 2^{ème} ligne ou plus.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à YESCARTA en date du 5 décembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf

³ Arrêté du 28 mars 2019 publié au Journal Officiel du 10 avril 2019 et modifié par l'arrêté du 8 août 2019 publié au Journal Officiel du 20 août 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038934283>

⁴ Arrêté du 8 juillet 2019, publié au Journal officiel du 13 juillet 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038757777>

02 INDICATION

« 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) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. »

03 POSOLOGIE

« YESCARTA doit être administré dans un établissement de santé qualifié.

Le traitement par YESCARTA doit être instauré sous la responsabilité et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par YESCARTA. Au minimum quatre doses de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique (CRS) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion de YESCARTA.

Posologie

YESCARTA est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Une dose unique de YESCARTA contient 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR-T par kg de poids corporel (ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR-T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg) dans une poche de perfusion contenant environ 68 ml de dispersion.

La disponibilité de YESCARTA doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- **Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m^2 par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse doit être administrée les 5^{ème}, 4^{ème} et 3^{ème} jour avant la perfusion de YESCARTA.**

Prémédication

- **L'administration de 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion de YESCARTA est recommandée.**
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée car elle pourrait altérer l'activité de YESCARTA.

Surveillance

- **Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'effets 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 CRS et/ou d'effets neurologiques.**
- A 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.
- Les patients auront pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. »

Depuis le précédent avis rendu par la Commission de la Transparence concernant YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la prise en charge des LGCB, le besoin médical n'a pas été modifié.

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 cas⁵). 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 LNH⁵.

► Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %⁵) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus)⁵. Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (TFL). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé.

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018⁶ 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.

► Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)

Le LMPGCB peut être défini comme une entité clinique survenant dans le médiastin antérieur à partir des cellules B de la zone médullaire thymique (avec ou sans autres localisations) et histologiquement similaire au LDGCB. Il s'agit d'une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B⁷ et 6% des LDGCB⁸) qui a été reconnue comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immuno-histochimique. Le LMPGCB est retrouvé de manière plus fréquente chez la femme, et affecte surtout les jeunes adultes (âge médian de 35 ans).

Ces types de lymphome agressifs sont caractérisés par leur présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Ils requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic car en l'absence de traitement leur pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Les lymphomes diffus à grande cellules B sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des problèmes diagnostiques posés par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

⁵ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

⁶ 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

⁷ Coso D, Rey J, Bouabdallah R. Lymphomes primitifs du médiastin : aspects cliniques. Rev Pneumol Clin 2010; 66:32-5

⁸ EMA. YESCARTA: EPAR – Public assessment report. 22 juin 2018. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf

► Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques^{9,10} proposées pour le traitement du LDGCB et du LMPGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (*anti-CD19 CAR-T cells*), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission⁹.

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 dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 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 R-DHAP¹¹, R-ICE¹² ou R-GDP¹³) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), de la chimiothérapie haute dose (intensification)¹⁴ et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés. Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, deux médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection). D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹⁵ en cas d'éligibilité du patient (ou autogreffe). L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas

⁹ 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

¹⁰ NCCN Guidelines Version 1.2021. B-Cell Lymphomas

¹¹ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone)

¹² R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

¹³ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

¹⁴ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmstine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹⁵ Très peu de patients sont actuellement traités (< 100 patients allogreffés / an en France). Le registre des greffes de la SFGM-TC n'a enregistré que 24 allogreffes dans le DLBCL en 2016, majoritairement chez des patients chimio-sensibles

- d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

► **Besoin médical**

Si une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas, le pronostic est réservé lors de rechutes multiples et péjoratif en cas de maladie réfractaire et chez les patients non éligibles à la greffe. **De ce fait, en 3^{ème} ligne et plus, et au regard des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance des CAR-T récemment disponibles, de la complexité du processus de fabrication et d'administration, le besoin médical dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) est considéré comme partiellement couvert.**

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans l'indication de l'AMM correspondant au périmètre du remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 3^{ème} ligne et plus dans le traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). A partir de ces lignes de traitement, la stratégie thérapeutique n'est pas standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques (cf. paragraphe 04 du présent avis). Par conséquent, il n'est pas possible de segmenter les différentes situations cliniques pour décrire les comparateurs cliniquement pertinents.

05.1 Médicaments

Chez les patients en échec à au moins deux lignes de chimiothérapie et à une autogreffe si le patient y était éligible, la prise en charge actuelle repose sur :

- un traitement par CAR-T selon l'éligibilité : KYMRIA (tisagenlecleucel), uniquement pour les patients atteints de LDGCB (cf. tableau ci-dessous).
- une polychimiothérapie (sans qu'aucun protocole standard ne soit recommandé) suivie d'une consolidation à base d'une chimiothérapie haute dose suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles ;
- diverses chimiothérapies dont PIXUVRI (pixantrone) (cf. tableau ci-dessous)
- un traitement palliatif chez les sujets ayant, notamment, des comorbidités importantes ;

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
PIXUVRI (pixantrone) <i>Servier</i>	Non	« Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement. » <i>AMM conditionnelle depuis le 10/05/2012</i>	09/11/2016	Faible	Considérant que : - aucune nouvelle étude n'a été fournie dans le cadre de cette réévaluation, - les incertitudes persistent sur la transposabilité des données, de l'étude initialement évaluée, à la pratique clinique, avec un niveau non optimal de la démonstration de l'efficacité, la Commission considère que PIXUVRI (pixantrone), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, en 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne.	Oui

KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Oui	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique AMM du 23/08/18	<i>En cours de réévaluation</i>
---	-----	---	---------------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité POLIVY (polatuzumab) a obtenu une AMM en janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des données disponibles¹⁶. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en consolidation de la chimiothérapie, est proposée⁹ aux patients répondeurs à cette chimiothérapie, sous réserve d'éligibilité (âge inférieur à 65-70 ans, absence de comorbidité importante, existence d'un donneur identifié).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement du LDGCB et du LMPGCB sont KYMRIAH (tisagenlecleucel) uniquement chez les patients atteints de LDGCB, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation de la chimiothérapie ainsi que diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé et les soins palliatifs.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dispose d'une AMM aux États-Unis depuis le 18 octobre 2017 avec un libellé plus large que celui de l'AMM européenne (non restreint au LDGCB et au LMPGCB) : "YESCARTA is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. Limitation of Use: KYMRIA is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma".

► Prise en charge en Europe

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Belgique	En cours	
Espagne	Oui	
Italie	Oui	

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	5 décembre 2018 (inscription)
Indication	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.
SMR	Important
ISP	YESCARTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Place dans la stratégie thérapeutique	YESCARTA est un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles. En raison des délais (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 doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. Chez ces patients, la Commission considère que YESCARTA est le traitement à privilégier en l'état actuel des données et sous réserve d'un délai de production et d'acheminement dans les centres habilités en France similaire à celui constaté dans l'étude ZUMA-1.

	<p>Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (plus de 95% des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, l'information des patients sur les risques encourus est primordiale.</p> <p>YESCARTA 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.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité pertinentes obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 50% de la population ITT) et sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, - des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme, - de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme, <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des données, YESCARTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.</p>
Etudes demandées	<p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. Paragraphe 08.5 Résumé et Discussion) 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 puis la surveillance post perfusion), la Commission demande :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>à être destinataire des données</u> : <ul style="list-style-type: none"> - de suivi de l'étude ZUMA-1, - de l'ATU, 2. <u>la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T</u> : <p>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.</p> <p>Ces données devront également permettre de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre), - les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection (ex : immunophénotypage avant traitement), - les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines), - 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 (avec le délai de production), - les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR-T), <p>La Commission demande que le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CART anti-CD19 ...) soit relevé.</p> <p>Le recours au registre européen de l'EBMT, dont la qualification a été réalisée par l'EMA, pourrait être envisagé.</p>

3. le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte dans l'attente de la mise en place du registre.

La Commission réévaluera YESCARTA sur la base des données demandées ci-dessus qui devront être déposées annuellement à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre des réévaluations à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de YESCARTA.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), les données prises en compte par la Commission dans l'avis du 5 décembre 2018 et rappelées dans le présent avis ont concerné :

- les résultats de l'étude pivot de phase II non comparative ZUMA-1,
- les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ZUMA-1 et les données historiques de l'étude SCHOLAR-1 (qui regroupe les résultats de 2 études cliniques et 2 cohortes).

A l'appui de la présente réévaluation, le laboratoire a déposé :

- une **actualisation des données de l'étude pivot ZUMA-1** (cohortes 1 et 2) au 11 août 2018 avec un suivi médian de 27,1 mois pour l'évaluation de la réponse (cf. rubriques 08.1 et 08.3 du présent avis) ;
- plusieurs analyses exploratoires de l'étude ZUMA-1 (analyses post-hoc à 36 et 48 mois, cohorte 4) décrites succinctement en raison de leur caractère exploratoire ;
- une analyse groupée post-hoc de tolérance ZUMA-1/ZUMA-9. Compte tenu du caractère exploratoire ainsi que de l'inclusion de patients traités dans le cadre du programme d'accès anticipé américain, non éligibles à l'étude ZUMA-1 ou ayant reçu un traitement non conforme aux spécifications, les résultats ne sont pas présentés ;
- des résultats de comparaisons indirectes (cf. paragraphes 08.1 du présent avis) :
 - une **actualisation de la comparaison indirecte avec ajustement (MAIC) ZUMA-1 versus SCHOLAR-1** en prenant en compte les données actualisées au 11 août 2018 de l'étude ZUMA-1. Aucun rapport d'étude ni aucune publication n'ayant été fournis, seuls les résultats précédemment analysés par la Commission sont rappelés,
 - une **comparaison indirecte de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) à KYMRIAH (tisagenlecleucel)** ;
- des **résultats préliminaires issus du registre français DESCAR-T** demandé par la Commission dans son avis du 5 décembre 2018 (cf. rubrique 08.4 du présent avis) ;
- et d'autres données en conditions réelles d'utilisation (cf. rubrique 08.5 du présent avis) issues :
 - du **rapport final d'ATU de cohorte**,
 - du registre européen **EBMT**,
 - du **registre américain CIBMTR**¹⁷. Ces données étant issues d'un abstract, les résultats ne sont pas présentés,

¹⁷ Pasquini et al. Outcomes of Post-Marketing Use of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleucel, for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. ASH. 2019; Abstract 627.

- d'études de cohorte menées en France¹⁸, aux Etats-Unis^{19,20} et au Royaume-Uni²¹. L'étude anglaise étant une étude de phase I menée à partir de 2009 avec le FMC63-28Z, une version précédente de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) obtenu avec différents processus de fabrication et administré à différentes doses, les résultats ne sont pas présentés.

Les données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU qui avaient été demandées par la Commission lors de son évaluation initiale de 2018 sont prises en compte dans le registre DESCAR-T.

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude pivot de phase II non comparative ZUMA-1²²

La méthode et les résultats de l'étude ZUMA-1, précédemment évaluée par la Commission, sont rappelés de façon succincte. Pour plus d'informations sur l'évaluation initiale, se reporter à l'avis de décembre 2018².

8.1.1.1 Rappel de la méthode

L'étude ZUMA-1 est une étude multicentrique de phase I/II, non comparative, en ouvert, réalisée chez des patients adultes en bon état général (score ECOG \leq 1) et ayant un lymphome non hodgkinien agressif, incluant le lymphome diffus à grandes Cellules B (LDGCB), le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et le lymphome folliculaire transformé (TFL), réfractaires primaires ou réfractaires à un traitement de 2^{ème} ligne ou plus ou à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'objectif principal de la phase II de l'étude ZUMA-1 était d'évaluer l'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans les cohortes 1 (LDGCB) et 2 (LMPGCB et LFT) en termes de taux de réponse objective évaluée par l'investigateur (définie comme une réponse complète ou partielle, selon les critères de réponse de l'IWG 2007).

Après réalisation d'une leucaphérèse nécessaire à la fabrication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement de 3 jours [par cyclophosphamide (500 mg/m² IV) et fludarabine (30 mg/m² IV)] à J-5, J-4 et J-3 précédant l'administration à J0 de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en une perfusion unique à la dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti CD19 par kg de poids du patient.

A noter que les patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète avaient la possibilité de recevoir un deuxième cycle de chimiothérapie et une deuxième administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) si une progression de la maladie était observée à partir du 3^{ème} mois suivant la première administration (à condition que la rechute n'ait pas mis en évidence une expression négative de CD19). Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse des critères de jugement d'efficacité.

A noter que d'autres cohortes ont été ajoutées à l'étude ZUMA-1 par amendement au protocole :

- La cohorte 3 (n = 34) dont l'objectif est d'étudier l'impact d'un traitement préventif par tocilizumab et lévétiracetam sur la survenue d'événements indésirables, notamment SRC et événements neurologiques (données déjà prises en compte par la Commission en 2018).

¹⁸ Sesques, P. et al. Commercial anti-CD19 CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am. J. Hematol.* 2020.

¹⁹ Nastoupil, L.J. et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR-T Consortium. *J. Clin. Oncol.* 2020 ; 38 : 3119–3128.

²⁰ Jacobson, C.A. et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2020 ; 38 : 3095–3106.

²¹ Cappell, K.M. et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2020

²² Neelapu SS et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR-T-cell therapy in refractory large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44

- La cohorte 4 (n =40) dont l'objectif est d'évaluer l'impact d'un traitement précoce par corticoïdes dès l'apparition d'effets indésirables de type SRC ou neurologiques (résultats détaillés ci-dessous).
- Les cohortes 5 (n = 50) et 6 (n = 50) évaluant respectivement l'impact d'un traitement d'attente et d'une prophylaxie par corticoïdes (résultats non disponibles à la date de la présente réévaluation).

8.1.1.2 Résultats : rappel et actualisation

► Effectifs et analyses (cf. tableau 1)

L'avis d'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en date du 5/12/2018², reposait sur les analyses suivantes :

- Deux analyses intermédiaires prévues au protocole lorsque 20 et 50 patients de la cohorte 1 avaient reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 3 mois était disponible,
- Extraction du 27/01/2017 : analyse principale prévue lorsque les 72 premiers patients de la cohorte 1 et les 20 premiers patients de la cohorte 2 (soit 92 patients au total) avaient reçu le traitement et pour lesquels un suivi d'au moins 6 mois était disponible (suivi médian de 8,7 mois pour l'évaluation de la réponse). Cette analyse a porté sur 101 patients traités (ITTm) parmi 111 patients inclus (ITT = patients ayant eu une leucaphérèse) et 124 sélectionnés ;
- Extraction du 11/08/2017 : analyse actualisée réalisée lorsque les 101 patients traités avaient un suivi d'au moins 12 mois (suivi médian de 15,1 mois pour l'évaluation de la réponse).

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une nouvelle analyse supplémentaire (extraction de la base de données au 11 août 2018) avec un suivi médian de 27,1 mois pour l'évaluation de la réponse.

Au total, à la date de la dernière analyse évaluée par la Commission (11/08/2017), sur les 124 patients sélectionnés, 111 patients ayant eu une leucaphérèse ont été inclus (81 patients dans la cohorte 1 et 30 dans la cohorte 2) correspondant à la population en intention de traiter (ITT). Puis 103/111 (93 %) ont reçu la chimiothérapie lymphodéplétive et 101/111 (91 %) ont reçu le traitement (77 patients dans la cohorte 1 et 24 dans la cohorte 2) correspondant à la population ITTm. Enfin 9/101 (8 %) ont été retraités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Tableau 1. Populations d'analyses (étude ZUMA-1)

Population, n (%)	Cohorte 1 (N = 81)	Cohorte 2 (N = 30)	Total (N = 111)
Population totale d'analyse (ITT) : ensemble des patients ayant eu la leucaphérèse	81 (100)	30 (100)	111 (100)
Population ITT modifiée (ITTm) : ensemble des patients ayant été traités	77 (95)	24 (80)	101 (91)
Population ITTm retraitée : ensemble des patients ayant reçu une 2 ^{ème} administration	8 (10)	1 (3)	9 (8)

A noter que parmi les 10 patients inclus n'ayant pas reçu le traitement :

- 2 sont décédés avant de recevoir le traitement, suite à la progression de la maladie ;
- 1 patient est décédé dû à un syndrome de lyse tumorale ;
- 5 ont présenté des événements indésirables empêchant la mise en place du traitement ;
- 2 avaient une maladie non mesurable à l'examen radiologique, avant le traitement

A la date de l'analyse supplémentaire en date du 11 août 2018, parmi les 101 patients de la population ITTm traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 50 (50 %) étaient décédés.

► Délai d'administration

Le délai médian entre la leucaphérèse et la réception de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur le site de l'étude pour les 110 patients ayant eu une leucaphérèse (un problème de production pour

1 patient) a été de 17 jours (de 14 à 51 jours)²³. Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion a été de 23 jours (de 15 à 72 jours) pour les 101 patients traités.

► **Traitements concomitants et ultérieurs**

Avant l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), tous les patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide + fludarabine) comme cela était prévu dans le protocole.

Les traitements du lymphome, tels que la chimiothérapie d'attente, l'immunothérapie, les thérapies ciblées, l'irradiation, les corticoïdes à forte dose, ainsi que les autres traitements expérimentaux, étaient interdits, sauf pour le traitement de l'évolution de la maladie après la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Lors de l'analyse à 36 mois (cut-off au 11 août 2019) dans la population mITT (n = 101), 35 patients (34,7 %) avaient reçu un traitement ultérieur, dont 10 ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (dont 8 après progression) et 25 ont reçu un nouveau traitement (dont 23 après progression).

► **Principales caractéristiques des patients inclus**

Pour rappel, l'âge médian des patients était de 58 ans avec près d'un quart des patients ayant de plus de 65 ans. La population était majoritairement masculine (67 %) et d'origine caucasienne (89 %). Parmi les 101 patients ayant reçu l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 76 % étaient atteints d'un LDGCB, 8 % d'un LMPGCB et 16 % d'un TFL. Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 42 % et ECOG 1 : 58 %).

Quarante-huit patients (48%) avaient un score IPI de 3 ou 4, et 86 patients (85%) avaient une maladie de stade III ou IV.

Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs, 2 patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement et étaient réfractaires primaires et 25 % avaient bénéficié d'une autogreffe.

► **Critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale (selon l'investigateur)**

Pour rappel, dans la mesure où il existe un délai entre l'éligibilité au traitement par YESCARTA et son administration effective du fait des différentes étapes de la procédure (depuis la leucaphérèse jusqu'à la réinjection), la Commission a considéré qu'il était cliniquement pertinent de prendre en compte la population totale d'analyse (ITT) et pas uniquement la population effectivement traitée (ITTm), pour analyser et interpréter les résultats d'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

L'analyse principale (après que 92 patients ont été suivis au moins 6 mois) a été réalisée le 27/01/17, avec un suivi médian de 8,7 mois (toutes cohortes confondues). A cette date, chez les 101 patients traités par YESCARTA (population ITTm) le pourcentage de réponse objective selon l'investigateur était de 82 % (83/101 ; IC_{95%} [73 ; 89]) dont 54 % de réponse complète. Selon l'évaluation par un comité indépendant, ce pourcentage a été de 71 % (72/101 ; IC_{95%} [61 ; 80]) avec 51% de réponses complètes. Dans la population ITT (n = 111 patients ayant eu une leucaphérèse), le pourcentage de réponse objective selon l'investigateur était de 77 % (85/111 ; IC_{95%} [68 ; 84]) dont 51% de réponses complètes.

Des pourcentages du même ordre avaient été observés lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 15,1 mois (au 11/08/2017) :

- Population ITTm : un pourcentage de réponse objective selon l'investigateur de 83 % (84/101 ; IC_{95%} [74 ; 90]) dont 58 % de réponses complètes. Selon l'évaluation par un comité indépendant, ce pourcentage a été de 72 % (73/101 ; IC_{95%} [62 ; 81]) avec 51% de réponses complètes.
- Population ITT : un pourcentage de réponse objective selon l'investigateur de 77 % (86/111 ; IC_{95%} [69 ; 85]) dont 55% de réponses complètes.

²³ Le laboratoire indique que ce délai sera approximativement augmenté d'environ 8 jours pour les sites en Europe, principalement dû au transport des poches, au contrôle et libération du produit final pour sa délivrance par une personne qualifiée.

A la date de la nouvelle analyse du 11 août 2018, selon l'évaluation par l'investigateur, les taux de réponse globale et complète étaient identiques à ceux retrouvés lors de l'analyse du 11/08/2017 (83 % de réponse objective dans la population ITTm et 77 % dans la population ITT).

Selon l'évaluation par le comité indépendant, 3 patients supplémentaires ont eu une réponse complète par rapport à l'analyse du 11 août 2017 (1 patient qui était en réponse partielle, 1 patient en maladie stable et 1 patient dont le statut était inconnu). Dans la population ITTm (n = 101), le pourcentage de réponse objective passait donc de 72 % à 74 % (75/101 ; IC_{95%} [65 ; 82]) et le pourcentage de réponse complète passait de 51 % à 54 % (55/101). Dans la population ITT (n = 111), ces pourcentages passaient respectivement de 66 % à 68 % (75/111 ; IC_{95%} [58 ; 76]) et de 47 % à 50 % (55/111).

A la date de l'analyse, avec un suivi médian de 27,1 mois, parmi les 84 patients ayant eu une RC ou une RP :

- 39 patients (46,4 %) étaient toujours en réponse (soit 38,6 % des patients traités),
- 43 patients (51,2 %) avaient progressé (soit 42,6 % des patients traités),
- 1 était décédé (1,2 %),
- 1 patient avait initié un nouveau traitement (1,2 %).

Le tableau 2 ci-dessous résume les résultats sur le critère de jugement principal aux différentes analyses.

Tableau 2. Résumé des résultats sur le critère de jugement principal (étude ZUMA-1)

Critère de jugement principal	Population ITT = patients ayant eu une leucaphérèse (n = 111)			Population ITTm = population traitée (n = 101)		
	Analyse principale au 27/01/2017	Analyse actualisée au 11/08/2017	Analyse supplémentaire au 11/08/2018	Analyse principale au 27/01/2017	Analyse actualisée au 11/08/2017	Analyse supplémentaire au 11/08/2018
Suivi médian	8,7 mois	15,1 mois	27,1 mois	8,7 mois	15,1 mois	27,1 mois
Evaluation par l'investigateur						
ORR - % (n) IC _{95%}	77% (85/111) [68 ; 84]	77% (86/111) [69 ; 85]	77% (86/111) [69 ; 85]	82% (83/101) [73 ; 89]	83% (84/101) [74 ; 90]	83% (84/101) [74 ; 90]
Meilleure réponse, % (n)						
CR	51% (57/111)	55% (61/111)	55% (61/111)	54% (55/101)	58% (59/101)	58% (59/101)
PR	25% (28/111)	23% (25/111)	23% (25/111)	28% (28/101)	25% (25/101)	25% (25/101)
SD	10% (11/111)	9% (10/111)	9% (10/111)	11% (11/101)	10% (10/101)	10% (10/101)
PD	5% (5/111)	5% (5/111)	5% (5/111)	5% (5/101)	5% (5/101)	5% (5/101)
Inconnu	9% (10/111)	9% (10/111)	9% (10/111)	2% (2/101)	2% (2/101)	2% (2/101)
Evaluation par le comité indépendant						
ORR - % (n) IC _{95%}	NR	66% (73/111) [56 ; 75]	68% (75/111) [58 ; 76]	71% (72/101) [61 ; 80]	72% (73/101) [62 ; 81]	74 % (75/101) [65 ; 82]
Meilleure réponse, % (n)						
CR	NR	47% (52/111)	50% (55/111)	51% (52/101)	51% (52/101)	54% (55/101)
PR	NR	19% (21/111)	18% (20/111)	20% (20/101)	21% (21/101)	20% (20/101)
SD	NR	16% (18/111)	15% (17/111)	17% (17/101)	18% (18/101)	17% (17/101)
PD	NR	6% (7/111)	6% (7/111)	7% (7/101)	7% (7/101)	7% (7/101)
Inconnu	NR	12% (13/111)	11% (12/111)	5% (5/101)	3% (3/101)	2% (2/101)

ORR = taux de réponse objective ; CR = réponse complète ; PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PD = maladie progressive ; NR : non rapporté ; ITT = intention de traiter (patients inclus et ayant eu une leucaphérèse) ; ITTm = intention de traité modifiée (patients traités)

▮ Critère de jugement secondaires

➤ Durée de réponse

Pour rappel lors de l'analyse actualisée du 11 août 2017, chez les 84 patients ayant obtenu une réponse dans la population ITTm, le délai médian jusqu'à obtention d'une réponse a été d'1 mois et la durée médiane de réponse a été de 11,1 mois (IC_{95%} [3,9 ; NA]) selon l'évaluation par l'investigateur et de 14 mois (IC_{95%} [8,3 ; NA]) selon l'évaluation centralisée.

A la date de la nouvelle analyse du 20 février 2020, la durée médiane de réponse était toujours de 11,1 mois (IC_{95%} [4,2 ; NA]) dans les populations ITT et ITTm.

➤ **Survie sans progression (SSP)**

Lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 15,1 mois (11 août 2017), la médiane de survie sans progression était :

- chez les 101 patients traités par YESCARTA (ITTm) : de 5,9 mois IC_{95%} [3,3 ; NA] selon l'évaluation par l'investigateur et 9,1 mois IC_{95%} [5,8 ; 12,5] selon l'évaluation centralisée ;
- chez les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) : de 6,3 mois IC_{95%} [4,0 ; 12,7] selon l'évaluation de l'investigateur et 9,5 mois IC_{95%} [6,1 ; 12,9] selon l'évaluation centralisée.

A la date de la nouvelle analyse du 11 août 2018, la médiane de SSP, toutes cohortes confondues, était toujours de 5,9 mois (IC_{95%} [3,3 ; 15,0]) dans la population ITTm traitée (n = 101) et de 6,3 mois (IC_{95%} [4,0 ; 12,4]) dans la population ITT des patients ayant eu une leucaphérèse (n = 111).

➤ **Survie globale (SG)**

Pour rappel, avec un suivi médian de 15,1 mois (analyse actualisée du 11 août 2017), la médiane de survie globale :

- chez les 101 patients traités par YESCARTA (ITTm) : n'était pas atteinte (IC_{95%} [12,8 ; NA]). La courbe de Kaplan Meier montre un pourcentage de survie globale estimé à 6 mois à 79,2 %, à 9 mois à 69,3 %, à 12 mois de 60,4 % et à 18 mois de 52,2 % ;
- chez les 111 patients ayant eu la leucaphérèse (ITT) : était de 17,4 mois (IC_{95%} [11,6 ; NA]). La courbe de Kaplan Meier montre un pourcentage de survie globale estimé à 6 mois à 81,1 %, à 9 mois à 69,4 %, à 12 mois de 59,3 % et à 18 mois de 48,8 %.

A la date de la nouvelle analyse du 11 août 2018, la médiane de SG n'était toujours pas atteinte (IC_{95%} [12,81 ; NA]) dans la population ITTm traitée (n = 101 ; cf. figure 1 ci-dessous) et était de 17,4 mois (IC_{95%} : [11,6, NA]) dans la population ITT (n = 111) des patients ayant eu une leucaphérèse.

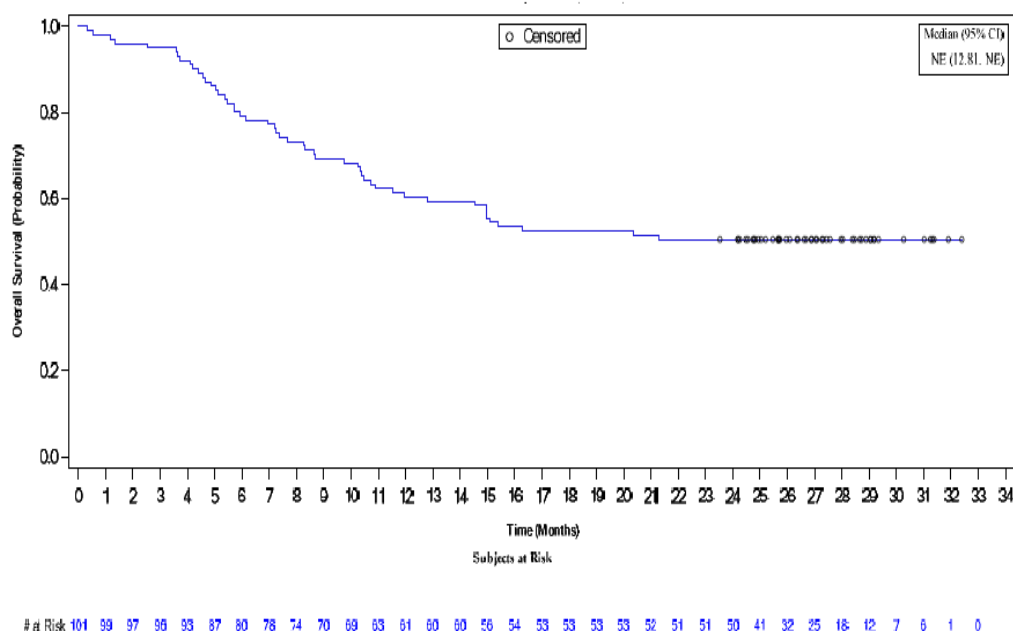


Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (étude ZUMA-1 ; population ITTm ; analyse du 11 août 2018)

A noter que le laboratoire a soumis des résultats d'analyses exploratoires post-hoc de la survie globale avec un suivi de 36 et 48 mois (dates de cut-off au 11 août 2019 et au 11 août 2020). A titre informatif :

- Lors de l'**analyse du 11 août 2019** (suivi médian de 39,1 mois), l'estimation de la survie globale à 36 mois était de 46,5 % (IC_{95%} [36,6 ; 55,9]) dans la population ITTm
- Lors de l'**analyse du 11 août 2020** (suivi médian de 51,1 mois), l'estimation de la survie globale à 48 mois était de 43,6 % (IC_{95%} [33,8 ; 52,9]) dans la population ITTm.

► **Persistance du CAR-T**

Lors de l'analyse à 24 mois, parmi les patients en réponse ayant pu être évalués pour la persistance des cellules CAR-T, 66 % (21/32) avaient toujours des cellules CAR-T détectables dans le sang.

► **Résultats exploratoires issus de la cohorte 4**

La cohorte 4 de l'étude ZUMA-1 (ajoutée par amendement au protocole) a été menée chez des patients ayant un **LDGCB, réfractaire ou en rechute, après deux lignes de traitement systémique** avec pour objectif d'évaluer l'impact d'un traitement précoce par corticostéroïdes et/ou tocilizumab en plus d'un traitement prophylactique par lévétiracétam dès l'apparition d'effets indésirables de type SRC ou neurologiques.

Les critères de jugement principaux étaient l'incidence et la sévérité des SRC et des EI neurologiques. L'évaluation de l'efficacité en termes de taux de réponse objective était un objectif secondaire de cette cohorte.

A noter que les patients de la cohorte 4, au contraire des patients des cohortes 1 et 2, pouvaient recevoir une chimiothérapie dans l'attente du traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Cette analyse est à visée descriptive. Aucune hypothèse statistique, test de puissance et calcul de nombre de sujets nécessaire n'ont été effectués.

- Effectif

Au total 46 patients ont été inclus dans la cohorte 4 de l'étude ZUMA-1 et ont subi une leucaphérèse (population ITT). Parmi eux, 41 patients (89 %) ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive et une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (population ITTm).

Concernant les 5 patients ayant eu une leucaphérèse mais non traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 2 patients étaient décédés (progression de la maladie, suicide) et 3 avaient progressé.

A noter que 2 patients parmi les 41 patients traités ont reçu une 2^{ème} chimiothérapie lymphodéplétive et une 2^{ème} injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

- Caractéristiques des patients

Il s'agissait principalement d'hommes (68 %), d'âge médian 61,0 ans (min ; max : 19 -77 ans) et dont 32 % des patients avaient plus de 65 ans.

Les patients ont été inclus et traités principalement en Allemagne (29 %), aux Pays-Bas (27 %), en France (22 %) et au Canada (17 %). Au total, 63% étaient atteints d'un LDGCB, 5 % d'un LMPGCB, 24 % d'un LFT et 7 % d'un lymphome à cellules B de haut grade. La moitié des patients (49 %) avaient un score IPI de 3 ou 4 et 70% une maladie de stade III ou IV et 28 patients (68 %) étaient définis comme réfractaires à une deuxième ligne de traitement ou plus.

La majorité des patients avaient reçu deux ou trois lignes de traitement (74 %) principalement un anticorps monoclonal anti-CD20 et une anthracycline (98 %) et une chimiothérapie à base de sels de platine (95 %) et 34 % avaient été autogreffés.

Au total, 28/41 patients (68 %) ont reçu un traitement dans l'attente de la chimiothérapie lymphodéplétive et de l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dont 34 % (n = 14) ont reçu des corticoïdes seuls, 15 % (n = 6) ont reçu une association rituximab + cyclophosphamide + corticoïdes et 12 % (n = 5) ont reçu du rituximab + corticoïdes.

- Résultats d'efficacité

Concernant l'efficacité, deux analyses à 6 et 12 mois avec des suivis médians respectifs pour l'évaluation de la réponse de 8,7 mois (analyse au 6 mai 2019) et 14,8 mois (analyse du 6 novembre 2019) sont disponibles. Pour rappel l'efficacité du traitement était un critère secondaire de l'étude. Seuls sont disponibles les résultats dans la population ITTm effectivement traitée.

L'analyse réalisée sur un suivi médian de 14,8 mois montre un taux de réponse objective de 73 % (n = 30, IC_{95%} [57 ; 86]), dont 51 % de réponses complètes.

Parmi ces 30 patients répondeurs (ayant un suivi médian de 14,8 mois), la durée médiane de réponse n'avait pas été atteinte et il est estimé qu'à 12 mois 71,4 % étaient toujours répondeurs. A cette date, la médiane de survie sans progression (SSP) n'était pas atteinte (IC_{95%} [3,0 ; NA]) et la probabilité de SSP à 12 mois était estimée à 57,1 %. La médiane de survie globale n'était pas non plus atteinte (IC_{95%} [15,8 ; NA]) et la probabilité de survie à 12 mois était estimée à 68,0 %.

A noter que le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration au patient a été de 29 jours (min-max : 23-91).

8.1.2 Comparaisons indirectes

8.1.2.1 MAIC versus traitements de rattrapage historiques

Pour rappel, en l'absence d'étude comparative disponible, une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude de phase II non comparative ZUMA-1 (avec un suivi médian de 15,1 mois) et une analyse rétrospective SCHOLAR-1 comportant des données historiques groupées de patients atteints de LNH (DLBCL, LMPGCB ou TFL) réfractaire agressif.

Le niveau de preuve des résultats de cette comparaison indirecte a été jugé discutable, notamment pour les raisons suivantes :

- choix de l'étude SCHOLAR-1 comme comparateur historique non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude ZUMA-1 (amendement en date du 12/08/16) ;
- hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles) ;
- aucune analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses dans la comparaison indirecte fournie ;
- aucun argumentaire fourni concernant les facteurs pronostiques considérés. La prise en compte en effet de la totalité des facteurs de confusion est théoriquement indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé ;
- disparités entre les études ZUMA-1 et SCHOLAR notamment sur :
 - o les durées médianes de suivi très différentes ;
 - o les caractéristiques des patients et de la maladie non superposables ;
 - o les antécédents de traitement (autogreffe) et le nombre de lignes de traitement antérieures ;

En conséquence, cette comparaison indirecte n'a été présentée qu'à titre indicatif dans l'avis de 2018. Aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge actuelle ne peut être faite à partir de cette comparaison indirecte. La méthode et les principaux résultats analysés sont néanmoins rappelés ci-dessous. En l'absence de rapport d'étude ou de publication concernant l'actualisation (avec les données de l'étude ZUMA-1 à la date d'analyse du 11/08/2018) les résultats ne sont pas présentés.

► Rappel de la méthode

Pour rappel, SCHOLAR-1 est une analyse rétrospective regroupant 4 sources de données provenant de :

- deux études randomisées de phase III :
 - o l'étude LY.12 du Canadian Cancer Trials Group²⁴ et
 - o l'étude CORAL du LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization)
- deux bases de données institutionnelles :
 - o une cohorte observationnelle du MDACC (MD Anderson Cancer Center)
 - o une cohorte observationnelle de la UI/MC SPORE (University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence).

Deux méthodes ont été utilisées pour réaliser la comparaison indirecte :

²⁴ Crump M. et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12, J Clin Oncol. 2014; 32:3490-6

- une comparaison formalisée avec ajustement sur uniquement 2 covariables (caractère réfractaire à la ligne précédente et réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques à tout moment après que la maladie a été qualifiée de réfractaire) et
- une comparaison par scores de propension avec 6 covariables considérées : l'âge, le sexe, les traitements antérieurs, le caractère réfractaire, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement pour la maladie réfractaire et le statut ECOG.

Seule la deuxième méthode a été décrite et discutée, étant donnée l'absence de robustesse de la première.

L'analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses dans la comparaison indirecte n'a pas été fournie : biais de sélection (exclusions de patients a posteriori en fonction de leur évolution), biais de déviation du traitement (arrêts ou utilisation de traitements de secours ou rôle des traitements concomitants), biais de mesure de certains critères de jugement (pourcentage de réponse objective), biais d'attrition (arrêts précoces exclus de l'analyse, remplacement des données manquantes non conservateur...). Au terme de cette analyse, le biais de confusion résiduel n'est pas discuté.

Aucun argumentaire justifiant le choix des facteurs pronostiques considérés n'est disponible.

Le nombre de patients de l'étude ZUMA-1 (parmi les 101 traités) et de SCHOLAR-1 (parmi les 412 évaluables pour la survie sur les 603 évaluables pour la réponse) appariés n'était pas renseigné.

► Rappel des résultats

Dans SCHOLAR-1 (n = 636), tous les patients étaient réfractaires : réfractaires primaires, réfractaires à une seconde ligne de traitement ou en rechute précoce après la greffe (< 12 mois). Plus d'un quart des patients de SCHOLAR-1 correspondent à des patients de 2^{ème} ligne (28 % de réfractaires primaires) et 13 présentaient un lymphome B primitif du médiastin parmi les 513 patients évaluables pour la survie. Aucune information n'est disponible sur la nature des traitements de rattrapage dans SCHOLAR-1.

Les patients de l'étude ZUMA-1 étaient plus âgés (58 ans en médiane) que ceux de l'étude SCHOLAR-1 (55 ans). On note toutefois qu'une étude parmi celles prises en compte dans SCHOLAR-1 restreignait l'inclusion aux patients âgés de moins de 65 ans (CORAL). Dans l'étude ZUMA-1, une plus grande proportion de patients étaient réfractaires à une 2^{ème} ligne ou plus, avaient une maladie à un stade très avancé, de patients ayant des scores IPI élevés. Dans SCHOLAR-1, plus de patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques par rapport aux patients inclus dans ZUMA-1. Dans SCHOLAR-1, contrairement à ZUMA-1, les patients ayant un score ECOG de 2-4 pouvaient être inclus ; 73 % (464/636) des patients de SCHOLAR-1 avaient un score ECOG de 0-1 ; on note également que le statut ECOG était non renseigné pour 85 patients parmi les 636 de l'étude SCHOLAR-1 et ces patients seraient donc exclus du jeu de données pour construire le score de propension.

Dans l'étude SCHOLAR-1²⁵ avec un suivi médian de 4 ans (allant de 1,5 mois à 14 ans selon les sources de données)²⁶, le pourcentage de réponse objective a été de 26 % IC_{95%} [21 ; 31] dont un pourcentage de réponse complète de 7 % IC_{95%} [3 ; 15]. La médiane de survie globale a été de 6,3 mois.

²⁵ Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130, 1800-08

²⁶ SCHOLAR-1 Technical Report Addendum, 09/02/2018

Tableau 3. Effectifs des patients pris en compte pour l'analyse par scores de propension en fonction des principales caractéristiques démographiques et cliniques entre ZUMA-1 et SCHOLAR-1

Caractéristiques	ZUMA-1 N = 101	SCHOLAR-1 Analyse par score de propension N = 535
Sexe masculin, %	67	64
Age ≥ 65 ans, %	24	15
Score ECOG, %		N = 282
0-1	100	100
2-4	0	0
Stade de la maladie III-IV, %		N = 278
	85	72
Score IPI ≥ 3, %		N = 272
	48	35
≥ 3 lignes de traitement, %		N = 535
	69	21
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après une maladie réfractaire, %	11	30

La comparaison indirecte par scores de propension montre un HR = 0,28 (IC_{95%} [0,15 ; 0,40]) pour la survie globale.

8.1.2.2 Comparaisons indirectes YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus KYMRIA (tisagenlecleucel)

A l'appui des réévaluations YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et de KYMRIA (tisagenlecleucel), une comparaison indirecte ajustée (MAIC) a été réalisée par chacun des laboratoires afin de comparer leur efficacité en utilisant les données des études pivots JULIET et ZUMA-1 :

- la MAIC menée par Novartis (Zhang *et al.*) qui a repondéré les patients de l'étude JULIET afin de les faire correspondre aux caractéristiques des patients de l'étude ZUMA-1 à l'aide des données individualisées de l'étude JULIET et des données agrégées de l'étude ZUMA-1²⁷. A noter que NOVARTIS a également réalisé une comparaison indirecte en utilisant un modèle prédictif.
- la MAIC réalisée par GILEAD (Oluwole *et al.*) qui a fait correspondre les caractéristiques des patients de l'étude ZUMA-1 à ceux de l'étude JULIET à l'aide des données individualisées de l'étude ZUMA-1 et des données agrégées de l'étude JULIET²⁸.

La méthode des deux MAIC a équilibré les distributions des caractéristiques des patients à l'état initial entre deux études (pondération des patients) afin de réduire les biais de confusion des effets de traitement. Néanmoins le biais potentiel dû à des facteurs pronostiques ou à des facteurs modificateurs d'effet non observés qui pourraient être distribués différemment dans les deux groupes doit être quantifié. Dans la MAIC de Zhang *et al.*, 10 variables ont été considérées dans le modèle, alors que la MAIC réalisée par Oluwole *et al.* n'a considéré que 7 variables. Dans ces deux études, les patients n'ont pas été ajustés en fonction de la leucaphérèse, de la réalisation et du type de chimiothérapie d'attente ou de chimiothérapie lymphodéplétive utilisée.

La deuxième comparaison indirecte réalisée par Zhang *et al.* a utilisé un modèle prédictif de Cox pour étudier l'association entre le traitement et la survenue d'un événement en prenant en compte l'influence d'une ou plusieurs variables pouvant agir comme facteur de confusion. Les valeurs des paramètres du modèle sont calculées à partir de l'ensemble des observations. Néanmoins le modèle doit être validé pour s'assurer que les hypothèses de celui-ci soient bien respectées.

²⁷ Zhang J. et al. A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR-T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible? *Adv Ther.* 2020 ; 37:3040-3058.

²⁸ Oluwole O et al. Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Sep;26(9):1581-1588.

Les résultats de ces comparaisons indirectes sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas présentés compte tenu :

- des nombreuses différences entre les études JULIET et ZUMA-1, en termes notamment de chimiothérapie d'attente autorisée, du type de chimiothérapie lymphodéplétive utilisée, des types de lymphomes inclus, ou encore du pourcentage de patients retraités,
- du caractère post-hoc de ces comparaisons utilisant des techniques d'ajustement incomplètes, en lien avec le caractère limité des ajustements possibles, l'utilisation de données résumées et le biais de confusion résiduel non estimable, lié aux différents modificateurs d'effets inconnus,
- et des résultats contradictoires obtenus avec les différentes méthodes utilisées.

08.2 Qualité de vie

Pour rappel, seules des données préliminaires issues de la cohorte 3 évaluées selon le questionnaire d'utilité générique EQ-5D-5L (critères de jugement secondaires, exploratoires) sont disponibles. L'objectif de cette cohorte était d'étudier l'impact d'un traitement préventif par tocilizumab et lévétiracetam sur la survenue d'événements indésirables, notamment SRC et événements neurologiques. Ces données ont déjà été analysés par la Commission en 2018 mais non prises en compte.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les cohortes 1 et 2 de la phase II de l'étude ZUMA-1 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites ci-dessus.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données actualisées issues de l'étude ZUMA-1

8.3.1.1 Cohortes 1 et 2

Les données de tolérance à la date d'analyse du 11 août 2018 portent sur la population des patients ayant reçu le traitement dans la phase I et la phase II (n =108)

► Evénements indésirables (EI)

A cette date, 100 % des patients ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents (> 20% des patients) sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Patients avec au moins un événement indésirable (étude ZUMA-1 ; population traitée combinée phase I et II)

Événement, n (%)	N=108
Fièvre	94 (87)
Anémie	73 (68)
Hypotension	63 (58)
Nausée	63 (58)
Fatigue	57 (53)
Diminution de l'appétit	55 (51)
Maux de tête	50 (46)
Diarrhée	48 (44)
Neutropénie	48 (44)
Hypoalbuminémie	43 (40)
Hypocalcémie	43 (40)
Tachycardie	43 (40)
Frissons	40 (37)
Encéphalopathie	40 (37)
Neutropénie fébrile	39 (36)
Hyponatrémie	38 (35)
Thrombocytopénie	38 (35)
Vomissements	37 (34)
Hypokaliémie	36 (33)

Diminution du nombre de neutrophiles	36 (33)
Hypoxie	34 (31)
Tremblement	33 (31)
Diminution du nombre de globules blancs	33 (31)
Constipation	32 (30)
Diminution du nombre de plaquettes	32 (30)
Toux	31 (29)
Hypophosphatémie	31 (29)
Etat confusionnel	29 (27)
Vertiges	23 (21)
Dyspnée	23 (21)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère (grade ≥ 3) était de 98 % (n = 106). Les EI sévères le plus fréquents étaient les neutropénies (39 %) et diminution des neutrophiles (32 %), des leucocytes (29 %) et des lymphocytes (21 %), les anémies (46 %), des thrombopénies (24 %) et des encéphalopathies (23 %)

► Evénements indésirables graves (EIG)

A la date de l'analyse, au moins un EIG a été rapporté chez 56 % des patients (n = 60). Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) étaient des encéphalopathies (19 %), des infections pulmonaires (7%), la fièvre (7 %), des neutropénies fébriles (6 %), des pneumonies (6%), des lymphomes à cellules B (5%), et un état confusionnel (5 %).

Ces EIG ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur pour 39 patients (36 %) dont 20 patients (19%) ont présenté une encéphalopathie, 5 (5 %) un état confusionnel et 4 (4 %) une aphasie.

► Décès

Lors de l'analyse à 24 mois (1 août 2018), parmi les 108 patients traités 54 patients étaient décédés (50 %), dont 46 sont décédés dû à la progression de la maladie, 4 en raison d'un événement indésirable (une embolie pulmonaire, un syndrome hémophagocytaire, une lésion cérébrale anoxique et une hémorragie intracrânienne) et 4 pour une raison inconnue.

Entre l'analyse à 24 mois et l'analyse à 36 mois, 4 nouveaux décès ont été répertoriés, 3 liés à une progression de la maladie et 1 décès suite à un second cancer.

► Evénements indésirables d'intérêt

➤ Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Parmi les 108 patients ayant reçu le traitement, 100 (93 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines. Celui-ci a été de grade 1 et 2 dans 81 % des cas, 10 % ont eu un SRC de grade 3 ou 4 et 1 patient (1 %) un SRC de grade 5. Tous ces EI étaient liés au traitement selon l'investigateur. Le délai médian avant la survenue de cet EI a été de 7 jours (min-max : 1 - 51) et ce quelle que soit la réponse obtenue.

La durée médiane du SRC a été de 7 jours (min-max : 2 - 29). Le nombre d'hospitalisations en soins intensifs pour les SRC n'est pas connu. Au total 19 % des patients (n = 21) ont reçu du tocilizumab pour leur SRC et 9 patients (8 %) ont reçu des corticoïdes.

Ce syndrome était souvent associé à d'autres EI tels qu'une fièvre élevée (83 % des patients concernés), une hypotension (44 %), une tachycardie (24 %), une hypoxie (23 %) et des frissons (20 %).

➤ Evénements neurologiques

Au total, 72 (67 %) patients ont présenté un EI neurologique, considéré comme sévère dans 30 % des cas (n = 32). Les symptômes étaient principalement des encéphalopathies (37 %), des tremblements (31 %), un état confusionnel (27 %), une aphasie (18 %) et une somnolence (17 %). Deux patients (2 %) ont eu une encéphalopathie de grade 4. Aucun événement neurologique de grade 5 n'a été rapporté.

Le nombre d'hospitalisations en soins intensifs pour un événement neurologique n'est pas connu. Au total 37 % des patients (n = 40) ont reçu du tocilizumab pour un événement neurologique et 20 patients (19 %) ont reçu des corticoïdes.

La durée médiane d'apparition des événements neurologiques était 5 jours (min-max : 1-17) et la durée médiane de résolution était de 13 jours.

➤ **Cytopénies**

Au total, 98 patients (91 %) ont présenté des troubles hématologiques. Une thrombopénie a été observée chez 67 patients (62 %), dont 40 % étaient grade 3 ou plus et 52 % étaient prolongées (≥ 30 jours). Une neutropénie a été observée chez 93 patients (86 %) dont 80 % étaient de grade 3 ou plus et 36 % étaient prolongées. Une anémie a été observée chez 73 patients (68 %) dont 45 % étaient de grade 3 ou plus et 23 % étaient prolongées.

➤ **Infections**

Au total, 45 patients (42 %) ont eu au moins un EI infectieux dont 30 patients (28 %) de grade ≥ 3. Parmi ceux-ci, les infections les plus fréquemment rapportées ont été des pneumonies (n = 10 ; 9 %), des infections pulmonaires, des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires (n = 9 ; 8 %), un herpès (n = 8 ; 7 %), une sinusite (n = 7 ; 6 %) et des infections à *Clostridium difficile* (n = 5 ; 5 %).

➤ **Hypogammaglobulinémie**

Au total, 17 patients (16 %) ont présenté au moins une hypogammaglobulinémie, toutes de grade 1 ou 2. Lors de l'analyse à 24 mois, 33 patients (31 %) avaient reçu un traitement intraveineux par immunoglobuline. Lors de l'analyse à 36 mois, 3 nouveaux patients avaient eu recours à un traitement par immunoglobuline, soit un total de 36 patients (33%).

8.3.1.2 Cohorte 4 (ajout par amendement au protocole)

Pour rappel, l'objectif de la mise en place de cette cohorte 4 était d'évaluer l'impact d'un traitement précoce par corticostéroïdes dès l'apparition d'effets indésirables de type SRC ou neurologiques (résultats détaillés ci-dessous).

Les patients de la cohorte 4 pouvaient recevoir un traitement dans l'attente du traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), ce qui a été le cas pour 28 patients sur les 41 patients de la cohorte 4 (68 %). Il s'agissait principalement de corticoïdes seuls dans 34 % des cas (n = 14).

Au total 100 % des patients de la cohorte 4 ont présenté au moins un événement indésirable, 98 % (n = 40) un événement indésirable sévère et 56 % (n = 23) un événement indésirable grave.

Les événements indésirables rapportés le plus fréquents étaient de la fièvre (95 %), l'hypotension (61 %), des diarrhées (61 %), une anémie (46 %), de la fatigue (46 %), des céphalées (39 %), de et des neutropénies (39 %).

Les EI sévères les plus fréquents étaient les neutropénies (39 %) et diminution des neutrophiles (29%), les anémies et la fièvre (24 %).

Les EIG survenant le plus fréquemment en excluant les lymphomes à cellules B étaient les somnolences (7 %) et les pneumonies (7 %).

Lors de l'analyse à 12 mois, 14 patients étaient décédés (34 %) dont 10 pour cause de progression de la maladie, et 3 en lien avec à un événement indésirable (une défaillance multiviscérale chez un patient autogreffé suite à l'échec de YESCARTA, une pneumonie et une leucémie aigüe myéloïde).

Concernant les SRC, ils ont concerné 38 patients (93 %) dont 1 était de grade 3 ou plus. Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (min-max : 1 -8) et le délai de résolution était de -,5 jours (min-max : 2-16).

Concernant les événements neurologiques, ils ont concerné 25 patients (61 %) dont 7 (17 %) étaient de grade 3 (aucun EI de grade > 3). Le délai médian d'apparition était de 6 jours (min-max : 1-93) et le délai de résolution était de 8 jours (min-max : 1-144). Les événements le plus fréquents étaient

des somnolences (20 %), des encéphalopathies (17 %), des tremblements (15 %), des états confusionnels (12 %) et une aphasie (10 %).

L'utilisation de corticoïdes a concerné 30 patients sur 41 patients traités (73 %). Parmi ceux-ci, 27 (66 %) l'ont utilisé pour un SRC et 14 patients (34 %) pour un événement neurologique. Les 30 patients ayant reçu un corticoïde ont également reçu un traitement par tocilizumab (n = 31 ; 76 %), dont 29 (71 %) l'ont reçu pour un SRC et 5 patients (12 %) pour un événement neurologique.

Le nombre et la durée d'éventuelles d'hospitalisations pour SRC ou événement neurologique ne sont pas connus.

8.3.2 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance sont également issues du quatrième PSUR couvrant la période du 18 octobre 2019 au 17 avril 2020. A cette date :

- 866 patients ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) post-commercialisation durant la période de ce PSUR ramenant l'exposition internationale cumulée à 2 789 patients (dont 2 136 aux Etats-Unis),
- 914 patients ont été inclus dans le cadre de son développement clinique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dont 763 ont eu une leucaphérèse et 746 ont reçu le traitement,
- Des modifications du RCP concernant la tolérance ont été réalisées depuis la précédente évaluation par la Commission, notamment pour ajouter les EI dysphagie, œdème de la moelle épinière, myélite et quadriplégie,
- Les risques importants et les informations manquantes du PGR n'ont pas été modifiées depuis la dernière évaluation de la Commission,
- Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 3.0 du 6 août 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Evénements neurologiques graves, dont œdème cérébral- Syndromes de relargage cytokinique- Cytopénies, dont anémie aplastique- Infections- Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeurs malignes secondaires- 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- Diminution de la viabilité du produit en raison de préparation de perfusion inappropriée
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- 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

En plus de la surveillance des risques susmentionnés, le PGR prévoit des activités et mesures additionnelles de pharmacovigilance et de minimisation des risques, notamment :

- un programme de distribution contrôlée afin de s'assurer que les centres pour lesquels l'axicabtagene ciloleucel sera disponible sont spécialement qualifiés pour utiliser ce médicament,
- un programme d'éducation incluant du matériel d'entraînement pour les professionnels de santé et une carte d'alerte patient afin de limiter le risque des EI sévères et pouvant mettre

- en jeu le pronostic vital du patient (notamment syndrome de relargage des cytokines et EI neurologiques),
- ainsi que les études suivantes (cf. rubrique 08.7 du présent avis) afin de caractériser la tolérance, notamment à long terme, de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :
 - o Etude de sécurité post-autorisation (PASS) basée sur un registre,
 - o Enquête auprès des prescripteurs afin d'évaluer le respect et l'efficacité des mesures de minimisation des risques concernant notamment les syndromes de relargages cytokiniques et les EI neurologiques,
 - o Etudes ZUMA-1, ZUMA-5 et ZUMA-6.

08.4 Données issues du registre DESCAR-T demandé par la CT

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), la Commission de la Transparence avait souhaité la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T concernant tous les patients éligibles au médicament en France. Ces données devaient permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme et d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devaient également permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection (ex : immunophénotypage avant traitement),
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines),
- 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 (avec le délai de production),
- les causes d'échec au traitement (par exemple : perte du CD19 ...) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR-T).

La Commission avait également demandé que le contenu des poches soit relevé (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T anti-CD19 ...) et avait précisé que le recours au registre européen de l'EBMT (*European Bone Marrow Transplant*) pouvait être envisagé.

Afin de répondre à cette demande, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place. Ce registre est piloté par des groupes coopérateurs académiques (LYSA et LYSARC en collaboration avec GRAALL, IFM, FILO et SFCE) et en partenariat avec NOVARTIS le laboratoire commercialisant KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), un autre médicament à base de cellules CAR-T.

L'interopérabilité avec les données de l'ATIH à transmettre par les établissements subordonnant la prise en charge³ est effective. En revanche, l'interopérabilité avec le registre Européen demandé par l'EMA (EBMT) serait toujours en cours d'exploration à la date du présent avis.

8.4.1 Méthode

Référence	Etude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole V3. 0 du 30/03/2020)
Type de l'étude	Étude de cohorte non comparative comportant un volet rétrospectif et prospectif.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre.
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : Décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse : 1 ^{er} septembre 2020 La durée du registre est de 20 ans (5 ans de recrutement et 15 ans de suivi)

Lieu de l'étude	A la date d'extraction des données, parmi les 16 centres français qualifiés à l'usage des cellules CAR-T KYMRIAHA et YESCARTA, <u>11 centres ont été activés pour les patients atteints d'un lymphome dans le registre DESCAR-T</u> (CHU de Lyon-Sud, CHU de Montpellier, CHU de Nantes, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, hôpital Henri Mondor, CHRU de Lille, CHU de Toulouse, centre François Magendie, CHU de Rennes-Pontchaillou, CHU de Dijon et hôpital Saint-Louis)
Principaux critères d'inclusion	<p><u>Inclusion rétrospective</u> (entre le 1^{er} juillet 2018 et l'activation du registre dans le centre) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient traité par CAR-T pris en charge durant l'ATU ou par l'assurance maladie (au titre du post-ATU ou de l'AMM) dans un centre participant ; ou - Patients décédés traités par CAR-T, (ne s'étant pas opposés de leur vivant à l'utilisation de leurs données) ; <p><u>Inclusion prospective</u> (à partir de la mise en place du registre) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient éligible à un traitement par CAR-T pour son hémopathie maligne selon les indications prises en charge par l'assurance maladie (au titre de l'ATU/du post-ATU ou de l'AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique dans la même indication ; ou - Patient dont l'indication de CAR-T est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre qualifié ; ou - Patient jugé éligible à un traitement par CAR-T à l'issue d'une visite médicale réalisée dans un centre qualifié.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient non-inscrit à la sécurité sociale en France* <p><i>*A noter que les patients sans numéro de sécurité sociale et traités par CAR-T sont comptabilisés dans le registre afin d'assurer l'exhaustivité du recensement mais n sont pas inclus dans les analyses.</i></p>
Schéma de l'étude	<p>Parmi la population incluse, on distingue 4 sous-populations comme indiqué dans l'algorithme ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients inclus dans des essais cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'essai) - Patients non traités sans commande de CAR-T (pas de leucaphérèse) - Patients non traités avec commande de CAR-T (leucaphérèse) - Patients traités <p>Algorithme de récupération des données de vraie vie des patients éligibles à un CAR-T en France</p> <pre> graph TD A[Patients pour qui le traitement par CAR T a été évoqué en RCP] --> B[Patients éligibles] A --> C[Patients non éligibles] B --> D[Recueil rétrospectif] B --> E[Recueil prospectif] D --> F[Patients ayant eu une leucaphérèse et traités] E --> G[Patients ayant eu une leucaphérèse et traités] E --> H[Patients inclus dans un essai clinique] E --> I[Patients ayant eu une leucaphérèse et non traités] E --> J[Patients n'ayant pas eu de leucaphérèse] </pre> <p>Les données des patients traités par CAR-T seront collectées au cours de la période d'hospitalisation ainsi qu'à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis tous les ans pendant les 3 prochaines années, puis à 10 ans et 15 ans, ou jusqu'à décès du patient. Les données des patients non traités par CAR-T seront collectées à 3 mois, puis tous les ans pendant 5 ans, puis à 10 ans et 15 ans, ou jusqu'au décès du patient.</p>
Traitements étudiés	Médicaments à base de cellules CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) administré en pratique réelle dans le cadre de leur AMM.
Critère de jugement principal	- Survie globale depuis l'éligibilité , définie comme le délai entre la date d'éligibilité (RCP) et le décès toutes causes confondues.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Principaux critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective évalué par l'investigateur défini comme le pourcentage de patients avec une réponse globale (= réponse complète ou partielle) à 3 mois selon les critères Lugano 2014 ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale depuis l'administration du CAR-T, définie comme le délai entre la date d'administration et le décès toutes causes confondues ; - Survie sans progression depuis l'éligibilité, définie comme le délai entre la date d'éligibilité (RCP) et la date de progression ou de décès toutes causes confondues ; - Survie sans progression depuis l'administration, définie comme le délai entre la date d'administration et la date de progression ou de décès toutes causes confondues ; - Durée de réponse, défini comme le délai entre la date d'une première réponse (réponse complète ou partielle) et la date de progression ou de décès ; - Tolérance
Taille de l'échantillon	Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Aucun calcul de taille d'échantillon n'a été effectué.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Les critères de jugement seront analysés par sous-type d'hémopathie maligne. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T n'a été effectué. Les patients traités ou éligibles à KYMRIAH (tisagenlecleucel) ont été exclus de la présente analyse. Une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les médianes d'OS, de PFS et de durée de réponse ainsi que leurs IC_{95%}. Des analyses en sous-groupe chez les patients traités par un CAR-T et les patients non traités étaient prévues au protocole.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Population du registre</i> : ensemble des patients pour lesquels le traitement par CAR-T a été évoqué en RCP. - <i>Population RCP</i> : ensemble des patients pour lesquels le traitement par CAR-T a été évoqué en RCP à l'exclusion des patients non couverts par le système de sécurité sociale français. - <i>Population éligible</i> : 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. - <i>Population incluse</i> : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'étude). - <i>Population non traitée</i> : patients de la population incluse non ayant eu une leucaphérèse ou ayant eu une leucaphérèse mais non traités par CAR-T. - <i>Population traitée</i> : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR-T.

8.4.2 Résultats

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020 avec une participation médiane de 4,2 mois des 11 centres qualifiés à l'administration des CAR-T en France et activés dans le registre DESCAR-T pour la récolte de données de patients atteints de lymphome (sur un total de 16 centres qualifiés à la date de l'extraction des données).

► Effectif, suivi et exposition au traitement

A la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), le traitement par un CAR-T a été évoqué en RCP pour 203 patients affiliés à la sécurité sociale française (population du registre et population RCP), dont 202 pour lesquels l'éligibilité à l'administration d'un CAR-T a été validée par un hématologue (population éligible). La population incluse comportait 197 patients car 5 patients ont été inclus dans une étude clinique. A noter que 150 (76,1 %) avaient été inclus rétrospectivement et 47 (23,9 %) de façon prospective.

Au total, parmi ces 197 patients, 186 (94,4 %) ont eu une leucaphérèse et 138 ont finalement été traités (70,0%). Les raisons de la non-réalisation de la leucaphérèse (n = 11) et de la non-administration du CAR-T (n = 48) sont détaillées ci-dessous.

Concernant les 59 patients de la population éligible mais non traitée (30 %) :

- la leucaphérèse était en cours pour 3 patients (5,1 %),
- la leucaphérèse avait échoué pour 2 patients (3,4 %),

- 2 patients (3,4 %) ont refusé d'avoir une leucaphérèse,
- 37 patients (62,7 %) avaient eu une leucaphérèse mais la fabrication ou la commande du CAR-T était en cours,
- 3 patients (5,1 %) avaient eu une leucaphérèse mais la fabrication ou la livraison du CAR-T avait échoué,
- 6 patients (10,2 %) sont décédés (1 avant la leucaphérèse et 5 avant l'administration),
- 6 patients (10,2 %) ont progressé (3 avant la leucaphérèse et 3 avant l'administration).

Au total, parmi les 197 patients inclus, le taux d'échec (pourcentage de patients qui n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas) était donc au minimum de 9,6 % (n = 19). Les raisons étaient le décès (n = 6), la progression (n = 6), l'échec de production ou de livraison (n = 3), l'échec de la leucaphérèse (n = 2) et le refus du patient (n = 2).

Parmi les 186 patients ayant eu une leucaphérèse, le taux d'échec était au minimum de 8,1 % (n = 15). Les raisons étaient le décès (n = 6), la progression (n = 6), l'échec de production ou de livraison (n = 3).

A la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), le suivi médian était :

- de 3,3 mois (IC_{95%} [3,0 ; 4,6] ; min-max [0,0 -16,9]) dans la population éligible (n = 197),
- de 5,3 mois (IC_{95%} [4,6 ; 7,4] ; min-max [0,0 ; 16,9]) dans la population traitée (n = 138),
- de 1,4 mois (IC_{95%} [1,3 ; 1,6] ; min-max [0,0 -3,3]) dans la population non traitée (n = 59).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) inclus dans le registre DESCAR-T sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (registre DESCAR-T)

Caractéristiques	Patients traités (N = 138)	Patients non traités (N = 59)	Population incluse (N = 197)
Âge			
Médian – ans (Min-Max)	62,0 (18-78)	62,0 (18-78)	62,0 (18-78)
18 - 64 ans – n (%)	77 (55,8)	36 (61,0)	113 (57,4)
65 - 74 ans – n (%)	56 (40,6)	22 (37,3)	78 (39,6)
≥ 75 ans – n (%)	5 (3,6)	1 (1,7)	6 (3,0)
Sexe - n (%)			
Femme	56 (40,6)	21 (35,6)	77 (39,1)
Homme	82 (59,4)	38 (64,4)	120 (60,9)
Sous-type de la maladie à l'inclusion - n (%)			
LDGCB	59 (42,9)	7 (11,9)	66 (34,0)
Lymphome T/lymphome à grandes cellules B riche en histiocyte	1 (0,7)	0	1 (0,5)
LMPGCB	2 (1,4)	0	2 (1,0)
Lymphome B non classifiable	2 (1,4)	0	2 (1,0)
Autres	1 (0,7)	0	1 (0,5)
Donnée manquante	73 (52,9)	52 (88,1)	125 (63,0)
Indice de performance ECOG - n (%)			
0	43 (31,2)	3 (5,1)	46 (23,4)
1	52 (37,7)	4 (6,8)	56 (28,4)
2	11 (8,0)	1 (1,7)	12 (6,1)
3	1 (0,7)	0	1 (0,5)
Donnée manquante	31 (22,5)	51 (86,4)	81 (41,6)
Stade clinique d'Ann Arbor - n (%)			

I	8 (5,8)	1 (1,7)	9 (4,6)
II	7 (5,1)	0	7 (3,6)
III	20 (14,5)	0	20 (10,2)
IV	68 (49,3)	7 (11,9)	75 (38,1)
Donnée manquante	35 (25,4)	51 (86,4)	86 (43,7)
Indice aalPI, n (%)			
0	5 (3,6)	0	5 (2,5)
1	31 (22,5)	3 (5,1)	34 (17,3)
2	53 (38,4)	4 (6,8)	57 (28,9)
3	7 (5,1)	0	7 (3,6)
Donnée manquante	42 (30,4)	52 (88,1)	92 (46,7)
LDH > LSN - n (%)			
Oui	70 (50,7)	6 (10,2)	76 (38,6)
Non	38 (27,5)	3 (5,1)	41 (20,8)
Donnée manquante	30 (21,7)	50 (84,7)	80 (40,6)
Nombre de traitements antérieurs			
0 ou inconnu	24 (17,4)	49 (83,1)	73 (37,1)
1	1 (0,7)	0	1 (0,5)
2	33 (23,9)	1 (1,7)	34 (17,3)
3	43 (31,2)	7 (11,9)	50 (25,4)
4	20 (14,5)	2 (3,4)	22 (11,1)
≥ 5	17 (12,3)	0	17 (8,6)
Délai entre la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au CAR-T			
Médiane – mois (min-max)	0,6 (-10,3 ; 30,6)	0,0 (-12,4 ; 16,9)	NA (-12,4 ; 30,6)
Donnée manquante – n	27	49	76

*(avec réarrangements des gènes MYC, BCL2 et/ou BCL6) ; 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

Parmi les 138 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 74 (53,6 %) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T, principalement une chimiothérapie (79,7 %) ou un anticorps monoclonal (60,8 %). Parmi ces 74 patients, 21 (28,4 %) ont une maladie contrôlée suite au traitement d'attente (RC, RP ou MS).

Pour les 138 patients ayant reçu une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

- le délai médian entre la commande et la réception du traitement sur site était de 45 jours (min-max : 16-128, données non monitorées).
- Le délai médian entre l'éligibilité et la réception du traitement était de 54,0 jours (min-max : - 246 ; 202, données non monitorées)
- Le traitement était conforme aux spécifications dans 73,2 % des cas (n = 101) et la conformité n'était pas connue pour 17 patients,

Le nombre de patients ayant éventuellement reçu une deuxième dose n'est pas rapporté.

► Critère de jugement principal : survie globale (SG) à partir de l'éligibilité

A la date d'extraction des données (1^{er} septembre 2020), avec un suivi médian de 3,3 mois, parmi les 197 patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 37 patients (18,8 %) étaient décédés. La SG médiane (figure 2) était estimée à 14,3 mois (IC_{95%} [9,0 ; 16,9]). La probabilité de survie à 12 mois était de 55,2 % avec seulement 20 patients à risque.

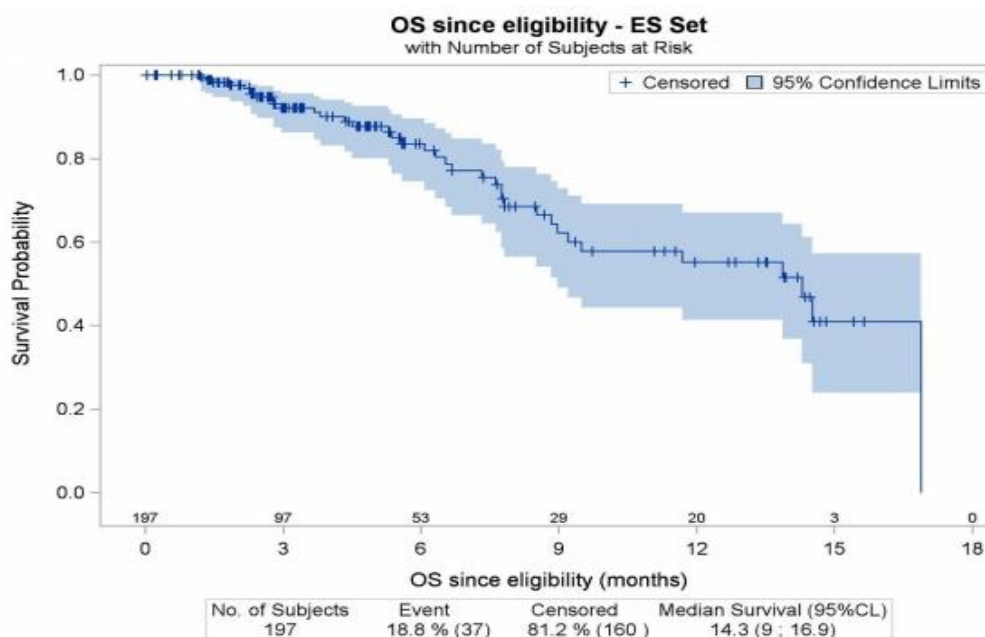


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale depuis l'éligibilité (registre DESCAR-T ; analyse du 1^{er} septembre 2020 ; population éligible)

Dans la population de patients traités (n = 138), 29 patients étaient décédés à la date d'analyse (21,0 %) et la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 14,3 mois (IC_{95%} [9,2 ; 16,9]). Dans la population de patients non traités (n = 59), avec seulement 8 événements (13,6 %), la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 2,8 mois (IC_{95%} [2,1 ; NA]).

► **Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité**

Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous.

► **Taux de réponse objective à 3 mois**

Le pourcentage de patient avec une réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) à 3 mois était de 41,1 % (30/73 patients évalués ; IC_{95%} [29,7 ; 53,2]). Au total, 18 (24,7 %) avaient une réponse complète et 12 (16,4 %) une réponse partielle.

► **Durée de réponse**

A la date de l'analyse principale, 30 patients (sur les 73 patients traités et évalués) avaient eu une réponse globale (réponse complète ou réponse partielle). Chez ces patients répondeurs, la durée de réponse médiane a été de 2,4 mois (IC_{95%} [2,0 ; NE]).

► **Survie globale (SG) depuis l'administration**

A la date de l'analyse, parmi les 138 patients traités, 29 patients étaient décédés (21,0 %). La survie globale médiane depuis l'administration était de 12,6 mois (IC_{95%} [7,2 ; 14,7]). Le pourcentage de survie globale à 12 mois était de 51,6 % avec seulement 11 patients à risque.

► **Survie sans progression (SSP) à partir de l'éligibilité**

A la date de l'analyse, parmi les 197 patients éligibles, la SSP médiane depuis l'éligibilité était de 5,0 mois (IC_{95%} [4,8 ; 5,2]). Le pourcentage de SSP à 3 mois était de 78,0% (IC_{95%} [70,3 ; 83,9]) avec 33 patients à risque.

Dans la population de patients traités (n = 138), 67 patients étaient décédés ou avaient progressé à la date d'analyse (49,3 %), la SSP médiane depuis l'éligibilité était estimée à 5,0 mois (IC_{95%} [4,8 ; 5,3]) et la SSP à 3 mois était de 82,0 % (IC_{95%} [74,0 ; 87,7]) avec 80 patients à risque.

► **Survie sans progression (SSP) depuis l'administration**

A la date de l'analyse, parmi les 138 patients traités, la SSP médiane depuis l'administration de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) était de 3,2 mois (IC_{95%} [3,0 ; 5,8]). Le pourcentage de SSP à 3 mois était de 62,3 % (IC_{95%} [50,8 ; 71,9]) avec 44 patients à risque.

Tableau 7. Principaux résultats relatifs aux critères de jugement secondaires d'efficacité (étude DESCAR-T ; analyse du 1^{er} septembre 2020)

Critère de jugement	Patients traités (n = 138)
Réponse objective à 3 mois (n = 73 patients évaluable)	
Réponse complète	18 (24,7 %)
Réponse partielle	12 (16,4 %)
Maladie stable	1 (1,4 %)
Maladie progressive	32 (43,8 %)
Décès	6 (8,2 %)
Non évalué	4 (5,5 %)
ORR chez les patients évaluable à 3 mois, n (%) [IC ₉₅]	30 (41,1 %) [29,7 ; 53,2]
Durée de la réponse	
Médiane	2,4 mois
IC _{95%}	[2,0 ; NE]
Survie globale depuis l'administration	
Décès, n (%)	29 (21,0 %)
Médiane	12,6 mois
IC _{95%}	[7,2 ; 14,7]
Survie sans progression depuis l'administration	
Événements, n (%)	67 (49,3 %)
Médiane	3,2 mois
IC _{95%}	[3,0 ; 5,8]

➤ **Tolérance**

Au total, à la date de l'analyse (1^{er} septembre 2020), parmi les 138 patients ayant reçu une injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) les données de tolérance étaient disponibles pour 99 patients (71,7 %).

Parmi ceux-ci, 84 patients (84,8 %) ont eu au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement entre les jours 1 et 10 après l'injection, dont 84 (84,8 %) ont eu un syndrome de relargage des cytokines, 34 (34,3 %) une neurotoxicité et 1 patient (1,0 %) un syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Sur la période de 12 mois de suivi post-traitement, 74 patients (74,4 %) ont eu une toxicité hématologie persistante, dont 61 une neutropénie (61,6 %), 21 patients (21,2%) une toxicité non hématologique et 42 patients (42,4 %) une infection de grade ≥ 3 . A noter également que des hypogammaglobulinémies ont été retrouvées chez 57 patients (57,6 %).

Concernant les syndromes de relargage des cytokines (SRC), parmi les 84 patients concernés (84,8 %), l'événement a été considéré comme sévère pour 12 patients (14,3 %). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 4 jours, et celui de résolution était de 7 jours.

Concernant les neurotoxicités, parmi les 34 patients concernés (34,3%), dont 10 (29,4 %) ont été considéré comme sévère. Le temps médian d'apparition des symptômes était de 6,5 jours et celui de résolution était de 7,5 jours.

Aucune information n'était disponible concernant l'événement de SAM.

Parmi les 84 patients (84,8 %) qui ont présenté un EI d'intérêt particulier, 74 (88,1 %) ont reçu un traitement pour cet EI. La majorité de ces patients (83,8 %) ont reçu un anti-IL-6 (tocilizumab dans tous les cas sauf un). Les autres traitements fréquemment administrés étaient des corticoïdes (40,5 %) et des anticonvulsivants (28,4 %). Enfin 33 (39,3 %) ont été admis en unité de soins intensif pour la résolution de cet EI. Une ventilation mécanique a été nécessaire pour 2 patients.

Un patient (0,7 %) a développé une leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Concernant les décès, parmi les 29 décès à la date de l'analyse, 2 patients sont décédés sans progression de la maladie (une infection avec défaillance multiviscérale et une neurotoxicité).

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Données issues de l'ATU de cohorte

Pour rappel, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a bénéficié d'une ATU de cohorte (ATUc) du 30 juillet 2018 au 31 décembre 2018 dans l'indication : « *Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement* »

Le laboratoire a fourni le rapport périodique final d'ATUc couvrant la période du 30/07/2018 au 30/09/2019.

Au total, depuis la mise en place de l'ATUc, 45 demandes ont été reçues dans l'indication LDGCB et 41 ont été acceptées (3 indications non conformes et une demande reçue après la fermeture de l'ATUc). Parmi ces 41 patients, 37 patients (92,7 %) ont eu une leucaphérèse et 35 patients (85,7 %) ont reçu le traitement. Parmi les 6 patients n'ayant pas été traités, les raisons étaient la progression de la maladie (n = 2), l'échec de la fabrication (n = 1), la réponse à la chimiothérapie de rattrapage (n = 2) et pour une raison administrative inconnue (n = 1).

Caractéristiques des patients traités

Concernant les caractéristiques démographiques des 41 patients pour lesquels la demande a été acceptée, il s'agissait en majorité d'hommes (n = 25 ; 61 %), d'âge médian à l'inclusion de 49 ans (min-max : 18-70). Deux patients (4,9 %) présentaient un indice de performance ECOG de 2, 21 patients (51,2 %) présentaient un ECOG de 1 et les 18 autres patients (43,9 %) un ECOG de 0. Quatorze patients (34,1 %) avaient au moins une comorbidité.

Concernant les caractéristiques de la maladie, la majorité des patients était atteint d'un LDGCB (n = 30 ; 73,2 %), 14,6 % (n = 6) avaient un LMPGCB et 5 patients (12,2 %) étaient atteints d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. La maladie était au stade III/IV pour 34 patients (82,9 %) dont 26 (63,4 %) étaient en stade IV et 27 patients (65,9 %) présentaient une localisation extra ganglionnaire.

Concernant les antécédents de traitement, 85,3 % des patients avaient reçu ≥ 3 lignes de traitements antérieurs dont 14 (34,1 %) avaient eu une autogreffe et 35 (65,8 %) étaient en situation de maladie réfractaire aux traitements antérieurs incluant l'autogreffe.

Délais de traitement

Tous les patients ont reçu une seule injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Le délai médian entre l'inclusion et la cytophérèse n'est pas rapporté. Le délai moyen entre l'aphérèse et la livraison était de 30,9 jours.

Au total, 30/31 patients (96,8 %, données manquantes pour 10 patients) avaient reçu de la chimiothérapie en attente du traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Efficacité

Au 30 juin 2019, le pourcentage de patients avec une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) parmi 31 patients traités et pour lesquels des formulaires de suivi ont été recueillis était de 74,1 % (n = 23) dont 13 patients (41,9 %) avaient obtenu une réponse complète. Le pourcentage de patients avec un contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) était de 80,6 %.

Aucune donnée n'était disponible concernant la survie sans progression et la survie globale.

Tolérance

Les analyses de tolérance fournies ne portent que sur les effets indésirables (donc considérés comme liés au traitement).

Sur la période couverte par l'ATUc, 30 cas de pharmacovigilance ont été rapportés pour 92 effets indésirables. Parmi les 23 patients avec au moins un effet indésirable, 16 patients ont eu au moins un effet indésirable grave dont 8 patients ayant eu un effet ayant conduit au décès.

Parmi ces 8 patients décédés, on note que la cause du décès était la progression de la maladie pour 6 patients (dont 1 avant d'avoir reçu YESCARTA) et un choc septique pour 2 patients. Ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Parmi les 92 effets indésirables, 34 ont été graves (40 %).

Parmi les effets indésirables les plus fréquents on note des syndromes de relargage des cytokines (n = 18), des neutropénies (n = 6), des neutropénies fébriles (n = 8), des lymphopénies (n = 6), une neurotoxicité (n = 5) et la progression de la maladie. Les effets indésirables graves le plus fréquents étaient les syndromes de relargage des cytokines (n = 7), la neurotoxicité (n = 2) et les syndromes neurologiques liés aux CAR-T (n = 2).

8.5.2 Autres données observationnelles

8.5.2.1 Données du registre européen EBMT

Pour rappel, dans le cadre de l'AMM européenne de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), une étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle de recueil de données issues d'un registre maladie a été demandée par l'EMA afin de caractériser de manière plus approfondie sa sécurité, notamment à long terme, chez des patients atteints de LNH. Dans ce cadre l'étude PASS KT-EU-471-0117, qui s'appuie sur les données de la base de données européenne EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplant*) est en cours de mise en place.

Des données préliminaires descriptives issues du registre EBMT ont néanmoins été portées à la connaissance de la Commission concernant certains patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) entre son AMM (23 août 2018) et le 26 octobre 2020 et sont détaillés succinctement ci-dessous sur la base d'une extraction préliminaire de la base EBMT.

Au total 172 patients ayant été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont inclus dans cette analyse (population traitée) dont 122 (70,9 %) ont été suivis au moins 100 jours (population évaluable).

La population de patients traités (n = 172) était constituée en majorité d'hommes (69,2 %) d'âge médian 55,2 ans (min-max : 18,4 – 79,1) et dont 25,6 % avaient plus de 65 ans. La majorité des patients étaient allemands et britanniques (66,9 %) et 26,2 % étaient français. Les patients étaient atteints de LDGCB dans 88,4 % des cas et de LMPGCB dans 8,1 % des cas. La plupart des patients avaient un ECOG 0-1 (89,5 %). Le stade de la maladie et le score IPI étaient manquant pour environ 70 % et 62 % respectivement. Au total 66,9 % des patients (103/154 ; données manquantes pour 18 patients) avaient reçu plus 3 lignes de traitement ou plus avant l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 25 % avaient préalablement été greffés. (principalement autogreffe pour 20,3 %).

Au total, 100 % des patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive, principalement cyclophosphamide + fludarabine (n = 170 ; 98,8 %).

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection était de 38 jours (min – max : 11 – 222).

A la date de l'extraction, avec une durée médiane de suivi de 6,0 mois, le pourcentage de réponse globale était de 68,0 % (81/122 ; IC_{95%} [59,0 ; 76,2]) dont 37,7 % (46/122) de réponses complètes.

Parmi les 122 patients évaluables pour la tolérance :

- 99 patients (81,8 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (SRC) dont 9 patients (9 %) un SRC de grade ≥ 3 et 74 patients (89,1 % ; donnée manquante pour 16 patients) ont nécessité un traitement médicamenteux. Le délai médian d'apparition du SRC était de 4,5 jours ;
- 46 patients (38,0 %) ont rapporté au moins un événement neurologique dont 20 étaient de grade ≥ 3 (47,7 %) et dont 29 (74,4 % ; donnée manquante pour 7 patients) ont nécessité un traitement médicamenteux. Le délai médian d'apparition de l'événement était de 9 jours ;
- 56 patients (52,8 %) ont rapporté une hypogammaglobulinémie. Un peu moins de 30 % des hypogammaglobulinémies ont fait l'objet d'un traitement spécifique ;
- 45 patients (38,1 %) ont eu une infection, principalement bactérienne et/ou virale, apparues dans un délai médian de 22 jours post traitement ;
- Et 3 patients ont eu une tumeur secondaire (1 syndrome myélodysplasique, 1 adénocarcinome et 1 leucémie myéloïde aigue).

8.5.2.2 Sesques et al. 2020

► Méthode

L'étude de Sesques et al. 2020 est une étude observationnelle, rétrospective française, monocentrique (Hospices civils de Lyon) dont l'objectif est d'évaluer en vie réelle la tolérance et l'efficacité de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et de YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B (incluant le LDGCB, le LMPGCB, le LFT et le LMT) en rechute ou réfractaire ayant reçus au moins 2 lignes de traitements antérieurs et traités par CAR-T entre janvier 2017 et novembre 2019 (hors essai clinique).

Les critères de jugement étaient la tolérance des CAR-T (en termes de syndrome de relargage des cytokines – SRC et de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules immunitaires effectrices – ICANS) et l'efficacité en termes de taux de réponse globale (ORR) à 1 et 3 mois, de durée de réponse globale (DOR), de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).

Les analyses de survie ont été effectuées sur la population ITT modifiée (ITTm) correspondant aux patients ayant effectivement reçu le traitement. Les analyses du taux de réponse ont été effectuées sur la population de patients encore en vie. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour établir les courbes de délai avant un événement. Les groupes ont été comparés à l'aide d'analyses de log-rank et des analyses univariées et multivariées ont été réalisées afin de déterminer les facteurs prédictifs de réponse. En l'absence de randomisation et considérant le caractère rétrospectif et exploratoire de ces analyses, les résultats de la comparaison ne sont pas présentés.

La publication précise que le choix du CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) dépendait de la disponibilité de la production de slots et non des caractéristiques du patient ou de sa maladie.

► Résultats

Au total, 93 patients ayant reçu une leucaphérèse dans le centre entre janvier 2017 et novembre 2019 ont été évalués pour l'inclusion. Parmi ceux-ci seuls 70 patients ont eu une leucaphérèse dans le cadre d'un CAR-T commercialisé (hors essai clinique) entre janvier 2018 et novembre 2019, correspondant à la population ITT. Parmi ces 70 patients, 61 (87 %) ont effectivement été traités par CAR-T (population ITTm). Parmi les 9 patients ayant eu une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu le CAR-T (12,9 %), les raisons étaient la progression de la maladie (n = 8, 89 %) et une infection sévère (n = 1 ; 11 %).

Le délai médian entre la commande et la réception sur site était de 46 jours (min-max : 34 – 132) et le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du CAR-T était de 42 jours (min-max : 23-131).

Parmi les 61 patients ayant reçu un médicament à base de cellules CAR-T, 54 % (n = 33) ont reçu KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et 46 % (n = 28) ont reçu YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel).

Les patients étaient en majorité des hommes (66 %) âgés en médiane de 59 ans. A noter que les patients traités par KYMRIA[®] étaient plus souvent des hommes (72 % versus 57 %) et étaient plus vieux (42 % âgés de > 65 ans versus 32 %). Les caractéristiques du lymphome étaient comparables. Il s'agissait d'un LDGCB pour 62 % des patients. Trois patients (11 %) traités par YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) avaient un LMPGCB (versus 1 patient (3%) traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel). A noter que 30 % des patients ont reçu un CAR-T pour un lymphome folliculaire transformé. Au total, 30 % des patients avaient un statut de performance ECOG \geq 2 et 75 % un stade clinique Ann Arbor III-IV. Plus de patients traités par YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) avaient reçu plus de 4 lignes de traitements précédemment (79 % versus 64 %) et étaient réfractaires primaires (68 % versus 58 %). Dix patients (30 %) traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) et 7 patients (25%) traités par YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) avaient eu un greffe autologue préalable. Le temps médian de la commande à la livraison était similaire entre les groupes (45 jours versus 47 jours) mais le temps médian de la leucaphérèse à l'injection était plus long pour les patients traités par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) (46 jours versus 38). Tous les patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive (dont 98 % de la fludarabine + cyclophosphamide et 2 % de la bendamustine).

Le taux de réponse globale (ORR) était de 63 % (n = 37/59 patients en vie) à 1 mois et de 45 % à 3 mois (n = 25/56) dont respectivement 48 % et 39 % de réponse complètes. Ces taux semblaient

légèrement supérieurs dans le groupe YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (64 % versus 61 % à 1 mois et 48 % versus 42 % à 3 mois).

Après un suivi médian de 5,7 mois :

- la SSP médiane était de 3,0 mois (IC_{95%} [2,8 ; 8,8]). Chez les patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) la SSP médiane était de 3 mois (IC_{95%} [2,1 ; 8,8]) et de 3,1 mois (IC_{95%} [2,9 ; NE]) chez ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).
- la SG médiane (figure 3) était de 11,8 mois (IC_{95%} [6,0 ; 12,6]). Chez les patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) elle était de 7,4 mois (IC_{95%} [4,8 ; 12,8]) et n'était pas encore atteinte (IC_{95%} [4,6 ; NE]) chez ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

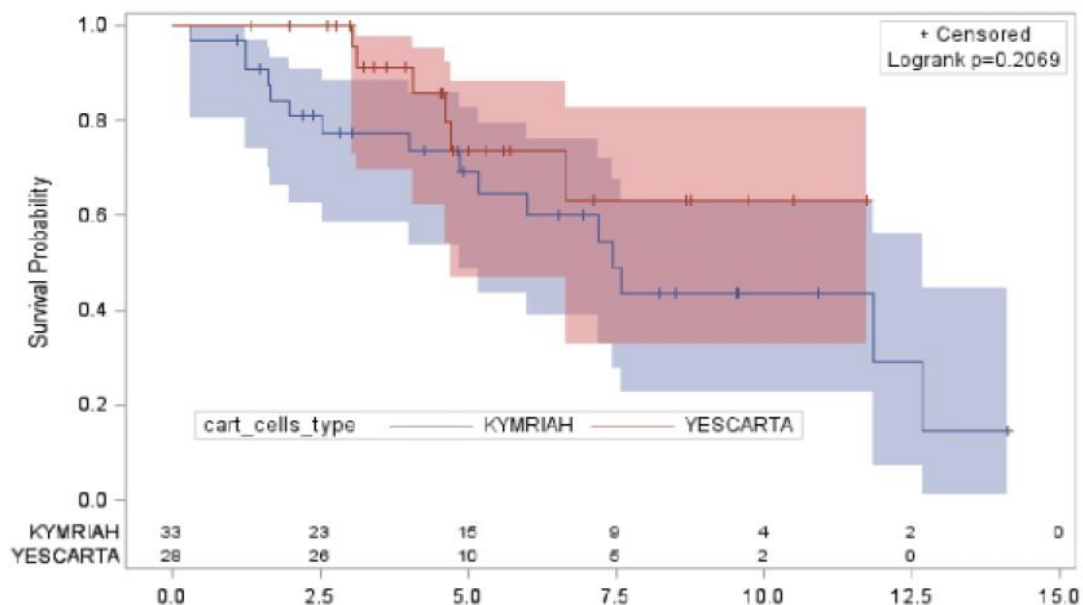


Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (étude Sesques et al. 2020 ; population ITTm)

A noter que dans la population ITT (patients ayant eu une leucaphérèse), la SG médiane était de 8,8 mois (IC_{95%} [7,4 ; 15,8]).

Concernant la tolérance, un SRC (tous grades) est survenu chez 52 patients (85 %), 79 % des patients ayant reçu du KYMRIA (tisagenlecleucel) dont 9 % étaient de grade 3 ou plus et 93 % de ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dont 7% étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian entre la perfusion et l'apparition du SRC était de 3 jours (respectivement 2 et 4 jours). Le tocilizumab a été administré chez respectivement 55 % et 57 % des patients traités par KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Aucun patient n'a reçu plus de 2 doses de tocilizumab. Des ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) tous grades sont survenus chez 17 patients (28 %), 24 % des patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 32 % de ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dont respectivement 9 % et 11 % de étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian entre la perfusion et l'apparition de l'ICANS était de 7 jours (respectivement 6 et 8 jours). De la dexaméthasone a été administrée chez respectivement 24 % et 46 % des patients.

Une anémie prolongée (soit > 28 jours) a été observée chez 86 % des patients (n = 51), 80 % des patients ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 96 % de ceux ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Une neutropénie prolongée a été retrouvée chez 65 % des patients (n = 38), respectivement 52 % et 78 % des patients et une thrombopénie chez 88 % (n = 52), respectivement 80 % et 96 % des patients.

A noter que 3 patients (9 %) ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 7 (25 %) ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont été transférés en unité de soins intensifs. Un décès a été rapporté dans le groupe KYMRIA (tisagenlecleucel)

8.5.2.3 Jacobson et al. 2020

L'étude de Jacobson et al. 2020 est une étude observationnelle rétrospective menée aux Etats-Unis dans 7 centres médicaux universitaires chez des patients adultes atteints de lymphome B en rechute ou réfractaire et traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) entre décembre 2017 et octobre 2018.

Au total 122 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont été inclus dans cette étude correspondant à la population ITTm pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance du médicament. Un total que 13 patients n'ont pas reçu le traitement alors qu'une leucaphérèse avait été réalisée (6 dû à la progression de la maladie, 2 à la survenue d'une infection, 3 à un échec de production, 1 à une réponse complète au traitement de transition reçu, et 1 à une autre tumeur).

L'âge médian des patients était de 62 ans (min-max : 21 – 79). La majorité des patients avaient un score ECOG de 0-1 (91 %). Concernant les caractéristiques de la maladie, 43 % des patients étaient atteints de LDGCB, 27 % de lymphome folliculaire transformé, 14 % des lymphome B de haut grade et 7 % de LMPGCB. Près de 50 % des patients avaient un score IPI \geq 3 dont 20 % un score IPI de 4 à 5. Au total, compte tenu des caractéristiques à l'inclusion (notamment score IPI, ECOG, CRP) et de l'utilisation d'un traitement d'attente, 62 % des patients n'auraient pas été éligibles à l'étude ZUMA-1.

Le suivi médian des 122 patients traités dans cette analyse était de 10,4 mois.

Efficacité

Dans la population ITTm (n = 122), à la date de l'analyse, le taux de réponse globale était de 70,0 % (n = 85) dont 50 % (n = 61) de réponses complètes. En incluant les 13 patients ayant eu une leucaphérèse mais non traités par YESCARTA (population ITT, n = 135), le pourcentage de patients avec une réponse globale passe à 65 % dont 47 % de réponses complètes.

La durée médiane de réponse a été estimée à 11,0 mois (IC_{95%} [7,9 ; NA]). La durée médiane de survie sans progression était de 4,5 mois (IC_{95%} [3,2 ; 12,1]). La médiane de survie globale n'était pas atteinte mais la probabilité de survie à 1 an était estimée à 67 %. Dans la population ITT, la probabilité de survie globale était de 65 %.

Tolérance

Concernant la tolérance, 114 patients (93 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (93 %), dont 19 (16 %) un SRC de grade \geq 3. Le délai médian d'apparition du SRC était de 3 jours et la durée médiane jusqu'à résolution était de 6 jours. Au total 80 patients (66 %) et 65 (53 %) ont nécessité l'utilisation de tocilizumab et de corticoïdes respectivement.

Concernant les événements neurologiques, ils ont concerné 85 patients (70 %) et étaient sévères pour 43 patients (35 %). Le délai médian d'apparition de ces événements était de 5 jours et la durée médiane jusqu'à résolution était de 7 jours.

Par ailleurs, 28% des patients (34/122) ont été transférés en unité de soins intensifs au cours de l'analyse. Dix-huit (16 %) patients ont été réadmis à l'hôpital : 7 % en raison d'un SRC, 3 % pour un EI neurologique, 4 % pour une infection et 2 % pour progression de la maladie.

8.5.2.4 Nastoupil et al. 2020

L'étude de Nastoupil et al. 2020 est une étude observationnelle rétrospective menée au Etats-Unis dans 17 centres médicaux institutionnels chez des patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre de son AMM. Tous les patients atteints de lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire ayant eu une leucaphérèse dans l'optique de recevoir YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) à partir du 30 septembre 2018 ont été inclus dans cette étude.

Au total, 298 patients ayant eu une leucaphérèse ont été sélectionnés pour recevoir YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (population ITT), dont 275 (92 %) ont effectivement été traités (population ITTm). Parmi les 23 patients n'ayant pas reçu le traitement, les raisons étaient la progression ou le décès pour 20 patients (6,7 %), une infection et une insuffisance rénale pour 1 patient chacun et l'obtention d'une réponse complète suite à un traitement d'attente pour 1 patient.

L'âge médian des patients était de 60 ans (min-max : 21 – 83). La majorité des patients avait un score ECOG de 0-1 (80,5 %). Concernant les caractéristiques de la maladie, 68,1 % des patients étaient atteints de LDGCB, 25,5 % de lymphome folliculaire transformé, et 6,5 % de LMPGCB. Près de 55 % des patients avaient un score IPI ≥ 3 et 82,4 % des patients étaient de stade III ou IV. Enfin concernant les précédents traitements, trois quarts des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitements antérieurs, 33,9 % étaient réfractaires primaires et 32,9 % avaient eu une autogreffe de cellules souches. L'étude précise que 43 % des patients n'auraient pas été éligibles à l'étude ZUMA-1 considérant le profil de la maladie plus sévère et les comorbidités des patients. Au total 158 patients (53 %) ont reçu un traitement d'attente.

Le suivi médian des 275 patients traités étaient de 13,8 mois.

Efficacité

Dans la population ITTm (n = 275), à la date de l'analyse, le taux de réponse globale était de 82,0 % (IC_{95%} [77 ; 86]) dont 64 % (IC_{95%} [58 ; 69]) de réponses complètes. Le taux de réponse globale dans la population ITT n'est pas rapporté.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte (IC_{95%} [6,2 ; NA]).

La durée médiane de survie sans progression dans la population ITT (n = 298) était de 8,3 mois (IC_{95%} [6,0 ; 15,1]) et la probabilité de survie sans progression à 1 an était de 47 %.

La médiane de survie globale n'était pas atteinte et la probabilité de survie à 1 an était estimée à 68 % (IC_{95%} [63 ; 74]). Des analyses univariées et multivariées suggèrent que les patients avec un score ECOG ≥ 2 et avec des LDH élevées ont une SSSP et une SG plus faible. L'utilisation de corticoïdes et de tocilizumab ne semblaient pas affecter la survie globale.

Tolérance

Concernant la tolérance, 91% des patients traités ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (SRC), dont 7 % un SRC de grade ≥ 3 .

Concernant les événements neurologiques, ils ont concerné 69 % des patients et étaient sévères dans 31 % des cas.

Au total pour 62 % et 55 % des patients l'utilisation de tocilizumab et de corticoïdes a été nécessaire respectivement pour un SRC ou une neurotoxicité ou les deux.

A la date de l'analyse, 97 décès avaient été recensés dont 12 non liés à la progression de la maladie. Parmi ces derniers, 8 étaient liés à une infection et 2 à la toxicité de YESCARTA (1 lymphohistiocytose hémophagocytaire et 1 œdème cérébral).

8.5.2.5 Données issues du logiciel de gestion des CAR-T

Les données issues du logiciel Kite Konnect, support logistique pour le suivi de la fabrication et de la livraison de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont été fournies par le laboratoire.

Ces données montrent qu'entre le début du post-ATU (1^{er} janvier 2019) et le 30 octobre 2020, 380 patients ont été enregistrés (demande acceptée), 342 patients ont été aphérésés dans 16 centres qualifiés parmi lesquels 337 lots (99 %) ont été fabriqués et livrés aux établissements français.

Parmi les 342 patients aphérésés, 306 (89 %) ont finalement reçu leur injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Les raisons de la non-injection de 36 patients ne sont pas rapportées.

Selon le laboratoire, le délai médian entre l'aphérèse et l'injection de patients français a été de 40 jours [min : 29 – max : 226] et le délai entre l'aphérèse et la livraison de 30 jours.

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité **YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion**, à la demande de la Commission.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un médicament de thérapie innovante indiqué depuis le 23 août 2018 dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

8.6.1 Rappel de la première évaluation

La première évaluation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par la Commission de la transparence en date du 5 décembre 2018 se basait sur les résultats de l'étude pivot ZUMA-1 et les résultats d'une comparaison indirecte avec ajustement (MAIC) menées par rapport aux chimiothérapies de rattrapages habituellement utilisées à ce stade de la maladie.

Concernant l'étude ZUMA-1 (phase I/II non comparative), l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans les cohortes 1 (LDGCB) et 2 (LMPGCB et LFT) en termes de taux de réponse objective évaluée par l'investigateur (définie comme une réponse complète ou partielle, selon les critères de réponse de l'IWG 2007).

Au total, 124 patients ont été sélectionnés dans cette étude, 111 patients ont eu une leucaphérèse ont été inclus (81 patients dans la cohorte 1 et 30 dans la cohorte 2) correspondant à la population en intention de traiter (ITT) et 103 patients (93 %) ont reçu la chimiothérapie lymphodéplétive et 101 (91 %) ont reçu le traitement (77 patients dans la cohorte 1 et 24 dans la cohorte 2) correspondant à la population ITT modifiée (ITTm).

Parmi les 101 patients ayant reçu l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 76 % étaient atteints d'un LDGCB, 8 % d'un LMPGCB et 16 % d'un TFL. Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 42 % et ECOG 1 : 58 %). Quarante-huit patients (48%) avaient un score IPI de 3 ou 4, et 86 patients (85%) avaient une maladie de stade III ou IV. Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements antérieurs, 2 patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement et étaient réfractaires primaires et 25 % avaient bénéficié d'une autogreffe.

Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion a été de 23 jours (de 15 à 72 jours) pour les 101 patients traités. Les traitements dans l'attente de la chimiothérapie lymphodéplétive et de l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'étaient pas autorisés.

Pour rappel, l'analyse principale a été réalisée le 27/01/17, avec un suivi médian de 8,7 mois. A cette date, chez les 101 patients traités par YESCARTA (population ITTm) le pourcentage de réponse objective était de 82 % (IC_{95%} [73 ; 89]) dont 54 % de réponse complète. Selon l'évaluation par un comité indépendant, ce pourcentage a été de 71 % (IC_{95%} [61 ; 80]) avec 51% de réponses complètes. Dans la population ITT (n = 111 patients ayant eu une leucaphérèse), le pourcentage de réponse objective était de 77 % (IC_{95%} [68 ; 84]) dont 51% de réponses complètes. Des pourcentages du même ordre avaient été observés lors de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 15,1 mois (au 11/08/2017)

Concernant la comparaison indirecte ajustée, son niveau de preuve a été jugé discutable en raison principalement du choix de l'étude SCOLAR comme comparateur historique non spécifié dès l'écriture du protocole de l'étude ZUMA-1, de l'hétérogénéité des études (études cliniques et études observationnelles), de l'absence d'analyse systématique des biais différentiels des études observationnelles incluses, de l'absence d'argumentaire fourni concernant les facteurs pronostiques considérés et des disparités entre ZUMA-1 et SCHOLAR.

Sur la base de ces résultats, la Commission avait souligné les éléments de discussion et les réserves suivants :

- la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle alors qu'une comparaison directe était faisable,
- la pertinence de l'appréciation du bénéfice clinique en intention de traiter compte tenu des délais jusqu'à l'administration des cellules CART,

- le point crucial portant sur le délai d'attente avant la réinjection des cellules CART anti-CD19 au patient et son impact sur le contrôle de la maladie et sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,
- la nécessité de disposer de données sur un nombre plus important de patients (N=101 patients effectivement traités) et avec un recul plus long que celui actuellement disponible (médiane de suivi de 15,1 mois), pour s'assurer du maintien de la réponse et de l'impact sur la survie globale,
- la représentativité des patients en rechute ou réfractaire à plusieurs lignes de traitement qui n'est pas assurée. En effet, bien qu'étant tous considérés comme réfractaires, compte tenu des délais de fabrication avant administration du traitement, les patients inclus dans l'étude ont été particulièrement sélectionnés notamment en fonction de leur état général, de l'évolutivité de la maladie et de son contrôle. Par conséquent, la transposabilité des données de l'étude ZUMA-1 n'est pas assurée à l'ensemble des patients au stade avancé de la maladie et préalablement traités par plusieurs lignes de traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse ne sont pas établis pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement,
- chaque médicament est fabriqué à partir des cellules du patient ce qui conduit à une hétérogénéité des cellules réinjectées en fonction de sa situation clinique ; des informations précises ne sont renseignées ni sur le contenu de la poche par patient ni sur la persistance des cellules CART anti-CD19 alors que ces données pourraient contribuer à mieux documenter l'efficacité et son maintien,
- l'intérêt ou non de la réinjection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) observant que seuls 9 patients ont été retraités dans la phase 2 de l'étude ZUMA-1,
- le profil de tolérance à court terme avec des événements indésirables pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation et pouvant être fatals, et une tolérance inconnue à long terme.

Au total, la Commission avait octroyé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR III (modérée) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique fondée sur diverses chimiothérapies, compte tenu :

- des données d'efficacité pertinentes obtenues à court terme sur la réponse complète (environ 50% de la population ITT) et sur la survie globale dans des situations cliniques engageant le pronostic vital, pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission
- mais des incertitudes sur :
 - o la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle,
 - o le maintien de l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,
 - o la toxicité significative à court terme.

De plus, en raison des incertitudes mentionnées ci-dessus et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients à la surveillance post perfusion), **la Commission avait demandé des données complémentaires de plusieurs ordres (données de suivi de l'étude pivot et de l'ATU, données issues d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T et données issues du dispositif post-ATU)**. La Commission avait enfin précisé qu'elle réévaluerait YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base de ces données qui devraient être déposées annuellement et qu'elle serait particulièrement attentive aux délais de production pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

8.6.2 Nouvelles données

Suite à cette demande, le laboratoire a déposé un dossier de réévaluation comprenant principalement les nouvelles données suivantes :

- une actualisation des données de l'étude ZUMA-1 avec un suivi médian de 27,1 mois pour l'évaluation de la réponse (actualisation du 11 août 2018) ainsi que plusieurs analyses exploratoires ;

- une actualisation des résultats des comparaisons indirectes ajustées (MAIC) prenant en compte les données au 11 août 2018 de l'étude ZUMA-1 ;
- une comparaison indirecte YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) à KYMRIAH (tisagenlecleucel) un autre médicament à base de cellules CAR-T anti-CD19 indiqué dans le traitement des lymphomes à grandes cellules B ;
- des résultats préliminaires du registre français DESCAR-T commun aux médicaments à base de cellules CAR-T et mis en place afin de répondre à la demande de la Commission ;
- et d'autres données d'utilisation, notamment celles issues du rapport final d'ATU mais également d'études observationnelles rétrospectives, notamment française et basée sur le registre européen (EBMT).

Sur la base de ces données le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR III.

► Efficacité

- **Etude ZUMA-1**

Lors de l'analyse actualisée en date du 11 août 2018 (avec un suivi médian de 27,1 mois), l'évolution des résultats d'efficacité a été la suivante :

- Concernant la réponse au traitement :
 - o selon l'évaluation par l'investigateur, les taux de réponse étaient identiques (83 % de réponse objective dans la population ITTm et 77 % dans la population ITT)
 - o selon l'évaluation par le comité indépendant, le pourcentage de réponse objective était de 74 % (54/101 ; IC95% [65 ; 82]) dont 54 % de réponses complètes dans la population ITTm (n = 101). Dans la population ITT (n = 111), ce pourcentage était de 68 % (75/111 ; IC95% [58 ; 76]) dont 50 % de réponses complètes,
 - o la durée médiane de réponse était de 11,1 mois (IC_{95%} [4,2 ; NA])
- Concernant la survie dans la population ITT (n = 111) :
 - o la médiane de SSP était de 6,3 mois (IC_{95%} [4,0 ; 12,4])
 - o la médiane de SG était de 17,4 mois (IC_{95%} : [11,6, NA]).

Au total, dans l'étude ZUMA-1, à la date du 11/08/2018, avec un suivi médian de 27,1 mois, parmi les 111 patients inclus :

- 101 patients (91 %) ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dont :
 - o 17 patients (17 %) n'ont jamais répondu ;
 - o 84 patients (83 %) ont obtenu une réponse complète ou partielle parmi lesquels, à la date d'analyse :
 - 39 patients (46,4 %) étaient toujours en réponse (soit 38,6 % des patients traités),
 - 43 patients (51,2 %) avaient progressé (soit 42,6 % des patients traités) ;
 - o 51 patients (50 %) étaient toujours en vie ;
 - o 50 patients (50 %) étaient décédés ;
- 10 patients (9 %) n'ont pas reçu le traitement principalement en raison :
 - o du décès (50 %),
 - o et d'un EI (30 %),

- **Comparaisons indirectes**

L'actualisation des données de la MAIC versus chimiothérapies de rattrapage ne peut être considérée en l'absence de rapport d'étude ou de publication. Les résultats de la comparaison indirecte précédemment analysés par la Commission ne permettent pas d'estimer la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge historique.

Les différentes comparaisons indirectes disponibles réalisées entre YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) sur la base des études pivots JULIET et ZUMA-1 sont contradictoires et les nombreuses différences entre les études rendent l'interprétation des résultats difficiles.

- **Registre DESCAR-T**

Afin de répondre à la demande de la Commission, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, non comparative, comportant un volet rétrospectif puis prospectif.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 1^{er} septembre 2020 après un suivi médian depuis l'éligibilité de 3,3 mois. A cette date, 11 centres qualifiés pour l'administration des CAR-T en France ont été activés dans le registre pour la récolte de données (parmi un total de 16 centres qualifiés en France à la date de l'analyse). La représentativité de cet échantillon par rapport à l'ensemble de la population éligible à un traitement par CAR-T en France n'est donc pas assurée. De plus le monitoring des données pour les centres récemment activés n'était pas encore effectif, impactant la qualité et l'exactitude des données.

Au total 197 patients ont été inclus (traitement par YESCARTA évoqué en RCP, éligibilité validée par un hématologue et non inclusion dans une étude clinique) dont 186 (94,4 %) ont eu une leucaphérèse et 138 (70,0 %) ont été effectivement traités. Parmi les 197 patients inclus, le taux d'échec (pourcentage de patients qui n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas) était au minimum de 9,6 % (n = 19). Les raisons principales étaient le décès (n = 6), la progression (n = 6) et l'échec de production ou de livraison (n = 3).

Parmi les 138 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 74 (53,6 %) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T parmi lesquels 21 (28,4 %) ont une maladie contrôlée suite au traitement d'attente. Le délai médian entre la commande et la réception du traitement sur site était de 45 jours.

A la date d'extraction des données (1^{er} septembre 2020), avec un suivi médian depuis l'éligibilité de 3,3 mois, parmi les 197 patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 37 patients (18,8 %) étaient décédés. La SG médiane était estimée à 14,3 mois (IC_{95%} [9,0 ; 16,9]).

Concernant les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité, le taux de réponse globale à 3 mois était de 41,1 % (30/73 évaluable) la durée médiane de réponse chez ces 30 patients était de 2,4 mois (IC_{95%} [2,0 ; NE]) et la survie sans progression médiane était de 3,2 mois (IC_{95%} [3,0 ; 5,8]).

Les données concernant la composition des poches et la persistance des cellules CAR-T ne sont pas disponibles.

- **Données issues de l'ATU de cohorte**

Concernant les données françaises des patients traités dans le cadre de l'ATUc, un total de 41 demandes pour des patients ayant un LDGCB histologiquement confirmé, en rechute ou réfractaire, ont été acceptées. Parmi ces 41 patients, 37 ont eu une leucaphérèse et 35 patients (85,7 %) ont reçu le traitement. Parmi les 6 patients n'ayant pas reçu l'injection, 2 ont progressé, 2 ont répondu à la chimiothérapie d'attente et 1 échec de fabrication a été recensé.

La majorité des patients était atteint d'un LDGCB (n = 30 ; 73,2 %), 14,6 % (n = 6) avaient un LMPGCB et 5 patients (12,2 %) étaient atteints d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. La maladie était au stade III/IV pour 34 patients (82,9 %) dont 26 (63,4 %) étaient en stade IV et 27 patients (65,9 %) présentaient une localisation extra ganglionnaire. Concernant les antécédents de traitement, 85,3 % des patients avaient reçu ≥ 3 lignes de traitements antérieurs dont 14 (34,1 %) avaient eu une autogreffe et 35 (65,8 %) étaient en situation de maladie réfractaire aux traitements antérieurs incluant l'autogreffe.

Le délai moyen entre la cytophérèse et la livraison a été de 30,9 jours ; le délai médian entre l'inclusion et l'injection n'est pas connu. Le pourcentage de patients avec une réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) parmi 31 patients traités et pour lesquels des formulaires de suivi ont été recueillis était de 74,1 % (n = 23) dont 13 patients (41,9 %) avaient obtenu une réponse complète. Aucune donnée n'était disponible concernant la survie sans progression et la survie globale. Le nombre de données manquantes et l'hétérogénéité du suivi disponible limite l'interprétation des données d'efficacité issues de l'ATU de cohorte.

- **Autres données d'utilisation**

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a également déposé des données préliminaires issues du registre EBMT concernant certains patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) entre son AMM (23 août 2018) et le 7 juillet 2020. Ce registre servira de base à l'étude de sécurité post-autorisation PASS demandée par l'EMA (toujours en cours de mise en place) dont l'objectif est de collecter des données de tolérance à 15 ans chez les patients atteints d'un lymphome B et ayant reçu après commercialisation YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Au total 125 patients ayant été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont inclus dans cette analyse (population traitée) dont 85 ont été suivis au moins 100 jours (population évaluable). La population de patients traités (n = 125) était constituée en majorité de patients atteints de LDGCB dans 85,6 % des cas et de LMPGCB dans 11,2 % des cas. La plupart des patients avaient un ECOG 0-1 (87,8 %). Le stade de la maladie et le score IPI n'étaient pas rapportés. Au total 65,6 % des patients (40/61 ; données manquantes pour 64 patients) avaient reçu plus de 3 lignes de traitement avant l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 16,8% avaient préalablement été greffés. Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie dans l'attente du traitement. Le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection était de 37 jours (min – max : 11 – 222).

A la date de l'extraction, avec une durée médiane de suivi de 5,8 mois, le pourcentage de réponse globale était de 67,1 % (57/85 ; IC_{95%} [56,0 ; 76,9]) dont 31,8 % (27/85) de réponses complètes.

Enfin le laboratoire a déposé plusieurs études observationnelles rétrospectives, parmi celles-ci, une étude française menée aux Hospices Civils de Lyon (Sesques et al. 2020) dont l'objectif est d'évaluer en vie réelle, à partir des dossiers patients, la tolérance et l'efficacité de KYMRIA (tisagenlecleucel) et de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B (incluant le LDGCB, le LMPGCB, le LFT et le LMT) et traités par CAR-T entre janvier 2017 et novembre 2019. Les auteurs précisent que le choix du CAR-T (tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel) dépendait de la disponibilité de la production des lots et non des caractéristiques du patient ou de sa maladie.

Un total de 70 patients a eu une leucaphérèse dans le cadre d'un CAR-T commercialisé (hors essai clinique) entre janvier 2018 et novembre 2019, correspondant à la population ITT. Parmi ces 70 patients, 61 (87 %) ont effectivement été traités par CAR-T (population ITTm). Parmi les 9 patients ayant eu une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu le CAR-T (12,9 %), les raisons étaient la progression de la maladie (n = 8, 89 %) et une infection sévère (n = 1 ; 11 %). Le délai médian entre la commande et la réception sur site était de 46 jours (min-max : 34 – 132) et le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration du CAR-T était de 42 jours (min-max : 23-131). Parmi les 61 patients ayant reçu un médicament à base de cellules CAR-T, 54 % (n = 33) ont reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) et 46 % (n = 28) ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Le taux de réponse globale (ORR) à 3 mois pour les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 48 dont 42 % de réponse complètes (45 % et 39 % pour KYMRIA).

Après un suivi médian de 5,7 mois, la SSP médiane était de 3,0 mois (IC_{95%} [2,8 ; 8,8] ; 3,1 mois chez les patients traités par YESCARTA et 3 mois chez les patients ayant reçu KYMRIA) et la SG médiane était de 11,8 mois (IC_{95%} [6,0 ; 12,6] ; non atteinte chez les patients ayant reçu YESCARTA et 7,4 mois pour KYMRIA).

► **Tolérance**

Dans l'étude ZUMA-1 (cohortes 1 et 2), des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 98 % des patients (n = 106). Les EI sévères le plus fréquents étaient des neutropénies (39 %) et diminution des neutrophiles (32 %), des leucocytes (29 %) et des lymphocytes (21 %), des anémies (46 %), des thrombopénies (24 %) et des encéphalopathies (23 %).

Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 56 % des patients (n = 60). Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des encéphalopathies (19 %), des infections pulmonaires (7%), la fièvre (7 %), des neutropénies fébriles (6 %), des pneumonies (6%), et un état confusionnel (5 %). Le profil de tolérance de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est également marqué par des événements indésirables d'intérêt :

- 100 patients (93 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines dont 11 % étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian avant la survenue de cet EI a été de 7 jours et la durée médiane du SRC a été de 7 jours. Au total 19 % des patients (n = 21) ont reçu du tocilizumab pour leur SRC et 9 patients (8 %) ont reçu des corticoïdes.

- 72 patients (67 %) patients ont présenté un EI neurologique, considéré comme sévère dans 30 % des cas (n = 32), principalement des encéphalopathies (37 %), des tremblements (31 %), un état confusionnel (27 %). Au total 37 % des patients (n = 40) ont reçu du tocilizumab pour un événement neurologique et 20 patients (19 %) ont reçu des corticoïdes. La durée médiane d'apparition des événements neurologiques était 5 jours et la durée médiane de résolution était de 13 jours.
- 98 patients (91 %) ont présenté des troubles hématologiques dont la majorité étaient prolongées (≥ 30 jours). Une thrombopénie a été observée chez 67 patients (62 %), dont 40 % étaient grade 3, une neutropénie a été observée chez 93 patients (86 %) dont 80 % étaient de grade 3 ou plus et une anémie a été observée chez 73 patients (68 %) dont 45 % étaient de grade 3 ou plus,
- 45 patients (42 %) ont eu au moins un EI infectieux dont 30 patients (28 %) de grade ≥ 3 .
- 17 patients (16 %) ont présenté au moins une hypogammaglobulinémie, toutes de grade 1 ou 2.

Enfin la cohorte 4 de l'étude ZUMA-1 a été menée chez des patients ayant un LDGCB, réfractaire ou en rechute, après deux lignes de traitement systémique avec pour objectif d'évaluer l'impact d'un traitement précoce par corticostéroïdes et/ou tocilizumab en plus d'un traitement prophylactique par lévétracétam dès l'apparition d'effets indésirables de type SRC ou neurologiques.

Concernant les SRC, ils ont concerné 38 patients (93 %) dont 1 était de grade 3 ou plus. Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (min-max : 1 -8) et le délai de résolution était de 6,5 jours (min-max : 2-16).

Concernant les événements neurologiques, ils ont concerné 25 patients (61 %) dont 7 (17 %) étaient de grade 3 (aucun EI de grade > 3). Le délai médian d'apparition était de 6 jours (min-max : 1-93) et le délai de résolution était de 8 jours (min-max : 1-144).

L'utilisation de corticoïdes a concerné 30 patients sur 41 patients traités (73 %). Parmi ceux-ci, 27 (66 %) l'ont utilisé pour un SRC et 14 patients (34 %) pour un événement neurologique. Les 30 patients ayant reçu un corticoïde ont également reçu un traitement par tocilizumab (n = 31 ; 76 %), dont 29 (71 %) l'ont reçu pour un SRC et 5 patients (12 %) pour un événement neurologique.

Les données en vie réelle, bien que parcellaires, rapportent un profil de tolérance en ligne avec les données rapportées dans l'étude ZUMA-1 avec principalement des SRC apparaissant dans un délai médian de 3 à 5 jours suivant l'administration et des événements neurologiques graves, nécessitant tous deux des administrations de corticoïdes et de tocilizumab, ainsi que parmi les autres événements indésirables d'intérêt des hypogammaglobulinémies, des infections et des cytopénies persistantes.

8.6.3 Discussion

Au total, les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur les résultats actualisés au 11 août 2018 de l'étude pivot non comparative ZUMA-1 ainsi que plusieurs études menées en conditions réelles d'utilisation, notamment en France avec le registre DESCAR-T mis en place pour répondre à la demande de la Commission formulée en 2018.

L'actualisation des données de l'étude ZUMA-1, qui sont les données les plus robustes à ce stade, rapportent un maintien à plus long terme de l'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel, avec une réponse globale pour 74 % des patients (IC_{95%} [65 ; 82]) dont une majorité (54 %) de réponses complètes dans la population ITTm (n = 101) et une durée de réponse de 11,1 mois. A la date d'analyse, avec 27,1 mois de suivi médian, 39 % des patients traités étaient toujours en réponse. Néanmoins, les résultats dans la population ITT (patients éligibles ayant reçu une leucaphérèse) montrent un pourcentage de réponse globale de 68 % (IC_{95%} [58 ; 76]) dont 50 % de réponses complètes et 35 % toujours en réponse à 27,1 mois. La population ITT permettant l'appréciation la plus pertinente du bénéfice clinique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) compte tenu notamment des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR-T (délai médian entre l'inclusion et la perfusion de 23 jours bien que ce délai soit sous-estimé car concernant uniquement des centre

américains). De plus, la pertinence clinique du critère de jugement principal (taux de réponse globale) reste discutable compte tenu du stade de la maladie.

En termes de survie globale dans la population ITT, la médiane de survie est estimée à 17,4 mois dans la population ITT et la probabilité de survie était de 43,6 % à 48 mois. Compte tenu du recul encore limité et de la survenue de rechutes tardives, il n'est pas encore possible de considérer les patients en rémission durable guéris.

Les données observationnelles en conditions réelles d'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), semblent cohérentes avec les données issues des essais cliniques. Toutefois, la Commission regrette l'imaturité des données issues du registre français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité ne sont pas assurées à ce jour. En effet, bien que les résultats d'efficacité et de tolérance semblent en ligne avec les résultats de l'étude ZUMA-1, ils sont à interpréter avec précaution compte tenu du court suivi (3,3 mois depuis l'éligibilité), du nombre important de données manquantes et non monitorées et du faible nombre de centres activés (n = 11) et de patients inclus (n = 138 patients traités). Dans ce sens, les données issues du logiciel de gestion Kite Konnect, montrent qu'entre le début du post-ATU (1^{er} janvier 2019) et le 30 octobre 2020, 337 lots de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont été livrés et 306 patients ont reçu leur injection.

La quantification précise de l'effet clinique rendue est délicate compte tenu des limites des comparaisons indirectes effectuées par rapport aux chimiothérapies de rattrapages ainsi qu'à KYMRIA (tisagenlecleucel). Dans ce sens une étude comparative menée par un organisme indépendant sur la base des données individualisées de chaque étude pivot ou une étude randomisée pragmatique pourraient être envisagées.

L'appréciation de la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à son comparateur direct KYMRIA (tisagenlecleucel) est donc difficile en l'absence de comparaison robuste entre les deux médicaments. Toutefois, les taux de réponses observés dans les études semblent supérieurs à ceux observés avec KYMRIA (tisagenlecleucel) bien que les toxicités aiguës, notamment neurologiques, semblent plus fréquentes. Les données exhaustives et à plus long terme du registre DESCAR-T pourront éventuellement apporter des éléments de réponse sur ces incertitudes. En termes de délais de traitement, ceux-ci semblent comparables entre les deux médicaments d'après les données en vie réelle.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour toujours aucune donnée sur :

- l'impact du délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR-T sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,
- l'impact éventuel des traitements d'attente administrés entre l'aphérèse et l'administration du traitement par CAR-T,
- les facteurs prédictifs de réponse et les causes d'échec au traitement par CAR-T,
- et la composition exacte des poches d'axicabtagene ciloleucel.

Au total, prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité actualisées de l'étude pivot ZUMA-1 avec un suivi médian de plus de 27 mois et les données observationnelles, notamment basées sur le registre français DESCAR-T, il est attendu un impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la morbi-mortalité à court terme. L'impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la qualité de vie reste non établi faute de données pertinentes. Par conséquent, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apporte une réponse au besoin de santé médical considéré comme mal couvert à ce stade la maladie avant l'arrivée des médicaments à base de cellules CAR-T. Cette réponse reste toutefois partielle, en l'état actuel du dossier, compte tenu du profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 98 % des cas et des hospitalisations en réanimation, des nombreuses incertitudes qui persistent sur la transposabilité des données à la pratique courante ainsi que sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

Programme d'études

8.6.4 Engagements dans le cadre de l'AMM

Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) basée sur un registre (EBMT) afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris à long terme, chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel (Rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038)

8.6.5 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Indication évaluée et design de l'étude	Disponibilité des résultats
LDGCB en 2^{ème} ligne et plus		
ZUMA-7	Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, YESCARTA® versus traitement standard	ND
ZUMA-6	Phase I/II, mono-bras, en ouvert, en association à l'atezolizumab chez des patients atteints de LDGCB réfractaire	03/2023

NC : non déterminé

8.6.6 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Indication évaluée et design de l'étude	Disponibilité des résultats
ZUMA-1	Phase I/II, mono-bras, en ouvert, chez des patients atteints de LNH agressifs en rechute ou réfractaires	09/2035
ZUMA-5	Phase I/II, mono-bras, en ouvert, multicentrique chez des patients atteints de LNH indolents en rechute ou réfractaires	06/2021

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les options thérapeutiques^{9,10} proposées pour le traitement du LDGCB et du LMPGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (*anti-CD19 CAR-T cells*), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1^{ère} ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission⁹.

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 dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 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 R-DHAP¹¹, R-ICE¹² ou R-GDP¹³) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), de la chimiothérapie haute dose (intensification)¹⁴ et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, en raison notamment de l'âge et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés peuvent être proposés.

Les patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge ou d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage, peuvent recevoir une immuno-chimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP) non suivie d'un conditionnement à la greffe. Aucune des immuno-chimiothérapies recommandées aujourd'hui ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, un médicament à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ou KYMRIA (tisagenlecleucel) est actuellement recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de production. Dans les autres cas aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique, il peut être envisagé :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹⁵ en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;
- autres chimiothérapies ;
- mise en place de soins palliatifs.

Place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la stratégie thérapeutique définie en 2018 par la Commission de la Transparence

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

Au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut être établie de façon robuste. La Commission souligne néanmoins que, d'après les avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

Ces deux médicaments apportent donc une réponse complémentaire au besoin médical identifié dans le LDGCB réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus. Le choix de l'un par rapport à l'autre doit être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

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 (95 % des patients), 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les lymphomes à grandes cellules B dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et les lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (LMPGCB) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs dont le pronostic est défavorable en cas de rechutes multiples et de maladie réfractaire à au moins deux lignes de traitement, comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

► YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement à visée curative du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

► Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Le rapport efficacité/effets indésirables de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste important à court terme et reste à déterminer à plus long terme, notamment en termes de maintien des rémissions cliniques et d'obtention de guérisons.

► Les alternatives sont peu nombreuses (cf. rubrique 05 du présent avis).

► YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus, chez les patients réfractaires ou en rechutes, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatible avec le délai d'attente avant l'administration (cf. rubrique 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, tout particulièrement chez les patients réfractaires ou en rechutes, après au moins deux lignes de traitement systémique, engageant le pronostic vital à court terme, comme relayé par les associations de patients et d'usagers,
- de sa prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade la maladie avant l'arrivée des médicaments à base de cellules CAR-T,
- de la réponse partielle à ce besoin en raison :
 - o de l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court terme mais restant à déterminer à long terme, notamment en termes de guérisons ;
 - o de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données pertinentes ;
 - o des limites des comparaisons indirectes rendant la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate et des limites des comparaisons indirectes à KYMRIA (tisagenlecleucel) ;
 - o de la transposabilité non assurée aux patients à ce stade de la maladie compte tenu de l'immaturation des données observationnelles issues du registre français DESCAR-T ;

- de la durée importante entre l'éligibilité du patient et la réinjection des cellules CAR-T, estimée entre 5 et 7 à partir des données en vie réelle, et des incertitudes qui persistent sur les conséquences cliniques, notamment en termes d'efficacité, des différentes étapes de la procédure (de l'éligibilité à l'administration) ;
 - de l'absence d'amélioration du parcours de soins des patients (en l'état actuel du dossier et du court recul) du fait :
 - des hospitalisations y compris en réanimation (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques), alors que la prise en charge des lymphomes en 3ème ligne et plus peut être effectuée dans un contexte ambulatoire en hospitalisation de jour,
 - des hospitalisations à distance de leur domicile,
 - de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion
 - de l'impact sur l'organisation des soins :
 - 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 sur la santé publique, en l'état actuel des données.

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 sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données d'efficacité actualisées dans la population ITT de l'étude pivot ZUMA-1 qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (environ 68 % des patients inclus dont 35 % toujours en réponse avec un suivi médian de 27,1 mois) et de survie globale (médiane de 17,4 mois ; probabilité de survie à 48 mois de 41 %), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,**
- **des résultats des comparaisons indirectes qui, malgré leurs limites, suggèrent un bénéfice de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport aux traitements standards,**
- **du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme,**
- **mais des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier :**
 - **la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste,**
 - **l'efficacité en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) au regard de l'immaturité des données du registre français DESCAR-T (11 centres activés, 138 patients traités, suivi médian de 3,3 mois depuis l'éligibilité, nombreuses données manquantes et non monitorées), ne permettant pas de confirmer à ce stade les résultats de l'étude pivot ZUMA-1,**
 - **le maintien de l'efficacité clinique à moyen et long terme, notamment sur l'obtention de guérisons pour les patients en rémission durable,**
 - **et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme,**

la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

010.3 Population cible

La population cible de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) est représentée par les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

D'après les données de l'InVS publiées en mars 2019, l'incidence du LDGCB a été estimée à 5 071 nouveaux cas en 2018²⁹. 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 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%³⁰ par an.

Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront 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 %³¹. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 4 427.

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 3^{ème} ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

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)^{32,33,34}. 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 rechuté. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 800 patients n'obtiendraient pas de rémission complète après cette première ligne de traitement. 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 pronostic³⁵. Il est raisonnable d'exclure ces patients de l'estimation (180

²⁹ Santé Publique France, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon & Institut National du Cancer INCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. (2019).

³⁰ 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

³¹ Selon le rapport de l'INCa transmis à la HAS en date du 2/10/2018

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ Mantripragada KC. Risk Factors for Early Death After Rituximab-Based Immunochemotherapy in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:1121-9.

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 échec d'une première ligne (que le patient soit en rechute ou réfractaire), trois sous-populations ont été définies pour le calcul de la population cible de YESCARTA :

- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe mais qui n'ont pu en bénéficier (A)
- les patients éligibles d'emblée à l'autogreffe qui en bénéficient puis qui rechutent (B)
- les patients inéligibles d'emblée à une autogreffe (C).

Ainsi après échec du traitement de première ligne, seulement 1620 patients devraient recevoir une chimiothérapie de rattrapage suivie, si faisable (selon la chimiosensibilité, l'âge, les comorbidités), d'une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose. D'après une publication de 2011, environ 50 % des patients seraient éligibles à l'autogreffe soit 810 patients³⁶. De plus, des études cliniques ont montré qu'environ 40 à 50 %³⁷ des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus soit 405 patients^{38,39} (A).

Les données issues d'un suivi rétrospectif de patients inclus dans un essai clinique CORAL I suggèrent qu'après une autogreffe, environ 60 % des patients vont rechuter⁴⁰, ce qui correspondrait ici à 243 patients éligibles à une troisième ligne de traitement (B).

Parmi les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe, environ 25 % (sur avis d'experts) seraient éligibles aux traitements ultérieurs compte tenu notamment des comorbidités associées, soit 203 patients (C).

Ainsi, 851 patients (405 [A] +243 [B] + 203 [C]) seraient en échec à un traitement de 2^{ème} ligne. La Commission souligne néanmoins que, dans la mesure où la décision de traitement se fait au cas par cas en tenant compte de plusieurs déterminants (notamment l'état général, les facteurs de comorbidités, l'évolutivité de la maladie et le délai de production), l'effectif relevant réellement de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sera plus faible que 851 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision. En appliquant les données issues des études ZUMA-1 et JULIET, où, en moyenne, environ 60 % des patients sélectionnés ont effectivement été traités⁴¹, il est estimé que 511 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T.

Au total, la population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est estimée à environ 850 patients par an, dans un contexte où 510 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T en appliquant les données issues des essais cliniques.

A titre d'information, selon les données transmises par les laboratoires concernés :

- entre le 07/05/2019 et le 21/02/2021, 242 demandes ont été acceptées pour KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication LDGCB,
- entre le 01/01/2019 et le 30/10/2020, 342 demandes ont été acceptées pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication LDGCB et LMPGCB.

³⁶ Friedberg, J. W. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology* 2011, 498–505.

³⁷ Cette estimation est cohérente avec le nombre de patients ayant un LDGCB et ayant bénéficié d'une autogreffe selon les données de l'EBMT (333 patients en 2016).

³⁸ Crump, M. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3490–3496.

³⁹ Gisselbrecht, C. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4184–4190.

⁴⁰ Van Den Neste E. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-21.

⁴¹ ZUMA-1 : 101 traités parmi 124 sélectionnés ; JULIET : 99 traités parmi 217 sélectionnés

► Conditionnement

Il est adapté 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 8 août 2019. 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'utilisateurs.

► Demandes de données

Malgré sa demande initiale, la Commission constate que les données en vie réelle recueillies sont encore insuffisantes pour lever les incertitudes. La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses lors de la prochaine réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats de l'étude PASS, et de toute nouvelle donnée disponible, qui devront lui être soumis annuellement.

Elle réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis.

La Commission précise qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR. Enfin, la Commission rappelle son souhait d'obtenir des données concernant la composition exacte des poches, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherches et de stratégie thérapeutique, et que celle-ci soient collectées en pratique courante.

► Autres demandes

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 mars 2020 Date d'adoption : 24 mars 2020
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (France Lymphome Espoir)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion</u> Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>AMM initiale</u> (procédure centralisée) : 23 août 2018 <u>PGR européen</u> <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) basée sur un registre (EBMT) afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris à long terme, chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel (Rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>Désignation de médicament orphelin</u> dans : - le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) : 16 décembre 2014 ; - le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) : 9 octobre 2015. <u>Désignation de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP)</u> : 29 juin 2015. <u>ATU de cohorte</u> autorisée le 17 juillet 2018 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphomes B à grandes cellules, en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement ». <u>Conditions de prescription et de délivrance</u> 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. YESCARTA doit être administré dans un établissement de santé qualifié. Un arrêté ministériel puis un décret sont attendus pour préciser les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par cellules CAR-T en onco-hématologie en France. Médicament inscrit sur la liste en sus.
Code ATC	Non attribué