

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

axicabtagene ciloleucel  
**YESCARTA 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup>  
cellules,**  
dispersion pour perfusion  
Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Lymphome
- Secteurs : Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>4</sup>.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En **1<sup>ère</sup> ligne de traitement**, d'après les recommandations nationales<sup>5</sup> et internationales<sup>4,6</sup>, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>7</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en

monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>8</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de **2<sup>ème</sup> ligne** est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dépend du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles **à partir de la deuxième ligne sont :**

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)<sup>9,10,11</sup>
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>3</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>12</sup>.

La spécialité KYMRIAHA (tisagenlecleucel) peut également être proposée **après au moins deux lignes de traitement**, dans le cas d'une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>13</sup>.

### Place du médicament

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de 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  $\geq 3$  (85 % des patients de l'étude pivot ZUMA-5), 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 ciloleucl) 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 ciloleucl) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

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 de ce dossier trouvent des réponses lors sa réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre demandé afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication concernée</b>	YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un pourcentage de réponse objective de 94 % [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 99 %] chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement (critère de jugement secondaire), dans une situation engageant le pronostic vital,</li> <li>– de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,</li> <li>– du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme,</li> <li>– des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée (ZUMA-22), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.</p>
<b>ISP</b>	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) <b>n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.</p> <p>En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de 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.</p> <p>La Commission rappelle également que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (85 % des patients de l'étude pivot ZUMA-5), 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,</li> <li>– YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR T,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Population cible</b>	La population cible de YESCARTA dans cette indication est estimée au maximum à 219 nouveaux patients par an.
<b>Recommandations</b>	<p><b>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>L'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.</p> <p><b>→ Demandes de données</b></p> <p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à être destinataire des résultats de l'étude de phase III randomisée (ZUMA-22),</li> <li>- la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur l'ensemble des malades de ZUMA-5,</li> <li>- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le lymphome folliculaire, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T.</li> </ul> <p>La Commission réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.</p> <p>Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,</li> <li>- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,</li> <li>- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,</li> <li>- la persistance du CAR T,</li> <li>- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient,</li> <li>- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,</li> <li>- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...).</li> </ul>

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

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

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

→ **Autres demandes**

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

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>8</b>
<b>2. Indications</b>	<b>8</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>8</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>10</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>12</b>
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>15</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>15</b>
7.1 Efficacité	15
7.2 Qualité de vie	30
7.3 Tolérance	30
7.4 Données d'utilisation	34
7.5 Résumé & discussion	35
7.6 Programme d'études	38
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>38</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>40</b>
9.1 Service Médical Rendu	40
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	40
9.3 Population cible	41
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>42</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>44</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)  $0,4 - 2 \times 10^8$  cellules, dispersion pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 21 juin 2022 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique ».

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.

Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ». L'indication de l'AMM octroyée est identique à celle de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM.

## 2. Indications

« 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.

**Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.**

Yescarta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. »

## 3. Posologie

« Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par Yescarta. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (CRS) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

### Posologie

Yescarta est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une dose unique de Yescarta contient  $2 \times 10^6$  cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (ou au maximum  $2 \times 10^8$  cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids  $\geq 100$  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<sup>2</sup> par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse doit être administrée avant la perfusion de Yescarta. Les jours d'administration recommandés sont les 5e, 4e et 3e jours 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 doivent avoir pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

[...]

### **Mode d'administration**

Yescarta doit être administré par perfusion intraveineuse.

Yescarta ne doit pas être irradié. NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

### **Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament**

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Yescarta doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour prévenir toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

### **Administration**

- Pour usage autologue uniquement.
- Le tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion et pendant la période de surveillance. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
- NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration de Yescarta.
- Vérifier à nouveau que le numéro d'identification (ID) du patient correspond bien aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Yescarta.
- Amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) avant la perfusion.
- Perfuser la totalité du contenu de la poche de Yescarta dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.

- Agiter délicatement la poche pendant la perfusion de Yescarta, pour empêcher la formation d'amas de cellules.
- Une fois que la totalité du contenu de la poche a été perfusée, rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité de Yescarta a été administrée ».

## 4. Besoin médical

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi).

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme<sup>1</sup>. La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans<sup>2</sup>

Le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %)³. Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B⁴.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

En **première ligne de traitement**, et d'après les recommandations nationales<sup>5</sup> et internationales<sup>4,6</sup> les options thérapeutiques reposent sur une immunochimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>7</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) est également utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>2</sup> Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID en date du 23 septembre 2020

<sup>4</sup> Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021)

<sup>5</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : [https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel\\_complet\\_version\\_finale\\_sfh200820091\\_0.pdf](https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf).

<sup>6</sup> National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas, version 3.2022. Accessible à l'adresse : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

En cas de non-réponse ou de progression, un traitement de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles **à partir de la deuxième ligne** reposent sur :

- une nouvelle immunochimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)<sup>9,10,11</sup>,
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>3</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>12</sup>.

La spécialité KYMRIAH (tisagenlecleucel) peut également être proposée **après au moins deux lignes de traitement**, dans le cas d'une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>13</sup>.

Une étude monocentrique menée aux Etats-Unis a suggéré que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2<sup>ème</sup> ligne, à 8,8 ans en 3<sup>ème</sup> ligne et à 5,3 ans en 4<sup>ème</sup> ligne<sup>14</sup>.

**Chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (les immuno-chimiothérapies incluant rituximab, la radio-immunothérapie, la greffe de cellules souches, l'idelalisib ou le tisagenlecleucel). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

<sup>9</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ZYDELIG en date du 17 juin 2015

<sup>13</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence de KYMRIAH du 7 décembre 2022. Disponible sur [https://has-sante.fr/jcms/p\\_3396023/fr/kymriah-07122022-avis-ct19871](https://has-sante.fr/jcms/p_3396023/fr/kymriah-07122022-avis-ct19871)

<sup>14</sup> Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 10, 74 (2020)

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter Et génériques	Non	Lymphomes malins non hodgkiniens	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer Et génériques	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN (vincristine) EG Labo-Laboratoires Eurogenerics Et génériques	Non	La vincristine est généralement utilisée en polychimiothérapie dans les indications suivantes [...] lymphomes non hodgkiniens	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Non	Traitements des lymphomes non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible	Oui
LEVACT (bendamustine) Mundipharma Et génériques	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui

ZYDELIG (idéalisib) Gilead Sciences	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	Oui
ZEVALIN** (ibrutumomab tiuxétan) Cis Bio International	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	Traitement d'entretien est indiqué chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	En monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	Gazyvaro associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez les patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	08/03/2017 (Extension)	Important	GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.	Oui
REVLIMID (lénalidomide) Celgene	Non	En association avec le rituximab (anticorps anti-CD20) pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité.	23/09/2020 (Extension)	Faible***	REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).	Oui
KYMRIAH (tisagenlecleucel)  Novartis	Oui	KYMRIAH est indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	07/12/2022 (Extension)	Important	la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIAH (tisagenlecleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes présentant un	En cours

lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* : ZEVALIN n'est plus commercialisé depuis le 31/05/2020 (Source : ANSM, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques),

\*\*\* : chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

Chez les patients réfractaires à au moins deux traitements systémiques antérieurs, COPIKTRA (duvélisib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) dispose d'une AMM conditionnelle, octroyée le 3 juin 2022, dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) ou en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique » mais n'a pas encore été évaluée par la CT à la date du présent avis. LUNSUMIO (mosunetuzumab) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que KYMRIA (tisagenlecleucel), disponible en accès précoce post-AMM lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (chez les patients éligibles), l'autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) et LUNSUMIO (mosunetuzumab).**

**Compte tenu d'un développement concomitant, il n'était pas attendu de comparaison directe avec KYMRIA (tisagenlecleucel) et LUNSUMIO (mosunetuzumab).**

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 05/03/2021 avec un libellé plus large : « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. ».

### → Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (évaluation en cours)	AMM
Allemagne	Oui (évaluation en cours)	AMM
Pays-Bas	Non (soumission prochaine)	AMM
Belgique	Non (évaluation en cours)	AMM
Espagne	Non (soumission prochaine)	AMM
Italie	Non (évaluation en cours)	AMM

## 7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) repose sur une étude de phase II (ZUMA-5), non comparative menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en rechute ou réfractaire de type LF (de grade 1 à 3a) ou lymphome de la zone marginale (LZM) (nodal ou extranodal).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ZUMA-5 et l'étude SCHOLAR-5.

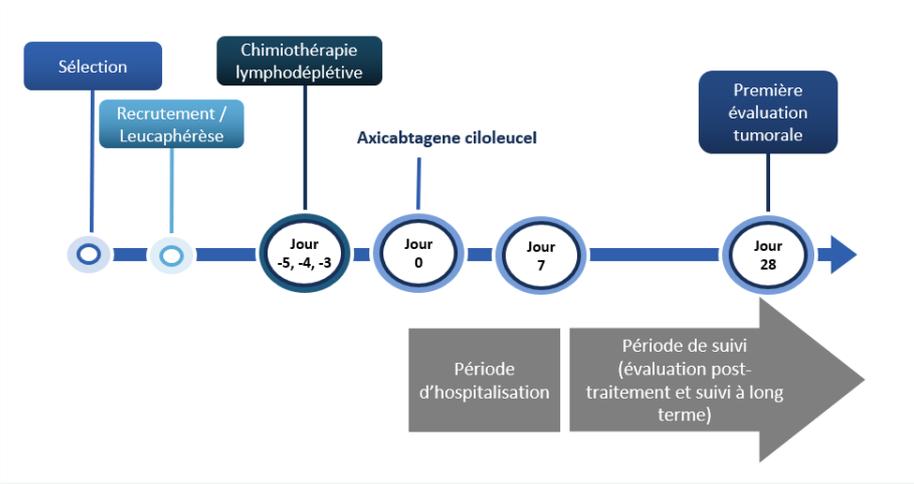
### 7.1 Efficacité

#### 7.1.1 Étude ZUMA-5

<b>Référence</b>	<b>Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial<sup>15</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03105336
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité d'axicabtagene ciloleucel, mesurée par le taux de réponse objective (TRO), chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en rechute ou réfractaire de type lymphome folliculaire (LF) ou lymphome de la zone marginale (LZM).
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 2, non comparative, multicentrique.

<sup>15</sup> Jacobson C et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan ;23(1):91-103.

<b>Référence</b>	<b>Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial<sup>15</sup></b>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Dates de recrutement (1<sup>er</sup> patient sélectionné) : 06/06/2017</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (12 mois) : 12/03/2020</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse de suivi à 36 mois : 31/03/2022</p> <p>Etude conduite dans 17 centres aux Etats-Unis et en France (dont 2 centres en France ayant inclus 10 patients).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agés de 18 ans ou plus ;</li> <li>– Diagnostic histologiquement confirmé (laboratoire non centralisé) selon les critères de la classification OMS 2016 : LF de grade 1 à 3a ou LZM ganglionnaire ou extra-ganglionnaire ;</li> <li>– En rechute ou réfractaire après ≥ 2 lignes de traitement. Le patient devait avoir préalablement reçu un anticorps monoclonal anti-CD20 associé à un agent alkylant. Les patients ayant une maladie stable (sans rechute) depuis plus d'un an après la fin du dernier traitement n'étaient pas éligibles ;</li> <li>– Au moins 1 lésion mesurable selon les critères de réponse de Lugano. Les lésions précédemment irradiées étaient considérées comme mesurables uniquement si une progression était documentée après la fin de la radiothérapie ;</li> <li>– Absence de lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC) ou d'antécédant de LPSNC ;</li> <li>– Délai d'au moins 2 semaines ou 5 demi-vies (selon la durée la plus courte), entre le traitement systémique antérieur et l'inclusion, et délai d'au moins 3 demi-vies en cas de traitement systémique antérieur par inhibiteur/stimulateur de checkpoint (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, agonistes OX40 et agonistes 4-1BB) ;</li> <li>– Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LF ou LZM transformé ;</li> <li>– Lymphome lymphocytaire à petites cellules ;</li> <li>– LF de grade 3b ;</li> <li>– Lymphome lymphoplasmocytaire ;</li> <li>– Antécédents de tumeur maligne autre qu'un cancer de la peau non-mélanome ou un carcinome <i>in situ</i> (par exemple, col de l'utérus, vessie, sein), à l'exception des rémissions ou guérisons depuis au moins 3 ans ;</li> <li>– Antécédent de greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques dans les 6 semaines précédant la perfusion prévue d'axicabtagene ciloleucel ;</li> <li>– Antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;</li> <li>– Antécédent de trouble du système nerveux central.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	<p>Les patients pouvaient être retirés de l'étude pour l'une des raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrait du consentement du patient pour la poursuite du suivi</li> </ul>

Référence	<b>Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial<sup>15</sup></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Décision de l'investigateur</li> <li>– Perte du suivi</li> <li>– Décès</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude ZUMA-5, de phase 2, mono-bras, non comparative, est illustré ci-dessous :</p>  <p><b>Figure 1. Schéma de l'étude de ZUMA-5</b></p> <p>Les phases de l'étude sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sélection</li> <li>– Recrutement/Leucaphérèse</li> <li>– Chimiothérapie de déplétion lymphatique</li> <li>– Administration de l'axicabtagene ciloleucel</li> <li>– Évaluation post-traitement</li> <li>– Suivi à long terme (LTFU)</li> </ul> <p>Les patients étaient répartis en 2 cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cohorte LF : patients atteints de lymphome folliculaire</li> <li>– Cohorte LZM : patients atteints de lymphome de la zone marginale</li> </ul>
Traitements étudiés	<p><b>Leucaphérèse</b></p> <p>Les patients étaient considérés comme inclus dans l'étude lorsqu'ils commençaient la leucaphérèse. Un minimum de 12 à 15 L devait être traité dans le but d'obtenir environ 5 à 10 x 10<sup>9</sup> cellules mononucléaires. En plus de répondre aux critères d'inclusion, les patients devaient ne présenter aucun signe ou soupçon d'infection avant la leucaphérèse et avoir des taux de protéine C-réactive (CRP) &lt; 100 mg/l.</p> <p><b>Traitement d'attente (<i>Bridging therapy</i>)</b></p> <p>Les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente. Le type de traitement d'attente n'était pas spécifié dans le protocole.</p> <p><b>Chimiothérapie lymphodéplétive</b></p>

Référence	<p><b>Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial<sup>15</sup></b></p>
	<p>Les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive de 3 jours [par cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup> IV) et fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> IV)] à J-5, J-4 et J-3 précédant l'administration d'axicabtagene ciloleucel à J0.</p> <p><b>Perfusion d'axicabtagene ciloleucel</b></p> <p>L'axicabtagene ciloleucel était administré, en une perfusion unique à la dose cible de 2 x 10<sup>6</sup> cellules CAR T anti CD19 par kg de poids corporel du receveur. La dose minimum à administrer était de 1 x 10<sup>6</sup> cellules CAR T anti CD19/kg.</p> <p>Afin d'assurer une surveillance des événements indésirables, tous les patients étaient hospitalisés pendant un minimum de 7 jours après l'administration d'axicabtagene ciloleucel. Des consultations à l'hôpital étaient ensuite programmées après 2 semaines, 4 semaines, 2 mois et 3 mois pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Les consultations suivantes étaient prévues tous les 3 mois jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois, tous les 6 mois entre la deuxième et la cinquième année de suivi, puis annuellement (maximum 15 ans).</p> <p>Un examen radiologique pour évaluer la réponse au traitement par PET-scanner était prévu à 4 semaines puis, à 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 24 mois.</p> <p><b>Retraitement</b></p> <p>Les patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète avaient la possibilité de recevoir un deuxième cycle de chimiothérapie lymphodéplétive et une deuxième administration d'axicabtagene ciloleucel, si une progression de la maladie était observée à partir du 3<sup>ème</sup> mois suivant la première administration (à condition que la rechute n'ait pas mis en évidence une perte d'expression du CD19).</p> <p><b>Traitements concomitants</b></p> <p>Une hydratation et du mesna étaient utilisés en prophylaxie pendant la chimiothérapie. Du paracétamol par voie orale et diphénhydramine en intraveineux pouvaient être utilisés avant l'administration de l'axicabtagene ciloleucel.</p> <p>Les investigateurs étaient également autorisés à prescrire des traitements de soins de support incluant des G-CSF et antiémétique en prophylaxie.</p> <p>Les traitements concomitants incluaient des corticostéroïdes pour 50 patients (40 %), tocilizumab pour 56 patients (45 %), des anti-hypotenseurs pour 15 patients (12 %), et des immunoglobulines pour 33 patients (27%).</p>
Critère de jugement principal	<p><b>Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI)</b> défini par le taux de patients obtenant une réponse complète ou partielle selon la classification de Lugano.</p> <p>Lors de l'analyse principale, les patients n'ayant pas satisfait à tous les critères d'une réponse objective ont été considérés comme non répondeurs.</p> <p>L'analyse principale du taux de réponse objective était réalisée sur la population inférentielle (cf. Population d'analyse).</p>

Référence	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial <sup>15</sup>
Critères de jugement secondaires	<p><b>Critères de jugement hiérarchisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de réponse complète évaluée par un CRI</li> <li>– Taux de réponse objective chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement et évaluée par un CRI</li> <li>– Taux de réponse complète chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement et évaluée par un CRI</li> </ul> <p><b>Autres critères de jugement secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de réponse objective évaluée par l'investigateur</li> <li>– Durée de la réponse, évaluée par un CRI ou l'investigateur, définie comme le délai entre la 1<sup>ère</sup> réponse objective du patient et la 1<sup>ère</sup> progression ou la date de décès, toutes causes confondues</li> <li>– Survie sans progression, évaluée par un CRI ou l'investigateur, définie comme le temps écoulé entre l'injection d'axicabtagene ciloleucel et la date de progression de la maladie ou du décès toutes causes confondues. Les données des patients n'ayant pas satisfait aux critères de progression de la maladie au moment du cut-off de l'analyse principale, ont été censurées à la date de la dernière consultation de suivi.</li> <li>– Survie globale définie comme le temps écoulé entre l'injection d'axicabtagene ciloleucel et la date de décès du patient, toutes causes confondues. Les données des patients vivants ont été censurées au moment du cut-off de l'analyse principale.</li> <li>– Temps jusqu'au prochain traitement défini comme le temps écoulé entre l'injection d'axicabtagene ciloleucel et le début de la ligne de traitement suivante ou la date de décès du patient, toutes causes confondues. Les données des patients vivants n'ayant pas reçu de nouvelle ligne de traitement ont été censurés à la date du dernier contact.</li> </ul> <p>L'analyse des critères secondaires était réalisée sur la population inférentielle.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Afin de tester l'hypothèse nulle selon laquelle le taux de réponse objective serait moins de 40% par rapport à l'hypothèse alternative selon laquelle le taux de réponse objective cible serait au moins de 60%, avec une puissance de 93 % et un risque alpha unilatéral de 0,0237, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 80 patients LF inclus dans la population d'analyse inférentielle. Un total de 160 patients dont 125 LF devait être inclus pour obtenir cet effectif requis.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><b>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</b></p> <p>Un total de cinq analyses intermédiaires, une analyse principale et deux analyses de suivi étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les analyses intermédiaires de tolérance 1 et 2 étaient prévues lorsque 10 puis 30 patients traités par axicabtagene ciloleucel (population de tolérance) avaient été suivis 4 semaines.</li> <li>– Les analyses intermédiaires de tolérance et efficacité 3 et 4 étaient prévues lorsque 30 puis 80 patients atteints de LF traités par</li> </ul>

Référence	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial <sup>15</sup>
	<p>axicabtagene ciloleucel (population inférentielle) avaient été suivis 6 mois après réinjection.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'analyse intermédiaire de tolérance et efficacité 5 était prévue lorsqu'au moins 80 patients atteints de LF traités par axicabtagene ciloleucel (population inférentielle) avaient été suivis 9 mois après leur première évaluation de réponse.</li> <li>– <b>L'analyse principale</b> était prévue lorsqu'au moins 80 patients atteints de LF (population inférentielle) avaient 12 mois de suivi après la première évaluation de la réponse de la maladie.</li> <li>– L'analyse actualisée (non prévue au protocole) à 36 mois lorsque 80 patients atteints de LF (population inférentielle) avaient 36 mois de suivi après le traitement par axicabtagene ciloleucel.</li> </ul> <p>Une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha était utilisée afin de répartir le niveau de risque alpha entre les analyses intermédiaires 3, 4, 5 et l'analyse principale. Ainsi, un alpha nominal unilatéral de 0,0003, 0,0005 et 0,0005 était utilisé pour tester l'efficacité des analyses intermédiaires 3, 4 et 5, respectivement. Un alpha nominal unilatéral de 0,0237 était utilisé pour l'analyse principale.</p> <p>Les analyses intermédiaires 3, 4 et 5 ont atteint le seuil de significativité pré-spécifiée et comme prévu au protocole, l'étude a été poursuivie.</p> <p><b>Hypothèses statistiques</b></p> <p>D'après les résultats obtenus au cours des études cliniques évaluant l'idélalisib<sup>16</sup> (taux de de réponse objective=57% ; RC=6%) et le copanlisib<sup>17</sup> (taux de réponse objective=59% ; RC=12%) chez des patients atteints d'un LNH indolent en rechute ou réfractaire ayant reçu plus de 2 lignes de traitement antérieur, il a été considéré qu'un taux de réponse objective inférieur à 40% et une réponse complète inférieure à 15% avec axicabtagene ciloleucel seraient non cliniquement pertinents.</p> <p>Quatre hypothèses ont été testées à l'aide d'une procédure séquentielle afin de contrôler l'erreur de type I à un risque alpha unilatéral de 0,025 dont l'ordre est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– H1 : Taux de réponse objective &lt; 40 %, évalué par le laboratoire central dans la population inférentielle, si significatif alors,</li> <li>– H2 : RC &lt; 15 % évaluée par le laboratoire central dans la population inférentielle, si significatif alors,</li> <li>– H3 : Taux de réponse objective &lt; 40 % évalué par le laboratoire central chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes, si significatif alors,</li> <li>– H4 : RC &lt; 15 % évaluée par le laboratoire central chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes.</li> </ul>

<sup>16</sup> Gopal, A. K. et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N. Engl. J. Med. 370, 1008–1018 (2014)

<sup>17</sup> Dreyling, M. et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 35, 3898–3905 (2017)

Référence	<b>Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial<sup>15</sup></b>
	<p>Sachant qu'il était prévu une amélioration cliniquement significative d'environ 20 points de pourcentage par rapport au taux de réponse objective historique, le taux de réponse objective à atteindre a été fixé à 60%.</p> <p>Les hypothèses H1 à H4 devaient être évaluées au moment des analyses intermédiaires 3, 4 et 5 et au moment de l'analyse principale.</p> <p><b>Analyse du critère de jugement principal</b></p> <p>La méthode « exacte » (Clopper-Pearson) a été utilisée pour estimer l'intervalle de confiance (IC) à 95% associé au taux de réponse objective. Le taux de réponse objective était analysé sur la population inférentielle.</p> <p>Le taux de réponse objective observé chez les patients atteints de LF et chez les patients LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitements était comparé selon un test unilatéral binomial au taux de réponse objective de 40% retenu à partir de données historiques.</p> <p><b>Analyse des critères de jugement secondaires</b></p> <p><b>Réponse complète</b></p> <p>La méthode « exacte » (Clopper-Pearson) a été utilisée pour estimer l'IC à 95%. La RC était analysée sur la population inférentielle.</p> <p>Le taux de RC chez les patients atteints de LF et chez les patients LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitements était comparé selon un test unilatéral binomial à la RC de 15% retenue à partir de données historiques.</p> <p><b>Durée de la réponse</b></p> <p>L'estimation de la proportion de persistance de réponse au cours du temps était obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%. La durée de la réponse était analysée sur la population inférentielle.</p> <p><b>Survie sans progression</b></p> <p>L'estimation de la courbe de la survie sans progression après réinjection était obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%. Les probabilités de survie sans progression à 6 mois et 12 mois étaient calculées.</p> <p>La survie sans progression était analysée sur la population inférentielle.</p> <p><b>Survie globale</b></p> <p>L'estimation de la courbe de la survie globale après réinjection était obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%. Les probabilités de survie à 6 mois et 12 mois étaient calculées. Un IC à 95% de ces probabilités de survie était calculé après une transformation logarithmique. La survie globale était analysée sur la population inférentielle.</p> <p><b>Temps jusqu'au prochain traitement</b></p> <p>L'estimation de la courbe de temps jusqu'au prochain traitement était obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Le temps jusqu'au prochain traitement était analysé sur la population inférentielle.</p>

Référence	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial <sup>15</sup>
	<p><b>Analyses en sous-groupes</b></p> <p>Des analyses en sous-groupes du critère principal et des critères secondaires étaient prévues selon les caractéristiques démographiques (âge, genre, origine ethnique) et cliniques (diagnostic histologique par laboratoire central et local, score FLIPI, ECOG 0 ou 1, charge tumorale définie par les critères GELF (masse tumorale élevée vs masse tumorale non élevée), en rechute vs réfractaire, temps jusqu'à rechute depuis l'initiation du 1<sup>er</sup> anti-CD20 en association à une chimiothérapie (≥ 24 mois vs &lt; 24 mois), inhibiteur PI3K antérieur, nombre de lignes de traitements antérieurs, double réfractaire).</p> <p><b>Analyses exploratoires non prévues au protocole</b></p> <p>A la demande de l'EMA, des analyses exploratoires non prévues au protocole sur les populations de patients ayant un diagnostic histologique de LF confirmé localement mais excluant les patients dont ce diagnostic histologique a été réfuté par le laboratoire central ont été réalisées (population excluant les patients non-LF confirmés centralement).</p> <p><b>Population d'analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population FAS</b> : tous les patients inclus dans l'étude</li> <li>– <b>Population de tolérance (SAS)</b> : tous les patients traités par axicabtagene ciloleucel.</li> <li>– <b>Population inférentielle (IAS)<sup>18</sup></b> : tous les patients ayant reçu axicabtagene ciloleucel et ayant eu une durée minimale de suivi.</li> </ul> <p>La population IAS était utilisée pour l'analyse principale du critère principal (taux de réponse objective) et les critères secondaires basés sur une réponse objective, y compris la réponse complète, la survie sans progression et la survie globale.</p> <p>A noter, certains critères de jugements secondaires hiérarchisés (taux de réponse objective et taux de réponse complète) ont été analysés dans une sous-population (patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement) correspondant à la population de l'AMM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population retraitée</b> : tous les patients ayant été retraités par axicabtagene ciloleucel</li> </ul> <p><b>Principaux amendements au protocole</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 29/08/2017 : précision de la population de l'étude (LNHi à cellules B)</li> <li>– 19/01/2018 : précision de la population de l'étude (LF et LZM), modification des critères d'inclusion (patients en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement), augmentation du nombre de sujets nécessaires de 50 à 60, ajout de la RC, durée de la réponse et SG en objectifs secondaires, ajout des hypothèses statistiques (TRO ≥ 40% et RC ≥ 15%), modification de la population d'analyse principale (population inférentielle au lieu de mITT),</li> </ul>

<sup>18</sup> La population inférentielle concerne les patients traités par axicabtagene ciloleucel, répondant aux critères d'inclusion et uniquement les patients ayant eu une durée de suivi minimal au moins 12 mois de suivi à partir de la première évaluation de la réponse pour l'analyse principale et de 18 mois, 24 mois ou 36 mois après la date d'injection pour les analyses actualisées.

Référence	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial <sup>15</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 07/09/2018 : augmentation du nombre de sujets nécessaires de 60 à 80, ajout de l'analyse intermédiaire 3, augmentation de la durée de l'étude de 5 à 15 ans, ajout de la fonction de dépense du risque alpha à la méthode statistique,</li> <li>– 29/11/2018 : augmentation du nombre de sujets total à inclure de 80 à 160 avec au moins 125 patients atteints de LF dans la population inférentielle, modification de la définition de l'analyse principale (lorsqu'au moins 80 patients atteints de LF de la population inférentielle ont 12 mois de suivi), ajout des critères taux de réponse objective et réponse complète chez les patients ayant reçu <math>\geq 3</math> lignes,</li> <li>– 24/07/2019 : ajout des analyses intermédiaires 4 et 5,</li> <li>– 08/07/2020 : ajout du critère secondaire « temps jusqu'au prochain traitement » et ajout des deux analyses de suivi à 18 et 24 mois</li> </ul>

## Résultats :

L'étude ZUMA-5 a inclus des patients atteints de LNHi, comprenant les LF ou les LZM.

Les résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont exprimés des **résultats significativement positifs**.

Cependant, au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale. L'EMA a demandé la réalisation d'analyses post-hoc, avec l'exclusion de 5 patients dont le diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale.

**Dans le cadre de cette évaluation, seuls les patients ayant un diagnostic établi localement de LF et non réfuté par le laboratoire central ont été pris en compte.**

**Compte tenu du caractère post-hoc et de la non prise en compte de la multiplicité des analyses, les résultats de ces analyses exposent à un risque d'inflation du risque alpha non contrôlé.**

### → Effectifs

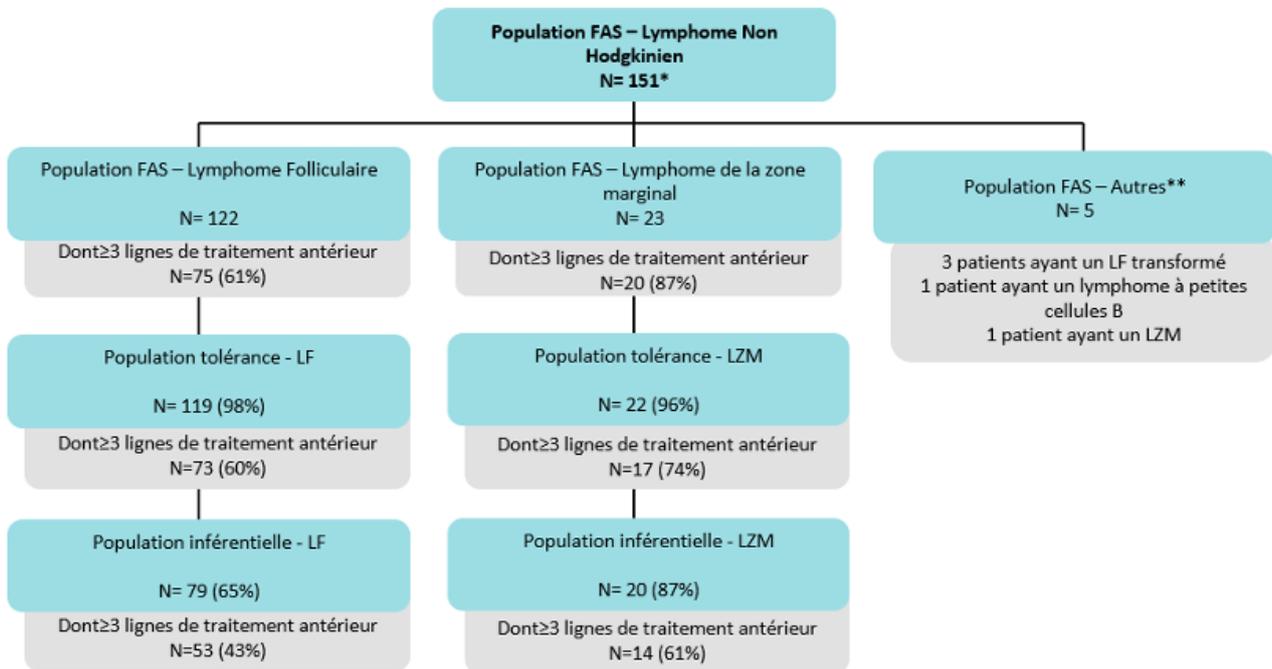
Au total, 151 patients atteints de LNHi<sup>19</sup> (dont 122<sup>20</sup> avec un LF et 23 avec un LZM) ont été inclus dans l'étude (population FAS (*full analysis set*)).

Parmi eux, 146 patients (97%) ont reçu de l'axicabtagene ciloleucel dont 119 patients atteints d'un FL et 22 patients atteints de LZM (population tolérance). Au total, 5 patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu l'axicabtagene ciloleucel : 1 patient dont un DLBCL a été diagnostiqué après inclusion du patient, 1 patient décédé à la suite d'un arrêt cardiaque, 2 patients ayant obtenu une réponse complète avant la chimiothérapie lymphodéplétive (dont 1 patient atteint d'un FL) et 1 patient jugé inéligible après l'inclusion en raison de taux de plaquette inadéquats.

<sup>19</sup> Un sujet avait un lymphome diffus à grandes cellule après l'inclusion, ce patient n'a pas reçu la perfusion de axicabtagene ciloleucel, et a ensuite quitté l'étude

<sup>20</sup> Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale. Dans le cadre de cette évaluation, seuls les patients ayant un diagnostic confirmé de LF ont été pris en compte.

Une sous-population, la population inférentielle a été utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires. La population inférentielle a été définie comme l'ensemble des patients traités par axicabtagene ciloleucel, respectant les critères d'inclusion de l'étude et ayant été suivis au moins 12 mois à partir de la date de la première évaluation de la réponse. A la date du 12/03/2020, cette population inférentielle se composait de 99 patients (dont 79 atteints de LF).



**Figure 2. Population d'analyse de l'étude ZUMA-5 (analyse principale à 12 mois)**

\* Un sujet avait un lymphome diffus à grandes cellule après l'inclusion, ce patient n'a pas reçu la perfusion de axicabtagene ciloleucel, et a ensuite quitté l'étude

\*\* Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale

Population FAS : patients inclus dans l'étude

Population tolérance : patients traités par axicabtagene ciloleucel

Population inférentielle : patients traités par axicabtagene ciloleucel, respectant les critères d'inclusions de l'étude et ayant été suivis au moins 12 mois à partir de la date de la première évaluation de la réponse

### ➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Chez les 122 patients atteints de LF de la population FAS, l'âge médian (min-max) était de 60,0 ans (34-79 ans), 30 % (37/122) des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 60 % (73/122) des patients étaient des hommes.

### ➔ Principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion

La majorité des patients avait un LF de stade III ou IV (86 % (104/122)) et un LF réfractaire (67 % (82/122)). Cinquante-deux patients (43 %) avaient un score FLIPI<sup>21</sup> de haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI ≥ 3). Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 3 (1 – 10) lignes de traitement antérieures, 61 % (75/122) des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitements antérieures et 36 % (45/122) des patients avaient reçu 4 lignes de traitement antérieures ou plus. Trente patients (soit 25 %) avaient reçu une autogreffe antérieurement. Au total, 82 patients (67%) étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement.

<sup>21</sup> Index pronostique des lymphomes folliculaires

Cent vingt et un patients (99%) avaient été traités par anticorps monoclonal anti-CD20 et par agents alkylants, et 31% des patients par des anticorps monoclonal anti-CD20 en monothérapie.

Quatre patients ont reçu une chimiothérapie d'attente avant la perfusion d'axicabtagene ciloleucel. Tous les patients perfusés ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive, cyclophosphamide (1 500 mg/m<sup>2</sup>) et fludarabine (90 mg/m<sup>2</sup>), avant la perfusion d'axicabtagene ciloleucel.

Pour les 122 patients ayant reçu une leucaphérèse, le délai médian (min – max) entre la sélection et la leucaphérèse a été de 12,5 jours (1 - 69 jours).

Le délai médian entre la leucaphérèse et la réception de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur le site de l'étude pour les 119 patients ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été de 17 jours (de 13 à 72 jours). Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion a été de 28 jours (de 19 à 330 jours)<sup>22</sup>.

La dose médiane a été de 2 x 10<sup>6</sup> cellules CAR T anti-CD19/kg (de 1,3 à 2,1 x 10<sup>6</sup>).

En médiane, les patients ont été hospitalisés 13 jours (de 8 à 40 jours) pour l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Au total, 19 patients (16 %) ont été hospitalisés en réanimation et la durée médiane d'hospitalisation a été de 6 jours (de 2 à 24 jours).

**Au total, à la date de l'analyse actualisée à 36 mois, douze patients ont été retraités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de LF de la population FAS totale et de la population FAS ayant reçu au moins 3 lignes de traitement étaient comparables.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ZUMA-5 - Cohorte LF excluant les patients confirmés non-LF centralement**

	Analyse actualisée à 36 mois (31/03/2022)	
	Population FAS (n=122)	Population FAS ≥ 3 lignes de traitement (n=75)
<b>Age (ans)</b>		
Moyenne (SD)	58,9 (9,8)	59,8 (9,1)
Médiane (Q1 ; Q3)	60,0 (53,0 ; 67,0)	60,0 (54,0 ; 67,0)
Min - Max	34 – 79	34 – 79
<b>Distribution des âges, n (%)</b>		
< 65 ans	85 (70%)	52 (69%)
≥ 65 ans	37 (30%)	23 (31%)
<b>Genre, n (%)</b>		
Hommes	73 (60%)	47 (63%)
<b>ECOG, n (%)</b>		
0	77 (63%)	44 (59%)
1	45 (37%)	31 (41%)
<b>Catégorie histologique du LF à l'entrée dans l'étude, n (%)</b>		
Grade 1	32 (26%)	22 (29%)

<sup>22</sup> A noter que dans les autres indications pour lesquelles YESCARTA est autorisé, le délai observé en vie réelle en 2021 entre la leucaphérèse et la réception de YESCARTA était de 26 jours et le délai entre la leucaphérèse et la perfusion était de 38 jours.

	Analyse actualisée à 36 mois (31/03/2022)	
	Population FAS (n=122)	Population FAS ≥ 3 lignes de traitement (n=75)
Grade 2	61 (50%)	38 (51%)
Grade 3a	29 (24%)	15 (20%)
<b>Stade de la maladie, n (%)</b>		
I	5 (4%)	3 (4%)
II	13 (11%)	7 (9%)
III	46 (38%)	34 (45%)
IV	58 (48%)	31 (41%)
<b>Indice pronostique (score FLIPI), n (%)</b>		
Faible risque (0 – 1)	22 (18%)	11 (15%)
Risque intermédiaire (2)	48 (39%)	30 (40%)
Haut risque (3 – 5)	52 (43%)	34 (45%)
<b>Statut en rechute ou réfractaire<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Rechute	40 (33%)	17 (23%)
Réfractaire	82 (67%)	58 (77%)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieur, n (%)</b>		
1	3 (2%)	0
2	43 (35%)	0
3	30 (25%)	30 (40%)
4	25 (20%)	25 (33%)
≥ 5	20 (16%)	20 (27%)
Médiane (min – max)	3,0 (1,0 – 10,0)	4,0 (3,0 - 10,0)
<b>Traitements antérieurs, n (%)</b>		
Inhibiteur PI3K	32 (26%)	30 (40%)
Anticorps monoclonal anti-CD20 <sup>c</sup>	38 (31%)	23 (31%)
Agent alkylant	16 (13%)	14 (19%)
Anti-CD20 + agent alkylant	121 (99%)	75 (100%)
Lénalidomide	34 (28%)	28 (37%)
<b>Réponse à la précédente ligne de traitement, n (%)</b>		
Réponse complète	34 (28%)	17 (23%)
Réponse partielle	24 (20%)	11 (15%)
Maladie stable	22 (18%)	19 (25%)
Progression de la maladie	23 (19%)	16 (21%)
Non évaluable	4 (3%)	4 (5%)
Non connue	14 (11%)	8 (11%)
<b>Autogreffe antérieure, n (%)</b>		

	Analyse actualisée à 36 mois (31/03/2022)	
	Population FAS (n=122)	Population FAS ≥ 3 lignes de traitement (n=75)
Oui	30 (25%)	22 (29%)
<b>Temps jusqu'à la rechute après le 1<sup>er</sup> traitement par anti-CD-20 associé à la chimiothérapie<sup>b</sup>, n (%)</b>		
≥ 24 mois	41 (34%)	31 (41%)
< 24 mois	65 (54%)	38 (51%)

Abréviations : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; FL, lymphome folliculaire, FLIPI, follicular lymphoma international prognostic index ; iNHL, lymphome non hodgkinien indolent ; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase

a. Les patients atteints de lymphome non hodgkinien qui ont progressé dans les 6 mois suivant la fin du traitement antérieur le plus récent sont définis comme réfractaires. Les patients atteints de lymphome non hodgkinien qui ont progressé plus de 6 mois après l'achèvement du traitement antérieur le plus récent sont définis comme étant en rechute.

b. Le temps jusqu'à la rechute est défini comme le temps écoulé entre l'instauration de l'association de chimiothérapie anti-CD20 de première ligne et la progression. Le nombre de patients avec un temps de rechute est basé sur ceux qui ont progressé avec la date de progression. Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients qui ont déjà reçu une association chimiothérapeutique anti-CD20.

c. Un agent unique anti-CD20 antérieur comprend le rituximab, l'ofatumumab ou l'obinutuzumab.

**Pour rappel, compte tenu du caractère post-hoc et de la non prise en compte de la multiplicité des analyses, les résultats présentés ci-dessous sont exposés à un risque d'inflation du risque alpha non contrôlé.**

➔ **Critère de jugement principal : Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) – population inférentielle**

**Analyse principale à 12 mois de suivi**

Avec un suivi médian (min-max) de 18,2 mois (12,2 – 31,6 mois), 74 sur les 79 patients de la population inférentielle, soit 94% [IC<sub>95%</sub> : 86 % - 98 %], avaient obtenu une réponse objective. Ce TRO de 94 % a suggéré un taux plus élevé que le taux de contrôle historique préspecifié de 40 %. Parmi les 74 patients ayant obtenu une RC ou une RP, le délai médian (min-max) de la première réponse objective a été de 0,99 mois (0,8 - 3,1 mois).

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de LF, le TRO a été de 91 % (111/122), [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 95 %].

**Analyse actualisée à 36 mois de suivi**

Soixante-dix-sept sur les 81 patients de la population inférentielle, soit 95 % [IC<sub>95%</sub> : 88 % - 99 %], avaient obtenu une réponse objective.

Analyse de sensibilité (population FAS) : Parmi les 122 patients atteints de FL, le TRO a été de 93 % (114/122), [IC<sub>95%</sub> : 87 % - 97 %].

➔ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés : Taux de réponse complète évaluée par un CRI – population inférentielle**

**Analyse principale à 12 mois de suivi**

Soixante-deux sur les 79 patients de la population inférentielle, soit 78 % [IC<sub>95%</sub> : 68 % - 87 %], avaient obtenu une réponse complète. Le taux de RC de 78 % a suggéré un taux plus élevé que le taux de contrôle préspecifié de 15 %.

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de FL, le taux de RC a été de 75 % (92/122), [IC<sub>95%</sub> : 67 % - 83 %].

### **Analyse actualisée à 36 mois de suivi**

Soixante-quatre sur les 81 patients de la population inférentielle, soit 79 % [IC<sub>95%</sub> : 69 % - 87 %], avaient obtenu une réponse complète.

Analyse de sensibilité (population FAS) : parmi les 122 patients atteints de FL, le taux de RC a été de 78 % (95/122), [IC<sub>95%</sub> : 69 % - 85 %].

**Les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants ont été analysés chez les patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de traitement, correspondant à la population de l'indication AMM et à la population faisant l'objet de la demande de remboursement.**

### **→ Critères de jugement secondaires hiérarchisés : Taux de réponse objective et taux de réponse complète chez les patients ayant reçu $\geq 3$ lignes de traitement et évaluée par un CRI – population inférentielle**

#### **Analyse principale à 12 mois de suivi**

Parmi les 53 patients atteints de FL de la population inférentielle qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur, le TRO a été de 94 % (50/53) [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 99 %], avec un taux de RC de 79 % (42/53) [IC<sub>95%</sub> : 66 % - 89 %]. Le TRO de 94 % et le taux de RC de 79 % ont suggéré des taux plus élevés que les taux de contrôle préspecifiés de 40 % et 15 %, respectivement.

Analyse de sensibilité (Population FAS ayant  $\geq 3$  lignes de traitement) : parmi les 75 patients atteints de LF, le TRO a été de 91 % (68/75) [IC<sub>95%</sub> : 82 % – 96 %], avec un taux de RC de 77 % (58/75) [IC<sub>95%</sub> : 66 % - 86 %].

#### **Analyse actualisée à 36 mois de suivi**

Parmi les 55 patients atteints de FL qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur, le TRO a été de 96 % (53/55) [IC<sub>95%</sub> : 87 % - 100 %], avec un taux de RC de 78 % (43/55) [IC<sub>95%</sub> : 65 % - 88 %].

Analyse de sensibilité (Population FAS ayant  $\geq 3$  lignes de traitement) : parmi les 75 patients atteints de LF, le TRO a été de 93 % (70/75) [IC<sub>95%</sub> : 85 %– 98 %], avec un taux de RC de 77 % (58/75) [IC<sub>95%</sub> : 66 %- 86 %].

### **→ Autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses (analyse actualisée à 36 mois de suivi)**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Etant donné du caractère exploratoire de ces critères de jugements secondaires, seront décrits uniquement les résultats de la population FAS ( $\geq 3$  lignes de traitement antérieur) ayant un LF (n= 75 patients) :

- **Durée de réponse** : avec une durée de médiane de suivi de 34,9 mois [IC<sub>95%</sub> : 23,0 – 35,1 mois], les 70 patients jugés répondeurs au traitement avaient eu une durée médiane de réponse de 38,6 mois [IC<sub>95%</sub> : 22,7 mois - NA].
- **Survie sans progression (SSP)** : avec une durée médiane de suivi de 36,6 mois [IC<sub>95%</sub> : 25,2 – 37,1 mois], la médiane de la SSP a été de 40,2 mois [IC<sub>95%</sub> : 24,2 mois – NA].

- **Survie globale (SG)** : avec une durée médiane de suivi de 41,7 mois [IC<sub>95%</sub> : 37,7 – 43,8 mois], la médiane de la SG n'a pas été atteinte [IC<sub>95%</sub> : 40,2 mois – NA].

### 7.1.2 Comparaison indirecte à l'étude SCHOLAR-5

En l'absence de donnée clinique comparative disponible actuellement dans le développement clinique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude de phase II ZUMA-5 (durée de suivi de 36 mois) et une analyse rétrospective des données historiques groupées de patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur (étude SCHOLAR-5<sup>23</sup>).

#### Etude SCHOLAR-5

L'étude SCHOLAR-5 est une étude observationnelle rétrospective multicentrique regroupant 3 sources de données provenant de :

- Une cohorte observationnelle rétrospective (IQVIA) à partir de dossiers médicaux (Royaume-Uni, France, Espagne, Portugal et Etats-Unis) sur la période de 2014 à 2019.
- Une cohorte observationnelle du Vanderbilt University Medical Center's Synthetic Derivative (USA) sur une période de 2013 à 2019.
- L'étude clinique DELTA de phase II en ouvert, non comparative ayant évalué idelalisib chez 125 patients atteints de LF n'ayant pas répondu au rituximab associé à un agent alkylant ou qui avaient eu une rechute dans les 6 mois suivant l'administration de ces traitements.

Des critères d'inclusion et de non-inclusion comparables à ceux de ZUMA-5 ont été appliqués à SCHOLAR-5. Dans la nouvelle population d'analyse, 75 patients avaient reçu préalablement 3 lignes de traitement correspondant à la population (FAS ≥ 3L+). Parmi les patients inclus dans l'étude SCHOLAR-5, 82 patients avaient reçu précédemment 3 lignes de traitement (correspondant au libellé de la demande d'AMM).

#### Méthode et résultats de la comparaison indirecte

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant un score de propension. Les variables utilisées pour la construction du score ont été définies a priori sur avis d'expert. A noter que 2 de ces variables (score FLIPI et l'envahissement médullaire) n'ont finalement pas été utilisées, compte tenu de la trop forte proportion de données manquantes (>40%). Pour les données manquantes <40%, une imputation multiple a été réalisée.

Après construction du score de propension, une analyse a été effectuée en utilisant une pondération par la méthode du SMR (*standardized mortality ratio weighting*). Les critères de jugement d'intérêt ont été le taux de réponse objective, la survie globale et la survie sans progression. A noter que dans l'essai ZUMA-5, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été évalué par un comité de relecture indépendant, en utilisant les critères de Lugano. Pour l'étude SCHOLAR-5, il n'a pas été indiqué par qui ni selon quels critères la réponse objective a été évaluée.

Il convient cependant de noter les limites méthodologiques suivantes, concernant cette comparaison indirecte :

- la comparaison indirecte prévue a posteriori contrairement aux recommandations ICH-E10 ;
- la potentielle hétérogénéité de la mesure du critère de taux de réponse objective, ainsi que de la survie sans progression, dont les modalités n'ont pas été documentées pour l'étude SCHOLAR-5 ;

<sup>23</sup> Ghione, P. et al. Outcomes in later-lines of therapy for relapsed/refractory follicular lymphoma: Results from the international SCHOLAR-5 study. (2021)

- les covariables d’ajustement ont été identifiées par des experts cliniciens et non une revue systématique de la littérature ne permettant pas de garantir que tous les facteurs pronostiques et ou modifiants les effets des traitements aient été pris en compte ;
- parmi les covariables d’ajustement, 3 variables d’intérêt avec  $\leq 40\%$  de données manquantes imputées via des procédures d’imputation multiple ;
- l’impossibilité d’écarter l’absence de confusion résiduelle, compte tenu :
  - de la non-utilisation de facteurs pronostiques importants, pourtant définis a priori, mais finalement non retenus du fait de données manquantes trop importantes (FLIPI et envahissement médullaire) ;
  - de déséquilibres constatés entre les deux populations, malgré la pondération par score de propension, notamment selon la modalité d’analyse de certaines variables (population non-équilibrée quand la masse tumorale est en quantitatif, mais équilibrée lorsqu’analysée en qualitatif) ou sur certains facteurs pronostiques (score ECOG, double réfractaire) ;
- la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement discutable et un nombre non négligeable de patients du groupe ZUMA-5 ayant un score de propension à zéro.

**Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés.**

## 7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n’était prévue dans l’étude ZUMA-5 dont les données d’efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l’avis.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### Étude ZUMA-5

Les données de tolérance sont issues de l’étude ZUMA-5 au moment de l’analyse actualisée à 36 mois dans la population de patients atteints de LF ayant reçu l’acicabtagene ciloleucel (population tolérance, N=119). Parmi les 119 patients LF ayant reçu le acicabtagene ciloleucel, 73 avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur.

Au moment de l’analyse actualisée, parmi les 119 patients atteints de LF, 99 % ont eu un événement indésirable (EI) et 85 % ont eu un événement indésirable de grade  $\geq 3$ . Concernant les 73 patients (>3L+), 99% ont eu un événement indésirable et **88% ont eu un événement indésirable de grade  $\geq 3$ .**

Les EI les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de LF et pour ceux ayant reçu au moins 3 lignes de traitement ont été la fièvre (respectivement, 82 % et 79 %), l’hypotension (respectivement, 45 % et 47 %) et les céphalées (respectivement, 45 % et 44 %).

Au moins un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 88 % des patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement, les plus fréquents ont été des neutropénies (34 %), des diminutions du nombre de neutrophiles (27 %) et des anémies (22 %).

La proportion d’EI graves était respectivement de 48 % et 51 % pour les patients atteints de LF et pour ceux ayant reçu au moins 3 lignes de traitement.

Parmi les 119 patients ayant reçu le traitement, 92 (77%) patients ont présenté un syndrome de relargage des cytokines. Celui-ci a été de grade  $\geq 3$  dans 6% (N=7) des cas et de grade 5 dans 1% (N=1) des cas. Le délai médian (min – max) de survenue d’un premier signe de SRC a été de 4 jours (1 - 11

jours). Le délai médian (min – max) de résolution a été de 6 jours (1 - 27 jours) et 98,9% des patients (91/92 patients) ont eu une résolution de leurs symptômes.

Parmi les 119 patients atteints de LF, **28 patients (24 %) sont décédés au cours de l'étude**, 9 décès sont survenus en raison de la progression de la maladie. De plus, 5 patients sont décédés en raison d'un évènement indésirable :

- Syndrome de défaillance multiviscérale secondaire au syndrome de relargage de cytokine (jour 7) ;
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (jour 697). Le patient avait progressé une première fois et avait bénéficié d'un retraitement par axicabtagene ciloleucel puis progressé une seconde fois et traité par radiothérapie ;
- Pneumonie COVID-19 (jour 780) ;
- Sepsis (jour 1204) ;
- COVID-19 (jour 717).

Les autres patients étaient décédés en raison de tumeurs malignes secondaires, de COVID-19, d'infections, ou raison inconnue.

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Résumé des événements indésirables d'intérêt particulier (population de tolérance)

Patients LF	Analyse actualisée (36 mois)	
	Population tolérance (N=119) n (%)	Population tolérance ≥ 3L (N=73) n (%)
<b>Tout EI neurologique</b>	68 (57%)	41 (56%)
<b>Grades ≥ 3</b>	19 (16%)	11 (15%)
<b>Tout EI grave neurologique</b>	19 (16%)	13 (18%)
<b>Grades ≥ 3</b>	14 (12%)	9 (12%)
<b>Tout Syndrome de relargage cytokinique</b>	92 (77%)	57 (78%)
<b>Grades ≥ 3</b>	7 (6%)	5 (7%)
<b>Tout Syndrome de relargage cytokinique grave</b>	14 (12%)	8 (11%)
<b>Grades ≥ 3</b>	7 (6%)	5 (7%)
<b>Toute hypogammaglobulinémie</b>	24 (20%)	13 (18%)
<b>Grades ≥ 3</b>	1 (1%)	0 (0%)
<b>Toutes Cytopénies</b>	86 (72%)	55 (75%)
<b>Grades ≥ 3</b>	82 (69%)	51 (70%)
<b>Toutes Infections</b>	67 (56%)	43 (59%)
<b>Grades ≥ 3</b>	21 (18%)	12 (16%)

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

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

Des mesures additionnelles de pharmacovigilance et de réduction du risque ont été définies :

- 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'éducation pour les professionnels de santé afin de surveiller et de gérer les symptômes liés au syndrome de relargage des cytokines et aux EI neurologiques graves et de déclarer ces événements.
- Une carte d'alerte patient pour informer les patients du risque de CRS et événements neurologiques graves et le partage d'informations avec les professionnels de santé.
- Un guide de manipulation, administration et recommandations pour l'échantillonnage en cas de tumeurs malignes secondaires.

Le PGR prévoit également des études afin de suivre la tolérance, notamment à long terme, de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

- KT-EU-471-0117 : Etude de sécurité, non interventionnelle, post-autorisation (PASS), permettant une analyse supplémentaire des risques identifiés, et une évaluation plus approfondie des risques potentiels et informations manquantes.
- KT-EU-471-0116 : 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.
- Etudes ZUMA-1, ZUMA-5 et ZUMA-6.

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Un *Periodic safety update report* (PSUR) a été soumis aux autorités européennes, couvrant respectivement la période du 18 octobre 2021 au 17 avril 2022.

Au 17 avril 2022, l'exposition internationale cumulée post-commercialisation est estimée à 7 447 patients dont 2 170 patients en Europe.

Au cours de la période de référence couverte par le dernier PSUR, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence par rapport à ceux déjà identifiés et mentionnés dans le PGR comme risques importants identifiés ou potentiels.

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

[...]

#### **Description d'effets indésirables d'intérêt dans ZUMA-1 et ZUMA-5**

##### *Syndrome de relargage cytokinique*

Un CRS est survenu chez 93 % des patients de ZUMA-1 et 77 % des patients de ZUMA-5. Onze pour cent (11 %) des patients dans ZUMA-1 et 6 % des patients dans ZUMA-5 ont présenté un CRS de Grade  $\geq 3$  (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 2 jours (intervalle : 1 à 12 jours) pour les patients de ZUMA-1 et de 4 jours (intervalle : 1 à 11 jours) pour les patients de ZUMA-5, et la durée médiane était de 7,5 jours (intervalle : 2 à 29 jours, à l'exception d'une donnée aberrante de 58 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 6 jours (intervalle : 1 à 27 jours) pour les patients dans ZUMA-5. Quarante-huit pour cent (48 %) des patients de ZUMA-1 et 99 % des patients de ZUMA-5 ont eu une résolution de leur CRS.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au CRS incluait la fièvre (90 %), l'hypotension (42 %), l'hypoxie (23 %), les frissons (23 %), la tachycardie (17 %) et la tachycardie sinusale (17 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluait : fièvre (5 %), hypoxie (3 %), hypotension (1 %), atteinte rénale aiguë (1 %), fibrillation auriculaire (1 %), flutter auriculaire (1 %) et diminution de la fraction d'éjection (1 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

##### *Effets indésirables neurologiques*

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 66 % des patients de ZUMA-1 et 57 % des patients de ZUMA-5. Trente-et-un pour cent (31 %) des patients de ZUMA-1 et 16 % des patients de ZUMA-5 ont présenté des effets indésirables de Grade  $\geq 3$  (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Des toxicités neurologiques sont survenues dans les 7 premiers jours de la perfusion pour 93 % des patients de ZUMA-1 et 65 % des patients de ZUMA-5. Le délai médian de survenue était de 5 jours (intervalle : 1 à 17 jours) pour les patients de ZUMA-1 et de 7 jours (intervalle : 1 à 177 jours) pour les patients de ZUMA-5. La durée médiane était de 13 jours dans ZUMA-1 et de 14 jours dans ZUMA-5, et une résolution est survenue dans les 3 semaines pour 61 % et 60 % des patients respectivement, après la perfusion.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés aux effets indésirables neurologiques incluait : tremblements (30 %), encéphalopathie (28 %), état confusionnel (25 %), aphasie (15 %) et somnolence (12 %). Des effets indésirables neurologiques graves rapportés chez des patients à qui Yescarta a été administré incluait encéphalopathie (12 %), état confusionnel (5 %), aphasie (3 %), agitation (2 %), somnolence (2 %) et délire (1 %).

D'autres effets indésirables neurologiques ont été rapportés moins fréquemment dans les essais cliniques et incluait : dysphagie (5 %), myélite (0,2 %) et quadriplégie (0,2 %).

Un œdème de la moelle épinière et des ICANS ont été rapportés, dans le contexte d'une toxicité neurologique après la commercialisation.

Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

### *Neutropénie fébrile et infections*

Une neutropénie fébrile a été observée chez 16 % des patients après la perfusion de Yescarta. Des infections sont survenues chez 50 % des patients. Des infections de Grade  $\geq 3$  (sévères, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatales) sont survenues chez 22 % des patients. Des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales de Grade  $\geq 3$  sont survenues chez 15 %, 7 % et 5 % des patients, respectivement. Le principal site d'infection était l'appareil respiratoire. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

### *Cytopénies prolongées*

Des neutropénies, des anémies et des thrombopénies de Grade  $\geq 3$  sont survenues chez 60 %, 32 % et 29 % des patients, respectivement. Des neutropénies, thrombopénies et anémies prolongées (toujours présentes 30 jours après la perfusion ou une survenue après le jour 30) de Grade  $\geq 3$  sont survenues chez 26 %, 16 % et 8 % des patients, respectivement. Dans l'étude ZUMA-1, des neutropénies, thrombopénies et anémies de Grade  $\geq 3$  présentes après le jour 93 sont survenues chez 11 %, 7 % et 3 % des patients, respectivement. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

### *Hypogammaglobulinémie*

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 16 % des patients traités par Yescarta. En cumul, 36 (33 %) sur 108 patients de ZUMA-1 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse à 54 mois, et 32 (27 %) sur 119 patients de ZUMA-5 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse de suivi à 24 mois. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

### *Immunogénicité*

L'immunogénicité de Yescarta a été évaluée au moyen d'un dosage immuno-enzymatique (test ELISA) pour détecter les anticorps fixant le FMC63, l'anticorps d'origine du CAR anti-CD19. Trois sur 106 patients de ZUMA-1 ont eu un résultat préliminaire positif pour les anticorps anti-FMC63 détectés par test ELISA avant d'être traités par Yescarta. Dans l'étude ZUMA-5, 13 sur 116 patients ont eu un résultat préliminaire positif pour les anticorps dans le test ELISA avant d'être traités par Yescarta, et 2 patients qui étaient négatifs avant le traitement ont eu un résultat positif après le traitement. Les résultats d'un test cellulaire de confirmation ont démontré que tous les patients traités par Yescarta et ayant eu un résultat positif au test ELISA étaient négatifs aux anticorps selon le test de confirmation, avant, pendant et après le traitement. Aucun impact de ces anticorps sur l'efficacité ou la sécurité n'a été identifié. »

## **7.4 Données d'utilisation**

YESCARTA (axicabtagene ciloleucl) est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS<sup>24</sup>, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».

**Aucun rapport n'est encore disponible.**

<sup>24</sup> HAS. Décision d'accès précoce pour YESCARTA disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3333446/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucl-lymphome-folliculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333446/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucl-lymphome-folliculaire)

## 7.5 Résumé & discussion

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion a obtenu une extension de l'AMM le 21 juin 2022 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique ». Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS<sup>24</sup> dans l'indication de son AMM.

La demande d'inscription de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) repose une étude de phase II (ZUMA-5), ouverte, non comparative menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en rechute ou réfractaire de type LF (de grade 1 à 3a) ou lymphome de la zone marginale (LZM) (nodal ou extranodal).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ZUMA-5 et l'étude SCHOLAR-5.

### → Efficacité

Au total, 122 patients atteints de LF (population FAS) ont été inclus dans l'étude dont 119 patients ont reçu de l'axicabtagene ciloleucel (population de tolérance). Une sous-population, la population inférentielle a été utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires. Pour le critère de jugement principal, la population inférentielle a été définie comme patients traités par axicabtagene ciloleucel, respectant les critères d'inclusions de l'étude et ayant été suivis au moins 12 mois à partir de la date de la première évaluation de la réponse. Cette population inférentielle se composait de 79 patients atteints de LF sur les 122 patients atteints de LF inclus dans l'étude.

Chez les 122 patients atteints de LF de la population FAS, l'âge médian (min-max) a été de 60,0 ans (34-79 ans) et 60 % (73/122) des patients étaient des hommes. La majorité avait un LF de stade III ou IV (86 % (104/122)) et un LF réfractaire (67 % (82/122)). Cinquante-deux patients (43 %) avaient un score FLIPI de haut risque (c'est-à-dire un score FLIPI ≥ 3). Les patients avaient reçu une médiane (min-max) de 3 (1 – 10) lignes de traitement antérieures, 61 % (75/122) des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitements antérieures et 36 % (45/122) des patients avaient reçu 4 lignes de traitement antérieures ou plus.

**L'étude ZUMA-5 a inclus des patients atteints de LNHi, comprenant les LF ou les LZM.**

**Les résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont exprimés des résultats significativement positifs.**

Au cours de l'évaluation de l'AMM pour cette indication, l'EMA a noté un écart entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, 5 patients ont été exclus de l'analyse car leur diagnostic histologique de LF a été réfuté par le laboratoire central malgré une confirmation de diagnostic de LF locale. **Dans le cadre de cette évaluation, seuls les patients ayant un diagnostic établi localement de LF et non réfuté par le laboratoire central ont été pris en compte.**

Lors de l'analyse principale, une **réponse objective avait été observée chez 94% des patients de la population inférentielle** (74/79 patients) [IC<sub>95%</sub> : 86 % - 98 %]. Ce TRO de 94 % a suggéré un taux plus élevé que le taux de contrôle historique pré spécifié de 40 %. Parmi les 122 patients atteints de LF (population FAS), le TRO a été de 91 % (111/122), [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 95 %].

Les résultats obtenus dans la population inférentielle sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, et notamment dans la **population de l'AMM** (patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement), sont :

- **Taux de réponse complète évaluée par un CRI : 78 % [IC<sub>95%</sub> : 86 % - 87 %] (62/79 patients) ;**

- **Taux de réponse objective chez les patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de traitement et évaluée par un CRI** : 94 % [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 99 %] (50/53 patients) ;
- **Taux de réponse complète chez les patients  $\geq 3$  lignes de traitement et évaluée par un CRI** : 79 % [IC<sub>95%</sub> : 66 % - 89 %] (42/53 patients).

Les taux de réponse objectives et les taux de réponse complètes observés chez les 79 patients de la population inférentielle et chez les patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de traitement ont suggéré des taux plus élevés que les taux de contrôle préspecifiés de 40 % et 15 %, respectivement.

Des résultats similaires ont été observés dans la population FAS et lors de l'analyse actualisée à 36 mois de suivi.

D'autres critères de jugement secondaires ont été évalués mais en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats ont été considérés comme exploratoires. Les résultats de la population FAS ( $\geq 3$  lignes de traitement antérieur) ayant un LF de l'analyse actualisée à 36 mois de suivi sont :

- **Durée de réponse** : avec une durée de médiane de suivi de 34,9 mois [IC<sub>95%</sub> : 23,0 – 35,1 mois], les 70 patients jugés répondeurs au traitement avaient une durée médiane de réponse de 38,6 mois [IC<sub>95%</sub> : 22,7 mois - NA].
- **Survie sans progression (SSP)** : avec une durée médiane de suivi de 36,6 mois [IC<sub>95%</sub> : 25,2 – 37,1 mois], la médiane de la SSP a été de 40,2 mois [IC<sub>95%</sub> : 24,2 mois – NA].
- **Survie globale (SG)** : avec une durée médiane de suivi de 41,7 mois [IC<sub>95%</sub> : 37,7 – 43,8 mois], la médiane de la SG n'a pas été atteinte [IC<sub>95%</sub> : 40,2 mois – NA].

Une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude de phase II ZUMA-5 (durée de suivi de 36 mois) et une analyse rétrospective des données historiques groupées de patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur (étude SCHOLAR-5<sup>23</sup>). **Compte tenu des limites méthodologiques rencontrées, les résultats ne seront pas retenus, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

En termes de qualité de vie, aucune évaluation n'était prévue dans l'étude ZUMA-5.

## → Tolérance

Dans l'étude ZUMA-5, lors de l'analyse actualisée de 36 mois de suivi, 99 % des patients (118/119 patients) ont eu un événement indésirable (EI) et 85 % des patients (101/119 patients) ont eu un événement indésirable de grade  $\geq 3$  (population de tolérance). Concernant les 73 patients ( $>3L+$ ), 99% ont eu un événement indésirable et **88% ont eu un événement indésirable de grade  $\geq 3$ .**

**Vingt-huit patients (24 %) sont décédés au cours de l'étude**, 9 décès sont survenus en raison de la progression de la maladie.

Le profil de tolérance de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) est également marqué par des événements indésirables d'intérêt :

- Syndrome de relargage des cytokines : 77% des patients (92/119 patients) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines, dont 6% des cas (7 patients) de grade  $\geq 3$  et 1% des cas (1 patient) de grade 5 ;
- Événements neurologiques : 57% des patients (68/119 patient) ont présenté un EI neurologique, dont 16% (19 patients) de grades  $\geq 3$  ;
- Cytopénie : 72% des patients (86/119 patients) ont signalé des neutropénies, anémies et thrombopénies dont 69% étaient de grades  $\geq 3$  ;

- Infections : 56% des patients (67/119 patients) ont eu au moins un EI infectieux dont 18% étaient de grades  $\geq 3$ . Un seul patient a eu une infection de grade 4 et 3 patients ont eu une infection de grade 5.
- Hypogammaglobulinémies : 20% des patients (24/119 patients) ont eu une hypogammaglobulinémie dont 1% de grades  $\geq 3$  et aucun EI de grade 4 ou 5.

## → Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'extension d'indication reposent principalement sur les résultats d'une **étude pivot de phase 2 non comparative (ZUMA-5)**.

Les données de l'étude ZUMA-5 rapportent un **taux de réponse objective de 94%** [IC<sub>95%</sub> : 86 % - 98 %], avec un taux de réponse complète de 78% [IC<sub>95%</sub> : 86 % - 87 %], chez les 79 patients de la population inférentielle (patients ayant reçu axicabtagene ciloleucel et répondant aux critères d'éligibilité) à 12 mois de suivi. Des résultats similaires ont été observés lors de l'analyse actualisée à 36 mois ainsi que chez les patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de traitement.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le design non comparatif de l'étude ZUMA-5 et les limites méthodologiques de la comparaison indirecte fournie **ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;**
- la divergence entre le nombre de patients ayant eu une confirmation histologique de LF évalué au niveau central et l'évaluation locale, ayant entraîné l'élaboration d'une nouvelle analyse post-hoc ;
- les résultats d'efficacité dans la population de l'AMM, issus d'une analyse post-hoc des critères de jugements secondaires hiérarchisés d'un sous-groupe de patient de l'étude ZUMA-5;
- les patients inclus dans l'étude ZUMA-5 avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1). Par conséquent, l'extrapolation des résultats obtenus à des patients ayant un état général ECOG  $>1$  ne peut pas être assurée ;
- l'absence de données de qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grade  $\geq 3$  signalés chez 88 % des patients ayant reçu  $\geq 3$  lignes de traitement, et une tolérance inconnue à long terme ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues d'une étude de phase 2 non comparative, l'impact supplémentaire de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié. Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur l'organisation des soins.

## 7.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### → Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ZUMA-22	Etude de phase III évaluant axicabtagene ciloleucel par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (R-CHOP, BR ou R2) chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant reçu une ligne de traitement (uniquement les patients à haut risque) ou chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement.	Juin 2027

#### → Études en vie réelle

Registre DESCAR-T.

### 7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire</b>		
ZUMA-7	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant axicabtagene ciloleucel vs traitement standard, chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire	Gel de base pour l'analyse principale : 18/03/2021
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B à haut risque</b>		
ZUMA-12	Etude de phase 2 multicentrique évaluant axicabtagene ciloleucel en 1ère ligne de traitement chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B à haut risque	Gel de base pour l'analyse principale : 17/05/2021

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>4</sup>.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Actuellement, aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En **1<sup>ère</sup> ligne de traitement**, d'après les recommandations nationales<sup>5</sup> et internationales<sup>4,6</sup>, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>7</sup>. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>8</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de **2<sup>ème</sup> ligne** est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer

une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dépend du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles **à partir de la deuxième ligne sont** :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)<sup>9,10,11</sup>
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab<sup>3</sup>.

En **troisième ligne et plus**, un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>12</sup>.

**Lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées**, la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication, peut être proposée<sup>13</sup>.

### **Place de YESCARTA dans la stratégie thérapeutique :**

**YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute.**

**Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.**

**En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de 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  $\geq 3$  (85 % des patients de l'étude pivot ZUMA-5), 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.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, engageant le pronostic vital à court terme,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie non démontré),
- de l'absence d'élément permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie, considérant notamment l'hospitalisation systématique au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion et la nécessité pour les patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins considérant la nécessité :
  - d'habilitation des établissements selon des critères précis,
  - de coordination entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),

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

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

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

### 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un pourcentage de réponse objective de 94 % [IC<sub>95%</sub> : 84 % - 99 %] chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement (critère de jugement secondaire), dans une situation engageant le pronostic vital,

- de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe et de la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme,
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,

**la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée (ZUMA-22), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.**

### 9.3 Population cible

La population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.

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 4<sup>ème</sup> ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins trois lignes ou plus d'un traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Selon les derniers chiffres de Santé Publique France publiés en 2019, l'incidence a été estimée à 3 066 nouveaux cas de LF en France en 2018<sup>1</sup> :

- Le diagnostic de lymphome folliculaire est posé à un stade I-II (localisé) selon la classification Ann Arbor dans 10 à 15% des cas<sup>25</sup>. Aussi, entre 2 606 à 2 759 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
- Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, qui représentent entre 20% à 30% des cas<sup>26</sup>, ne relèvent que d'une surveillance régulière. Par conséquent, un traitement serait donc instauré chaque année chez 1 824 à 2 208 patients ;
- En France, 80% des patients rechutent après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et sont susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne (avis d'expert), dont environ 5 à 10% des patients (avis d'expert) seraient en rechute/réfractaires dans les 6 mois<sup>26</sup>. Par conséquent, un traitement de deuxième ligne serait instauré chez 1 459 à 1 766 patients ;
- Selon avis d'experts, environ 50% des patients recevraient une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit entre 730 patients et 883 patients ;
- Selon avis d'experts, parmi ces patients, environ 30% des patients recevraient une 4<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit environ entre 219 patients et 250 patients.

**Néanmoins, 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 pourrait être**

<sup>25</sup> Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516-22.

<sup>26</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID en date du 23 septembre 2020

**plus faible que 219 patients, sans qu'il n'y ait de donnée permettant de le quantifier avec précision.**

Par ailleurs, une étude a été réalisée sur la base de données du SNDS (étude EPICART) afin de décrire les lignes de traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire entre 2015 et 2020. L'étude a identifié 129 et 131 patients ayant débuté un traitement en 4<sup>ème</sup> ligne du LF en 2018 et 2019.

**La population cible de YESCARTA dans cette indication est estimée au maximum à 219 nouveaux patients par an.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers.

### → Demandes de données

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

- à être destinataire des résultats de l'étude de phase III randomisée,
- la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur l'ensemble des malades de ZUMA-5,
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le lymphome folliculaire, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T.

La Commission réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

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

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,

- la persistance du CART,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient,
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,
- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...).

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

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

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

### → **Autres demandes**

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

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 4 août 2022. Date d'examen : 7 décembre 2022. Date d'adoption : 14 décembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 18 janvier 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>YESCARTA 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion</b> – 1 poche EVA : éthylène vinyl acétate copolymère suremballée/surpochée de 68 ml avec matériel de perfusion (CIP : 34009 550 574 1 3)
<b>Demandeur</b>	GILEAD SCIENCES
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 août 2018 Extension d'indication (objet de la demande) : 21 juin 2022
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Médicament orphelin (8 octobre 2015), 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. Médicament inscrit sur la liste en sus.
<b>Code ATC</b>	L01XX70

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire