

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

axicabtagene ciloleucel

**YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸
cellules,**

dispersion cellulaire pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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

Au regard des nouvelles données disponibles (nombreuses limites de la comparaison indirecte issue des données du registre DESCAR-T), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut pas être établie de façon robuste. Selon avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

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

	<p>En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec ces délais.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données actualisées de l'étude ZUMA-1, après un suivi médian de 63,1 mois, qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (58% des patients de la population mITT, dont 30% toujours en réponse complète au moment de l'analyse à 60 mois), et de survie globale (médiane de survie globale de 25,8 mois dans la population mITT ; probabilité de survie à 5 ans estimée à 42,6%), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital, et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission, – de la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel) qui reste difficile à déterminer compte tenu des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte fournie, – du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme, – du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) issues du registre français DESCAR-T (27 centres activés, 756 patients traités, suivi médian de 15 mois depuis l'éligibilité), qui sont cohérentes avec les données cliniques (ZUMA-1), – et des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> • la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste, • le maintien de l'efficacité clinique à long terme, notamment sur l'obtention de guérison pour les patients en rémission durable, • et l'absence de données de tolérance à long terme, <p>la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules (axicabtagene ciloleucel), dispersion pour perfusion apporte toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.</p>
Population cible	La population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est estimée à environ 850 patients par an, dans un contexte où 510 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T.
Demande de données	La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS.

Recommandations particulières

L'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayée par les associations de patients et d'utilisateurs.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Qualité de vie	16
3.4 Profil de tolérance	17
3.5 Données du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence	19
3.6 Données d'utilisation	28
3.7 Modification du parcours de soins	32
3.8 Programme d'études	32
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	35
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	35
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	36
5.3 Service Médical Rendu	36
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	38
5.6 Demande de données	38
5.7 Autres recommandations de la Commission	39

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Septembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la Commission de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion
Précisions	<p>Il s'agit d'une réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 24 mars 2021.</p> <p>Pour rappel, dans son avis d'inscription, du 5 décembre 2018¹, la Commission a octroyé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM, et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.</p> <p>Dans son avis du 24 mars 2021², la Commission a conclu que le SMR de la spécialité restait important, et en termes d'ASMR, ses précédentes conclusions n'étaient pas susceptibles d'être modifiées et qu'en l'état actuel des données, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apportait toujours une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.</p> <p>En termes de place dans la stratégie thérapeutique, la Commission avait conclu que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) restait un traitement de 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles ; et qu'au regard des données disponibles (nombreuses limites des comparaisons indirectes fournies et immaturité des données en vie réelle), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIAH (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne pouvait être établie de façon robuste.</p> <p>Malgré sa demande initiale, la Commission considère que les données en vie réelle recueillies sont encore insuffisantes pour lever les incertitudes. La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que ces incertitudes trouvent des réponses et sera attentive à l'exhaustivité des données lors de la prochaine réévaluation.</p> <p>La Commission avait souhaité réévaluer YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans.</p>
DCI (code ATC)	axicabtagene ciloleucel (L01XL03)
Présentations concernées	YESCARTA, 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion – 1 poche en éthylène-acétate de vinyle de 69 mL (CIP : 34009 550 574 13)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GILEAD SCIENCES

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2018 relatif à YESCARTA

² HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 relatif à YESCARTA [Haute Autorité de Santé - YESCARTA \(axicabtagene ciloleucel\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/2021-03-24-yescarta)

<p>Indication concernée par l'évaluation</p>	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) 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 ».</p>
<p>AMM</p>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2018</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 22 avril 2021 : la section 4.4 du RCP a été mise à jour pour apporter des modifications au niveau des tableaux de recommandation de prise en charge des SRC et effets neurologiques. – 22 avril 2021 : la section 5.1 du RCP a été mise à jour pour ajouter les données sur la survie globale provenant de l'analyse à 36 et 48 mois des cohortes 1 et 2 de l'étude ZUMA-1. – 20 janvier 2022 : plusieurs sections du RCP ont été mises à jour pour ajouter l'utilisation d'alternatives appropriées en cas de pénurie de tocilizumab. – 21 juin 2022 : les sections 4.1, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP ont été mises à jour suite à l'extension d'indication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique. – 21 juin 2022 : la section 5.1 du RCP a été mise à jour pour intégrer la survie globale à 5 ans de ZUMA-1. – 18 août 2022 : la section 4.8 du RCP a été mise à jour pour l'ajout de l'effet indésirable « crise d'épilepsie » à la suite de la revue du PSUR par le PRAC. – 14 octobre 2022 : les sections 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2, 6.1, 6.3, 6.4, et 6.6 du RCP ont été mises à jour suite à l'extension d'indication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. <p>Engagements dans le cadre de l'AMM : Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et/ou la sécurité à long terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) basée sur un registre (EBMT) afin d'évaluer le profil de sécurité, y compris à long terme, chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (Rapports de sécurité annuels, rapports intermédiaires à 5 ans, rapport final en décembre 2038).
<p>Conditions et statuts</p>	<p>Conditions de prescription et de délivrance :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – 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 (axicabtagene ciloleucel) doit être administré dans un établissement de santé qualifié. <p>Statuts particuliers :</p> <p>Médicament orphelin :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – LDGCB : 16 décembre 2014 – LMPGCB : 9 octobre 2015 <p>Médicament de thérapie innovante (MTI)</p> <p>Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez les patients adultes atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement (début : 17/07/2018 - fin : 31/12/2018)</p> <p>Une demande d'accès précoce a été octroyée dans le lymphome folliculaire, le lymphome de haut grade à cellules B et chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B dans une ligne antérieure à celle de la présente réévaluation.</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion. La dose cible est de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg) avec un maximum de 2×10^8 cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un agent antinéoplasique.</p> <p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un CAR-T anti-CD19.</p>
Mécanisme d'action	<p>Il s'agit de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T à l'antigène chimérique anti-CD19 (lymphocytes T CAR-positifs).</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dispose d'une AMM aux États-Unis depuis le 18 octobre 2017 avec un libellé plus large que celui de l'AMM européenne (non restreint au LDGCB et au LMPGCB) : « YESCARTA is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. Limitation of Use: YESCARTA is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma ».</p> <p>En Europe, il existe une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, et en Italie.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est également indiquée dans le lymphome folliculaire, le lymphome de haut grade à cellules B et le LDGCB en 2^{ème} ligne (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 6 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas)³, entraînant une baisse globale de l'immunité. On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique.

Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60% des LNH³.

Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Les lymphomes diffus à grande cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%) et représentent entre 30 et 40% des LNH (tous types confondus)³. Ce sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire (LF) de type B qui représente environ 80% des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (LFT). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est, de ce fait, assimilé.

Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)

Les lymphomes médiastinaux primitifs à grande cellules B (LMPGCB) peuvent être définis comme une entité clinique survenant dans le médiastin antérieur à partir des cellules B de la zone médullaire thymique (avec ou sans autres localisations) et histologiquement similaire au LDGCB. Il s'agit d'une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B et 6% des LDGCB⁴) qui a été reconnue comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du LDGCB dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immunohistochimique.

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

Ce type de lymphome agressif est caractérisé par un envahissement du tissu lymphoïde et/ou d'organes non lymphoïdes d'installation rapide (en quelques semaines) possiblement responsable de compressions ou de dysfonction d'organes et/ou à l'origine de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, altération de l'état général avec perte de poids et asthénie). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement, son pronostic est rapidement défavorable. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Les LDGCB sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des difficultés diagnostiques posées par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

³ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

⁴ EMA. YESCARTA: EPAR – Public assessment report. 22 juin 2018.

2.1.1 Épidémiologie

Selon les estimations de 2018, 5 071 nouveaux cas⁵ de LDGCB sont diagnostiqués chaque année en France, dont 55% survenant chez l'homme. La prévalence est estimée à 4,3 patients pour 10 000 personnes⁶.

L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus, au moment de leur diagnostic. La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois)⁷ et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

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

D'après les recommandations de l'ESMO 2015 (*European Society for Medical Oncology*) et du NCCN 2023 (*National Comprehensive Cancer Network*)^{9,10}, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB et du LMPGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

→ **En 1ère ligne** : le traitement de choix repose sur l'association d'un anticorps anti-CD20 à des molécules de chimiothérapies comme le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone), ou le protocole R-ACVBP (rituximab, adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone). Ces immunochimiothérapies sont administrées sous forme de cures répétées et permettant d'obtenir une guérison de plus de la moitié des patients¹¹.

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

Chez les patients éligibles à une ACSH : si une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base

⁵ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁶ EMA, Orphan Maintenance Assessment Report, en date du 20/12/2022 (référence : EMA/OD/0000094879).

⁷ A. Klink, C. Nabhan, et Ch. Lee, « Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large BCell Lymphoma Treated in the United States. J Clin Pathways. 2020;6:44-53. 4 », HMP Global Learning Network, 18 février 2020.

⁸ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », Blood 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

⁹ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 : 116-25

¹⁰ NCCN Guidelines Version 4.2023. B-Cell Lymphomas

¹¹ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP¹¹, R-ICE¹¹ ou R-GDP¹²), suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)¹³ et d'une ACSH.

Chez les patients non éligibles à une ACSH : l'administration de tafasitamab (MINJUVI) en association avec le lénalidomide, puis en monothérapie, constitue une alternative thérapeutique¹⁴. Le polatuzumab (POLIVY) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, son service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission¹⁵ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et n'est donc pas disponible actuellement en France dans cette indication.

Chez les patients en rechute dans les 12 mois après la fin de la première ligne ou chez les patients réfractaires d'emblée, un traitement à base de cellules CAR-T peut constituer une option thérapeutique en 2^{ème} ligne :

- la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) qui est disponible dans le cadre d'un accès précoce post AMM et qui a reçu un avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires », lors de son évaluation en date du 15 février 2023¹⁶ par la Commission, qui lui a octroyé un SMR important et une ASMR III. Cette indication en 2^{ème} ligne est strictement différente de celle évaluée dans le présent avis.
 - la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)¹⁷ est actuellement disponible en France en accès précoce pré-AMM en 2^{ème} ligne chez les patients atteints d'un LDGCB ou d'un LMPGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH.
- ➔ **En 3^{ème} ligne**, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rat-trapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH) :

Chez les patients éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T, notamment ceux ayant une espérance de vie compatible avec les délais de mise en route du traitement (entre l'aphérèse et l'injection¹⁸) : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) sont actuellement recommandés. Dans ses précédents avis de réévaluation^{2,19}, la Commission a considéré que ces deux médicaments apportaient une réponse complémentaire et que le choix de l'un par rapport à l'autre

¹² R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

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

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 15 février 2023 relatif à YESCARTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419176/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-lgcb-et-lymphome-de-haut-grade-a-cellules-b-lhgcb

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BREYANZI du 31 août 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi_ap92_decision_et_avis_ct.pdf

¹⁸ D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 relatif à KYMRIAH. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - KYMRIAH \(tisagenlecleucel\) - LDGCB \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419176/fr/kymriah-tisagenlecleucel-lgcb)

devait être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

Chez les patients non éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T :

- la spécialité MINJUVI (tafasitamab)¹⁴, en association avec le lénalidomide, puis en monothérapie, constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus.
- EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) et COLUMVI (glofitamab) sont disponibles dans le cadre d'un accès précoce en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Dans les autres cas, les options thérapeutiques sont limitées et constituent une prise en charge palliative avec notamment l'administration de protocoles d'immunochimiothérapie.

Il est à noter que la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel), COLUMVI (glofitamab), ZYNLONTA (loncastuximab) et TEPKINLY (epcoritamab) ont une AMM européenne en 3ème ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans l'indication de l'AMM correspondant au périmètre du remboursement.

Les comparateurs cliniquement pertinents de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 3ème ligne et plus dans le traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). A partir de ces lignes de traitement, la stratégie thérapeutique n'est pas standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques (cf. paragraphe 02 du présent avis). Par conséquent, il n'est pas possible de segmenter les différentes situations cliniques pour décrire les comparateurs cliniquement pertinents.

→ Traitements médicamenteux

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

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
PIXUVRI (pixantrone) Servier	Non	Pixuvri est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire [...].	09/11/2016 (réévaluation)	Faible	ASMR V dans la prise en charge.
KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Oui	Traitement des patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	24/03/2021 (réévaluation)	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du LDGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.

La spécialité COLUMVI (glofitamab) est disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM dans l'indication suivante : « uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T »²⁰. Il est à noter que cette spécialité a une AMM conditionnelle dans une indication plus large que celle de l'accès précoce : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ».

EPCORITAMAB ABBVIE (epcoritamab) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante « uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, **inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T** »²¹. Il est à noter que ce médicament a une AMM conditionnelle dans une indication plus large que celle de l'accès précoce : « TEPKINLY en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique ».

La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) a une AMM européenne en 3ème ligne dans « le traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) [...], en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs ». Toutefois, à ce jour, cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis.

La spécialité ZYNLONTA (loncastuximab) a une AMM conditionnelle européenne dans l'indication suivante : « en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et de lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique »²². Toutefois, à ce jour, cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis.

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 12 juillet 2023 pour COLUMVI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/columvi_ap2_decision_et_avisct_ap230.pdf

²¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 12 juillet 2023 pour EPCORITAMAB ABBVIE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/epcoritamab_ap1_decision_et_avisct_ap218.pdf

²² ynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf (europa.eu)

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

La spécialité POLIVY (polatuzumab) a obtenu une AMM en janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un **SMR insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des données disponibles²³. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

La spécialité MINJUVI (tafasitamab) a obtenu une AMM conditionnelle en août 2021 en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un **SMR insuffisant**²⁴ dans « le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus **chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCARTA** ». MINJUVI (tafasitamab) n'est donc pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

Si une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas, le pronostic est réservé lors de rechutes multiples et péjoratif en cas de maladie réfractaire et chez les patients non éligibles à la greffe. De ce fait, en 3ème ligne et plus, et au regard des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance des CAR-T, de la complexité du processus de fabrication et d'administration et de l'émergence des nouvelles thérapies récemment disponibles (cf chapitre 2.2), **le besoin médical dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) est considéré comme partiellement couvert.**

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, **lors de la réévaluation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), les données prises en compte par la Commission dans l'avis du 24 mars 2021² et rappelées dans le présent avis ont concerné :**

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

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

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

- Les résultats actualisés de l'étude pivot ZUMA-1 issus du cut-off du 11 août 2021, avec suivi médian de 63,1 mois. Ces données sont issues d'une publication²⁵, **aucun rapport d'étude clinique (CSR) n'a été fourni par le laboratoire.**
- Des données d'une comparaison indirecte de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) versus KYMRIA (tisagenlecleucel) issues des données du registre DESCAR-T
- Des données d'utilisation issues :
 - du registre DESCAR-T dont l'objectif est de collecter de manière rétrospective et prospective les données de tous les patients atteints d'une hémopathie maligne en France et éligibles à un traitement par cellules CAR T.
 - des données actualisées du registre européen EBMT (European Bone Marrow Transplant) dont l'objectif est de collecter des données de tolérance à 15 ans chez les patients atteints d'un lymphome B et ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) après sa commercialisation,
 - des données structurelles issues de l'étude IMPA-CT dont l'objectif était d'évaluer l'impact organisationnel de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la prise en charge du lymphome en France.
 - du logiciel Kite Konnect™ sur l'utilisation et la fabrication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en France sur l'année 2022.

²⁵ Neelapu SS et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2023 May 11;141(19):2307-2315.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ZUMA-1

La méthode et les résultats de l'étude ZUMA-1, précédemment évalués par la Commission, sont rappelés de façon succincte. **Pour plus d'informations sur l'évaluation initiale, se reporter à l'avis de décembre 2018¹ et de la réévaluation de mars 2021².**

Objectif et schéma de l'étude

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

Résultats

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

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

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

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

→ Actualisation des données :

Dans le cadre de cette réévaluation, les données présentées à l'appui de cette demande reposent sur les résultats d'une nouvelle analyse supplémentaire (extraction de la base de données au 11 août 2021) avec un suivi médian de 63,1 mois. Pour rappel, **ces données sont issues d'une publication, aucun CSR n'a été fourni par le laboratoire**²⁶.

Critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale (selon l'investigateur – population mITT)

A la date du gel des données au 11 août 2021, après un suivi médian (min-max) de 63,1 mois (58,9 – 68,4 mois), le taux de réponse objective (ORR) dans la population ITTm (N = 101) a été de 83% (n = 84/101 patients, IC95% [74 ; 90]), dont 58% (n = 59) de réponses complètes.

A noter que parmi les patients traités ayant des échantillons évaluables (n=97), le pic médian de cellules CAR-T a été de 65,76 cellules/ μ L chez les patients dont la réponse se poursuivait au 60ème mois, et de 35,27 cellules/ μ L chez ceux qui ont rechuté, et de 12,08 cellules/ μ L chez ceux qui n'ont pas eu de réponse.

Critères de jugement secondaires (population mITT) :

Durée de réponse

A la date du gel des données au 11 août 2021, la durée médiane de réponse au traitement a été :

- de 11,1 mois (IC95% [4,2 ; 51,3]) chez les 84 patients jugés répondeurs au traitement par l'investigateur. Au total, 31% (n = 31/101) des patients étaient encore répondeurs au traitement au moment de l'analyse à 60 mois.
- de 62,2 mois (IC95% [12,9 ; NE]) chez les 59 patients ayant obtenu une réponse complète (RC) d'après l'investigateur. Au total, 30% (n = 30/101) des patients étaient encore en réponse complète au moment de l'analyse à 60 mois.

Survie sans progression (SSP)

A la date du gel des données au 11 août 2021, la médiane de survie sans progression a été de 5,9 mois (IC95% [3,3-15,0]), et le taux de survie sans progression (SSP) estimé à 5 ans a été de 31,8% (IC95% [22,9 ; 41,1]).

Survie globale (SG)

A la date du gel des données du 11 août 2021, après un suivi médian de 63,1 mois, dans la population ITTm (n = 101), la médiane de la survie globale (SG), toutes cohortes (1 et 2) confondues, a été de 25,8 mois (IC95% [12,8 ; NE]) et le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 42,6% (IC95% [32,8 ; 51,9]).

3.3 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible.

Pour rappel, seules des données préliminaires issues de la cohorte 3 évaluées selon le questionnaire d'utilité générique EQ-5D-5L (critères de jugement secondaires, exploratoires) sont disponibles. L'objectif de cette cohorte était d'étudier l'impact d'un traitement préventif par tocilizumab et lévétiracetam

²⁶ Neelapu et al. 2023. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1)

sur la survenue d'événements indésirables, notamment SRC et événements neurologiques. Ces données ont déjà été analysés par la Commission en 2018¹ mais non prises en compte.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues de l'étude ZUMA-1

Rappel des données déjà évaluées par la Commission

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

Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été de 56 % des patients (n = 60). Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des encéphalopathies (19 %), des infection pulmonaire (7%), la fièvre (7 %), des neutropénies fébriles (6 %), des pneumonies (6%), et un état confusionnel (5 %).

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

- 100 patients (93 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines dont 11 % étaient de grade 3 ou plus. Le délai médian avant la survenue de cet EI a été de 7 jours et la durée médiane du SRC a été de 7 jours. Au total 19 % des patients (n = 21) ont reçu du tocilizumab pour leur SRC et 9 patients (8 %) ont reçu des corticoïdes.
- 72 patients (67 %) patients ont présenté un EI neurologique, considéré comme sévère dans 30 % des cas (n = 32), principalement des encéphalopathies (37 %), des tremblements (31 %), un état confusionnel (27 %). Au total 37 % des patients (n = 40) ont reçu du tocilizumab pour un événement neurologique et 20 patients (19 %) ont reçu des corticoïdes. La durée médiane d'apparition des événements neurologiques était 5 jours et la durée médiane de résolution était de 13 jours.
- 98 patients (91 %) ont présenté des troubles hématologiques dont la majorité étaient prolongés (≥ 30 jours). Une thrombopénie a été observée chez 67 patients (62 %), dont 40 % étaient grade 3, une neutropénie a été observée chez 93 patients (86 %) dont 80 % étaient de grade 3 ou plus et une anémie a été observée chez 73 patients (68 %) dont 45 % étaient de grade 3 ou plus,
- 45 patients (42 %) ont eu au moins un EI infectieux dont 30 patients (28 %) de grade ≥ 3 .
- 17 patients (16 %) ont présenté au moins une hypogammaglobulinémie, toutes de grade 1 ou 2.

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

- Concernant les SRC, ils ont concerné 38 patients (93 %) dont 1 était de grade 3 ou plus. Le délai médian d'apparition du SRC était de 2 jours (min-max : 1 -8) et le délai de résolution était de 6,5 jours (min-max : 2-16).
- Concernant les événements neurologiques, ils ont concerné 25 patients (61 %) dont 7 (17 %) étaient de grade 3 (aucun EI de grade > 3). Le délai médian d'apparition était de 6 jours (min-max : 1-93) et le délai de résolution était de 8 jours (min-max : 1-144).

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

→ Actualisation des données de tolérance issues de l'étude ZUMA-1 (population mITT, n=101 patients)

Les données de tolérance issues de l'analyse à 60 mois (date d'analyse du 11 août 2021), de l'étude ZUMA-1, portent sur les patients des cohortes 1 et 2 ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (population mITT, n=101 patients).

Le SRC est survenu chez 94 patients (93 %), avec des cas de grade ≥ 3 chez 11 patients (11 %).

Des événements neurologiques sont survenus chez 65 patients (64 %), avec des événements de grade ≥ 3 chez 30 patients (30 %).

Pour la prise en charge du SRC et/ou des événements neurologiques, 43 % des patients ont reçu du tocilizumab et 26 % ont reçu des corticostéroïdes.

Aucune tumeur maligne secondaire liée à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'a été signalée jusqu'à présent dans le cadre de l'étude.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été signalé chez les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (n=101), et aucun nouvel EI grave lié à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'a été signalé après l'analyse à 2 ans.

Parmi tous les patients traités (n=101 patients), 59 (58 %) sont décédés, principalement en raison d'une progression de la maladie (n=45), et la plupart des décès sont survenus au cours de la première année suivant la perfusion du CAR-T (n=40). Au total, 4 patients de l'étude sont décédés en raison d'un EI (dont 2 considérés comme liés au traitement), et aucun décès dû à un EI n'a été signalé après l'arrêt des données de l'analyse à 2 ans.

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

Le résumé des risques du PGR de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) version 8 en date du 14 octobre 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous. Par rapport au dernier PGR figurant dans la dernière réévaluation, plusieurs risques importants potentiels ont été implémentés, à savoir : rechute de la maladie avec CD19 négatif, persistance du CAR-T chez les patients en rechute, défaut de production d'un CAR-T viable.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> Evènement neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux Syndrome de relargage des cytokines Cytopénies incluant des anémies aplasiques Infections Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs malignes secondaires Immunogénicité Formation d'un Rétrovirus compétent pour la réplication (RCR) Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) Transmission d'agents infectieux par le produit

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

Selon les données du dernier PSUR (PSUR 9 couvrant la période du 18 avril 2022 au 17 octobre 2022), l'exposition à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en post-commercialisation est estimée à environ 9 230 patients (dont 5 242 aux Etats-Unis). Aucun nouveau signal n'a été identifié, sur la base des données évaluées dans le dernier PSUR.

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

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

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

La Commission avait également demandé que le contenu des poches soit relevé (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T anti-CD19 notamment).

Afin de répondre à cette demande, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse réalisée à la date du 9 septembre 2022. A cette date, parmi les 28 centres qualifiés²⁷ pour l'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 27 centres avaient reporté des informations sur les patients dans le registre à la date de l'analyse, représentant 16 centres de plus qu'à la précédente analyse du 1er septembre 2020.

²⁷ A noter qu'un centre (Institut d'Hématologie de Basse Normandie à Caen), qualifié récemment, en juillet 2022, n'avait pas encore inclus de patient à la date de l'analyse.

Concernant les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 209 patients ont été rapportés dans le registre DESCAR-T avec une perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en 2021 et 192 patients en 2022 (jusqu'à la date d'exportation) contre respectivement 238 et 212 rapportés par le laboratoire (Kite Konnect TM) représentant 87,8 % et 90,5 % pour cet ensemble de patients.

3.5.1 Méthode

La méthodologie a été détaillée lors de la précédente réévaluation par la Commission de la transparence du 24/03/2021².

Pour rappel, l'objectif principal de cette étude de cohorte est d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR-T et inclus dans le registre. Aucun test statistique comparant les différents CAR-T n'a été effectué.

Pour rappel, les populations d'analyse étaient les suivantes :

- **Population éligible** : ensemble des patients définis comme éligibles aux CAR-T par décision de RCP d'un centre pratiquant l'administration de CAR-T et confirmé à l'occasion d'une visite auprès d'un médecin hématologue d'un de ces centres.
- **Population incluse** : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR-T fourni dans le cadre de l'étude).
- **Population non traitée** : patients de la population incluse n'ayant pas eu de leucaphérèse ou ayant eu une leucaphérèse mais non traités par CAR-T.
- **Population traitée** : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR-T.
- **Population incluse modifiée** : la population incluse modifiée réunit la population traitée et la population non traitée et excluant la population en cours de procédure.

3.5.2 Résultats

3.5.2.1 Rappel des données déjà examinées par la Commission (avis du 24 mars 2021)

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

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

Effectif, suivi et exposition au traitement

Au total 197 patients ont été inclus (traitement par YESCARTA évoqué en RCP, éligibilité validée par un hématologue et non inclusion dans une étude clinique) dont 186 (94,4 %) ont eu une leucaphérèse et 138 (70,0 %) ont été effectivement traités. Parmi les 197 patients inclus, le taux d'échec

(pourcentage de patients qui n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas) était au minimum de 9,6 % (n = 19). Les raisons principales étaient le décès (n = 6), la progression (n = 6) et l'échec de production ou de livraison (n = 3). Parmi les 138 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 74 (53,6 %) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T parmi lesquels 21 (28,4 %) ont une maladie contrôlée suite au traitement d'attente. Le délai médian entre la commande et la réception du traitement sur site était de 45 jours.

Efficacité

A la date d'extraction des données (1er septembre 2020), avec un suivi médian depuis l'éligibilité de 3,3 mois, parmi les 197 patients éligibles à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 37 patients (18,8 %) étaient décédés. La SG médiane était estimée à 14,3 mois (IC95% [9,0 ; 16,9]). Concernant les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité, le taux de réponse globale à 3 mois était de 41,1 % (30/73 évaluable), la durée médiane de réponse chez ces 30 patients était de 2,4 mois (IC95% [2,0 ; NE]) et la survie sans progression médiane était de 3,2 mois (IC95% [3,0 ; 5,8]). Les données concernant la composition des poches et la persistance des cellules CAR-T ne sont pas disponibles. [...]

Tolérance

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

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

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

Concernant les syndromes de relargage des cytokines (SRC), parmi les 84 patients concernés (84,8 %), l'événement a été considéré comme sévère pour 12 patients (14,3 %). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 4 jours, et celui de résolution était de 7 jours. Concernant les neurotoxicités, parmi les 34 patients concernés (34,3%), dont 10 (29,4 %) ont été considéré comme sévère. Le temps médian d'apparition des symptômes était de 6,5 jours et celui de résolution était de 7,5 jours.

[...] La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des données du registre DESCAR-T, des résultats de l'étude PASS, et de toute nouvelle donnée disponible, qui devront lui être soumis annuellement. Elle réévaluera YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la base de ces données dans un délai maximal de 2 ans à compter de la date du présent avis. La Commission précise qu'elle sera attentive à l'exhaustivité des données, notamment sur les délais de traitement, les traitements d'attente utilisés, l'identification de facteurs prédictifs de réponse et d'échec au traitement, le devenir des patients et la persistance du CAR. Enfin, la Commission rappelle son souhait d'obtenir des données concernant la composition exacte des poches, qui soulèvent toujours de nombreuses questions de recherches et de stratégie thérapeutique, et que celle-ci soient collectées en pratique courante. »

3.5.2.2 Actualisation des données issues du registre DESCAR-T

Effectifs, suivi et exposition au traitement

A la date de l'analyse (9 septembre 2022), le traitement par un CAR-T a été évoqué en RCP chez 901 patients, parmi lesquels 867 patients ont été inclus.

Parmi les 867 patients inclus :

- 756 ont été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (patients traités),
- 78 n'ont pas été traités (9 sans commande de CAR-T et 69 avec commande mais non perfusés),
- 33 étaient en cours de procédure.

Au total, parmi les 867 patients inclus, 756 patients (87%) étaient traités (CAR-T commandé, reçu et administré). Parmi les 111 patients non traités, 78 patients (9% des patients inclus) n'ont pas reçu le traitement et ne le recevront pas. Les motifs principaux étaient la survenue d'une progression (n=32) ou d'un décès (n=27). Les 33 patients non-traités restant étaient encore en attente de leur traitement lors du gel de base.

A la date du 9 septembre 2022, pour la population incluse modifiée, la durée médiane (min-max) de suivi depuis la 1^{ère} éligibilité a été de 15,3 mois (NA - NA)]. Chez les patients traités, la durée médiane de suivi depuis l'éligibilité a été de 15,5 mois (1,1 – 41,3 mois) et la durée médiane de suivi depuis la 1^{ère} perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été de 12,5 mois (0 – 39,2 mois).

Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) inclus dans le registre DESCAR-T sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients – Rapport DESCAR-T

	Patients traités (N = 756)	Patients non traités (N = 78)	Population incluse (N = 834)
Age, ans			
Médiane	61,0	66,0	61,0
Min, Max	18, 80	26, 78	18, 80
Catégorie d'âge, n (%)			
≥ 65 ans	291 (38,5)	44 (56,4)	335 (40,2)
Sexe, n (%)			
Homme	450 (59,5)	47 (60,3)	497 (59,6)
Type de maladie, n (%)			
LDGCB	528 (69,8)	51 (66,2)	579 (69,5)
LFT	105 (13,9)	9 (11,7)	114 (13,7)
Autres	45 (6,0)	6 (7,8)	51 (6,1)
LHGCB	42 (5,6)	3 (3,9)	45 (5,4)
LMPGCB	36 (4,8)	8 (10,4)	44 (5,3)
Données manquantes	0	1	1
Statut de performance ECOG, n (%)			
0-1	647 (91,0)	47 (66,2)	694 (88,7)

≥ 2	64 (9,0)	24 (33,8)	88 (11,3)
Données manquantes	45	7	52

Index pronostique international adapté à l'âge (aalPI), n (%)

0	57 (8,6)	1 (1,7)	58 (8,0)
1	235 (35,6)	8 (13,3)	243 (33,7)
2	334 (50,5)	35 (58,3)	369 (51,2)
3	35 (5,3)	16 (26,7)	51 (7,1)
Données manquantes	95	18	113

LDH > LSN, n (%)

Oui	485 (65,2)	58 (80,6)	543 (66,5)
Non	259 (34,8)	14 (19,4)	273 (33,5)
Données manquantes	12	6	18

Nombre de traitements antérieurs

Médiane	2,0	3,0	2,0
Min, max	1, 9	1, 8	1, 9

Autogreffe antérieure, n (%)

Oui	145 (19,2)	7 (9,0)	152 (18,2)
-----	------------	---------	------------

Traitement d'attente, n (%)

Oui	629 (83,2)	52 (66,7)	681 (81,7)
-----	------------	-----------	------------

Etat de la maladie avant la perfusion de CAR T, n (%)

Réponse complète	65 (10,3)	1 (1,9)	66 (9,7)
Réponse partielle	151 (24,0)	5 (9,6)	156 (22,9)
Maladie stable	72 (11,4)	5 (9,6)	77 (11,3)
Progression	313 (49,8)	32 (61,5)	345 (50,7)
Non évaluée	27 (4,3)	8 (15,4)	35 (5,1)
Données manquantes	1 (0,2)	1 (1,9)	2 (0,3)

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

Conditions d'utilisation

Parmi les 756 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 629 (83,2%) ont eu au moins un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie avant la perfusion de CAR-T, principalement une chimiothérapie (81,2%) et/ou un anticorps monoclonal (76,0%).

Parmi ces 629 patients, 45,7% ont une maladie contrôlée avec un traitement d'attente dont 10,3% sont en rémission complète (RC), 24% en rémission partielle (RP) et 11,4% en maladie stable (MS). La majorité des patients avaient un score aalPI de 2 et 91,0% des patients avaient un score ECOG entre 0 et 1.

Pour les 756 patients ayant reçu une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

- Le délai médian (min-max) entre la RCP et la leucaphérèse a été de 16 jours (33-506 jours)
- Le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection de YESCARTA a été de 39 jours (24- 226 jours)
- Le délai médian entre la leucaphérèse et la livraison a été de 28 jours (19-138 jours)

- **Le délai médian entre l'éligibilité (RCP) et l'injection du CAR T était de 50,0 jours (32 – 306 jours)**

Deux patients ont eu une deuxième dose de traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

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

A la date d'extraction des données (9 septembre 2021), après un suivi médian de 15,3 mois, parmi les patients de la population incluse modifiée, 313 patients (37,5%) étaient décédés et 521 patients (62,5%) étaient censurés. La SG médiane (min-max) était estimée à 22,9 mois (0,0 – 41,3 mois).

Dans la population de patients traités (n = 756), 246 patients (32,5%) étaient décédés à la date d'analyse et la survie globale médiane (min-max) depuis l'éligibilité était estimée à 27,7 mois (1,1 – 41,3 mois)

Dans la population de patients non traités (n = 78), 67 (85,9%) patients étaient décédés à la date de l'analyse, et la survie globale médiane (min-max) depuis l'éligibilité était estimée à 2,5 mois (0,0-15,0 mois).

Analyse exploratoire sur la recherche de facteurs prédictifs

Différentes analyses concernant la survie globale ont été réalisées selon l'absence de traitement d'attente ou sa réponse, l'âge, le niveau de LDH, la ferritinémie et la concentration de la CRP au moment de la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Ces analyses n'ont pas mis en évidence d'association statistique entre l'âge et la survie globale. A l'inverse, il existait une association statistique (IC95% du HR <1) entre la survie globale et la réponse au traitement d'attente, l'absence de prise de traitement d'attente et il existait une association statistique (IC95% du HR >1) entre la survie globale et un taux de LDH > normale, de CRP > 30 mg/L et d'une ferritine > normale.

Principaux critères de jugement secondaires

Les principaux résultats d'efficacité chez les 756 patients traités sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Principaux résultats relatifs aux critères de jugement secondaires d'efficacité (étude DESCAR-T ; analyse du 9 septembre 2022, 15 mois de suivi médian)

Critère de jugement	Patients traités (n = 756)
Réponse objective à 6 mois (n = 568 patients évaluable)	
Meilleure rémission obtenue, n (%)	
Réponse complète	266 (46,8 %)
Réponse partielle	30 (5,3%)
Maladie stable	12 (2,1%)
Maladie progressive	105 (18,5%)
Décès	117 (20,6%)
Non évalué	38 (6,7%)
ORR (RC+RP) chez les patients évaluable à 6 mois (n = 331 patients évaluable), n (%)	296 (52,1%)
[IC95]	[47,9;56,3]
Durée de la réponse (n=577)	
Médiane	17,6 mois

[IC95%]	[10,8 ;25,1]
Survie globale depuis l'administration (n=756)	
Décès, n (%)	243 (67,9%)
Médiane	25,4 mois
[IC95%]	[21,1 ;NA]
Survie sans progression depuis l'administration (n=756)	
Evénements, n (%)	333 (44,0%)
Médiane	9,3 mois
[IC95%]	[6,9 ;13,8]

Données actualisées de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation :

Au total, à la date de l'analyse (9 septembre 2022), parmi les 756 patients ayant reçu une injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucl), les données de tolérance étaient disponibles pour 743 patients (98,2%).

Parmi les 676 patients (91,0%) qui ont présenté un EI d'intérêt particulier, 564 (83,4%) ont reçu un traitement pour cet EI. La majorité de ces patients (74,0%) ont reçu un anti-IL-6 (tocilizumab dans 71,3% des cas et siltuximab dans 2,7% des cas). Les principaux autres traitements fréquemment administrés étaient des corticoïdes (54,1%) et des anticonvulsivants (29,3%). Enfin 208 (30,8%) ont été admis en unité de soins intensifs pour la résolution de cet EI. Une ventilation mécanique a été nécessaire pour 20 patients.

Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) a été observé chez 660 patients (88,8%), l'événement a été considéré comme sévère (grade \geq 3) pour 58 patients (7,8%). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 2 jours (min : 0 ; max 34), et celui de résolution était de 7 jours (min : 1 ; max 40). Un patient (1/743 patients analysés ; 0,1%) est décédé en raison du SRC (grade 5), 6 jours après l'injection.

Un évènement neurologique a été observé chez 373 patients (50,2%) dont 119 (16,0%) ont été considérés comme sévère (\geq grade 3). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 6 jours (min : 0 ; max : 42) et celui de résolution était de 7 jours (min : 1 ; max : 112). Pour 31 patients (4,2%), la neurotoxicité est survenue 14 jours après l'injection. 2 patients (2/743 patients analysés ; 0,3%) sont décédés en raison d'une neurotoxicité (grade 5) à J29 et J97 post injection du CAR-T.

Un syndrome d'activation macrophagique a été observé chez 14 patients (1,9%). Le temps médian d'apparition des symptômes était de 5 jours parmi les 7 patients concernés après l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucl).

Par ailleurs, sur la période de suivi post-traitement, 564 patients (75,9%) ont eu une toxicité hématologie persistante, dont 504 une neutropénie (67,8%), 522 patients (70,3%) une toxicité non hématologique et 313 patients (42,1%) une infection de grade \geq 3. A noter également que des hypogammaglobulinémies ont été rapportées chez 203 patients (53,8%) après l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucl).

Sur les 743 pour lesquels les données de tolérance étaient disponibles, 19 patients (2,6%) ont développé un cancer dont 5 patients avec un syndrome myélodysplasique, 4 patients avec un cancer de la peau, 3 patients avec une leucémie aigüe myéloïde (LAM), 1 patient avec un hépatocarcinome et 1 patient avec un adénocarcinome pulmonaire métastatique.

Concernant les décès, parmi les 246 décès à la date de l'analyse (9 septembre 2022), 31 patients (12,6%) sont décédés sans progression de la maladie (la cause de décès chez ces patients répondeurs (RC + RP) était reliée à une toxicité pour 28 patients).

Parmi les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 246 sont décédés (32,5%). Les causes de décès identifiées ont été les suivantes :

- progression de la maladie pour 181 patients (73,6%)
- toxicité aigüe (< 3 mois après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)), pour 20 patients (8,1%) incluant 1 SRC, 2 neurotoxicités et 1 COVID.
- toxicité tardive (> 3 mois après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)), pour 24 patients (9,8%) incluant 12 COVID.
- maladie concomitante pour 6 patients (2,4%)
- autres causes pour 7 patients (2,8%), à savoir : arrêt cardio-respiratoire, infarctus du myocarde, œdème généralisé, fracture du fémur, accident vasculaire cérébral, et deux autres causes non documentées.
- cause du décès inconnue pour 8 patients (3,3%).

Persistance du CAR-T

Au mois 1, les données étaient disponibles pour 299 patients (49,8%) montrant la présence de cellules CAR-T détectées dans le sang périphérique chez 297 patients (99,7%) avec une médiane de 2% de cellules portant le transgène. Après 3 mois, les données étaient disponibles pour 184 patients (38,3 %) montrant la présence de cellules CAR-T détectées dans le sang périphérique chez 182 patients (98,9 %) avec une médiane de 1 % de cellules porteuses du transgène. Compte tenu de la faible proportion des patients retenues (>20% de données manquantes) dans cette analyse, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.5.3 Comparaison indirecte de YESCARTA versus KYMRIA issues des données du registre DESCAR-T

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle²⁸ dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité et de tolérance de deux CAR-T, KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. Pour effectuer cette comparaison, l'étude s'est basée sur les données issues du registre français DESCAR-T (données recueillies rétrospectivement de malades ayant été prélevés entre décembre 2019 et octobre 2021).

Le critère principal est la survie sans progression ni rechute (progression-free survival, PFS), évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires étaient la survie globale, le taux de meilleure réponse globale (best overall response rate, best ORR), la durée de réponse (DOR) et la tolérance. Les critères sont mesurés depuis la réinjection des CAR-T.

Il était prévu de comparer les deux traitements après appariement par score de propension (appariement 1:1 sans remise), estimé par un modèle de régression logistique multivariée avec le traitement (l'axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel) comme variable dépendante.

Le score de propension a pris en compte 14 variables, à savoir : âge, sexe, LDH (3 classes : inférieure ou égale à la normale ($\leq N$), $> N$ et $> 2*N$), CRP (<, > 30mg/L), délai depuis le dernier traitement, ECOG (0-1 vs >1), stade Ann Arbor (4 classes, I-IV), nombre de lignes antérieures (2-4 vs >4), réponse au bridging (3 classes : pas de bridging, bridging et réponse, bridging et non réponse), greffe antérieure

²⁸ Bachy, E. et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat. Med. 28, 2145–2154 (2022)

(allo ou auto vs non), masse tumorale (bulk, <, > 5 cm), centre (regroupant les centres avec < 20 inclus), diagnostic (DLBCL, NOS et HGBL vs. formes indolentes-tFL ou tMZL) et délai depuis la 1ère commande du centre.

Une analyse par pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (inverse probability of treatment weighting (IPTW)) était également prévue.

Les distributions de survie des bases appariées ont été comparées par un test du log-rank et les pourcentages de réponse par un test du chi-2. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été réalisé.

Effectif

A la date de l'analyse (18 octobre 2021), 809 patients atteints de LDGCB, réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, ayant reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ou KYMRIA (tisagenlecleucel), ont été inclus dans le registre DESCAR-T. Au total, 729 (90,1%) patients ont eu une injection de CAR-T parmi 809 avec leucaphérèse entre décembre 2019 et octobre 2021, soit 87,9% (277/315 patients) avec KYMRIA (tisagenlecleucel) et 91,5% (452/494 patients) avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

De plus, l'analyse exclut 57 (7,8%) patients (34 patients présentaient un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et 23 (3,1%) en raison de données insuffisantes pour réaliser l'appariement) aboutissant à une population d'analyse initiale de 672 (92,2% ayant reçu un CAR-T) patients, dont 253/277 (91,3%) avec KYMRIA (tisagenlecleucel) versus 419/452 (92,7%) avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Après appariement, 418 patients ont été appariés (209 patients dans chaque groupe). Les différences moyennes standardisées (SMD) entre les deux cohortes étaient inférieures à 0,1 pour la majorité des variables utilisées pour l'appariement. Cependant, la gravité de la maladie était encore légèrement plus élevée pour les patients traités avec KYMRIA (tisagenlecleucel) qu'avec YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), illustrée par un indice pronostique international ajusté selon l'âge plus élevé chez 57,9% versus 47,9% des patients de stade 2/3.

Résultats et Discussion

Les résultats de cette étude ne seront pas présentés compte tenu de limites méthodologiques majeures :

- la collecte rétrospective des données des patients dont le registre n'est pas exhaustif ;
- la proportion non négligeable (10%) de malades n'ayant finalement pas reçu le CAR-T, non inclus dans l'analyse.
- une analyse visant à estimer l'effet moyen du traitement chez les traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sans qu'une analyse de l'effet moyen du traitement chez les contrôles ayant reçu KYMRIA (tisagenlecleucel) (ATC) n'ait été également réalisée, d'autant plus que les deux groupes initiaux de malades (avant appariement) n'étaient pas identiques ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de biais de confusion résiduel, compte tenu :
 - que certains facteurs pronostiques (tels l'aalPI) n'ont pas été pris en compte dans le score,
 - du déséquilibre résiduel constaté entre les deux populations concernant une variable pronostique de la maladie (aalPI), malgré l'appariement par score de propension, mais avec ajustement secondaire,
- des méthodes de gestion des données manquantes nécessaires à l'appariement par score de propension, ayant pu introduire un biais de sélection et d'estimation,
- du court suivi médian de la cohorte appariée (11,7 mois) ;

- bien que la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement satisfaisant et que les données soient issues d'un registre commun aux mêmes périodes d'analyse.

3.6 Données d'utilisation

3.6.1 Données relatives à l'étude PASS basée sur un registre (EBMT)

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

Des données préliminaires descriptives issues du registre EBMT ont déjà été portées à la connaissance de la Commission concernant certains patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) entre son AMM (23 août 2018) et le 26 octobre 2020 lors de la précédente réévaluation.

Dans le 9^{ème} rapport, avec un cut off au 15 septembre 2022, les données sur les résultats et sur la tolérance ont été mises à jour après l'inclusion de nouveaux patients.

Au total 586 patients ayant été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont inclus dans cette analyse (population traitée) dont 475 (81%) ont été suivis au moins 100 jours (population évaluable). A noter que lors de la dernière réévaluation du 24 mars 2021, 172 patients ayant été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) avaient été inclus dans l'analyse (population traitée).

La population de patients traités (N = 586) était constituée en majorité d'hommes (60,9%) d'âge médian 60,1 ans (min-max : 18,4 – 80,7 ans) et dont 34,5% avaient plus de 65 ans. La majorité des patients étaient allemands et britanniques (52,8%) et 23,2% étaient français. Les patients étaient atteints de LDGCB dans 87% des cas et de LMPGCB dans 7% des cas. La plupart des patients avaient un ECOG 0-1 (89,9 %). Le stade de la maladie et le score IPI étaient manquants pour 53,1% et 49,8% respectivement. Au total 68,7% des patients (N = 367/565 ; données manquantes pour 52 patients) avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus avant l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 27,6% avaient préalablement été greffés (principalement autogreffe pour 24,7%).

Au total, la totalité des patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide + fludarabine. Le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection était de 40 jours (min-max : 11 – 223).

A la date de l'extraction, avec une durée médiane de suivi de 11,6 mois, le pourcentage de réponse globale a été de 73,5% dont 52,0% (N = 239/475) de réponses complètes.

Parmi les 475 patients évaluable pour la tolérance :

- 412 patients (87,5%) ont présenté un SRC dont 41 patients (10,0%) un SRC de grade ≥ 3 et 327 patients (84,7% ; donnée manquante pour 26 patients) ont nécessité un traitement médicamenteux. Le délai médian d'apparition du SRC était de 4,0 jours,
- 190 patients (40,7%) ont rapporté au moins un événement neurologique dont 66 étaient de grade ≥ 3 (40,5%) et 143 (84,1% ; donnée manquante pour 20 patients) ont nécessité un traitement médicamenteux. Le délai médian d'apparition de l'événement était de 8,0 jours,
- 227 patients (56,9%) ont rapporté une hypogammaglobulinémie, parmi ces patients, 39,3% ont été traité spécifiquement pour cet événement.

3.6.2 Données d'impact organisationnel issues de l'étude IMPA-CT

Une étude visant à évaluer l'impact organisationnel de la mise à disposition de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) en France sur la prise en charge des patients atteints de LDGCB et de LMPGCB a été mise en place par le laboratoire à la suite de la primo-évaluation de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel), afin d'explorer les incertitudes persistantes au moment de sa mise sur le marché, notamment en termes d'organisation des soins et d'accès au traitement.

L'objectif principal était d'analyser les parcours de soins et les délais d'accès au traitement, selon les différentes typologies d'établissements qualifiés pour l'administration de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel).

Les objectifs secondaires consistaient à évaluer l'impact organisationnel au niveau des établissements qualifiés et leur coordination avec les établissements périphériques leur adressant des patients.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, non comparative. Une cohorte de patients issus de 11 centres qualifiés, répartis sur le territoire national a été constituée.

Cette étude s'est déroulée en 2 étapes :

- Une étape exploratoire comprenant une revue de la littérature des impacts organisationnels et des entretiens exploratoires auprès d'experts,
- Une étape d'évaluation à travers une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, multicentrique, non comparative de patients pour lesquels un traitement par YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) a été décidé.

A la date de réalisation de l'étude, 16 centres étaient qualifiés pour l'utilisation de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel). Une sélection de 11 centres a été réalisée pour permettre l'inclusion d'une centaine de patients répartis sur l'ensemble du territoire français et permettre une bonne représentativité des différentes typologies de centres. Les centres sélectionnés devaient au moins avoir 6 mois d'activité CAR-T depuis la qualification du centre.

Les patients inclus correspondent aux patients adultes ayant eu une prescription de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel), déterminée par leur enregistrement dans le logiciel de prescription Kite Konnect™ entre juin 2020 et février 2021 et disposant d'un suivi minimum de 6 mois au moment de l'étude.

Les données sont issues des dossiers médicaux et ont été mises en perspective avec des données cliniques de ces mêmes patients recueillies au sein du registre national DESCAR-T.

Plusieurs supports de recueil de données ont été élaborés afin de collecter l'ensemble des variables étudiées :

- Registre d'éligibilité CAR-T et d'inclusion du centre (nombre de patients passés en RCP au sein du centre qualifié, nombre de patients considérés comme éligibles au traitement par CAR-T, motifs de non-éligibilité).
- Questionnaire parcours patient (données socio-démographiques, motifs de non-réalisation ou abandon de la prise en charge).
- Questionnaire auprès de tous les centres qualifiés participant à l'étude.
- Questionnaire auprès des centres adresseurs.

Résultats

Au total, les 11 centres sélectionnés représentaient 72% des poches de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) livrées en France sur la période d'analyse. Sur la période de juin 2020 à février 2021, parmi les 108 patients éligibles à un traitement par CAR-T au sein des 11 centres, 98 patients ont été inclus²⁹ dans cette étude. Parmi les 98 patients inclus, 92 ont été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Impact de YESCARTA sur l'accès aux soins

Sur les 98 patients inclus dans l'étude, 49% (48/98) provenaient de la file active du centre qualifié versus 51% (50/98) d'un centre périphérique.

Dans la plupart des cas, les patients sont traités dans la région de leur lieu de résidence.

D'après les données fournies par le laboratoire, sur la période de l'étude, alors que la distance moyenne (E.T) entre le domicile du patient et le centre qualifié est de 90,8 km (99,4), des différences de distance sont observées selon :

- L'origine de l'adressage des patients : comme attendu les patients issus de la file interne du centre qualifié sont géographiquement plus proches que les patients adressés par un centre périphérique,
- Leur région de domicile : les patients résidents dans les régions d'Île-de-France et d'Occitanie faisaient respectivement 20,2 et 59,7 kms pour rejoindre le centre qualifié versus 285 km pour les patients qui résident en Normandie. Cependant il est à noter qu'il n'y avait pas de centre qualifié pour l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans cette région au moment de l'étude.

Impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur le processus de soins

La prise en charge par CAR-T nécessite l'organisation d'un parcours de soin spécifique qui comprend plusieurs étapes, de la mise en place du traitement décidé en RCP jusqu'à la consultation médicale du premier mois suivant l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Les centres qualifiés de l'étude collaborent en réseau avec des centres périphériques pour les prises en charge par CAR-T. Plus de 60% d'entre eux ont mis en place un process permanent avec les centres périphériques (RCP régionales à toutes les étapes de traitement, RCP CAR-T hebdomadaires, RCP en réseau ou encore des fiches pré-screening pour aider à l'identification juste des patients).

Des compétences spécifiques sont mises en œuvre dans les centres qualifiés nécessitant une collaboration étroite entre les différents services impliqués. Les centres qualifiés comme les centres périphériques adresseurs disposent de référents locaux (IDE, pharmaciens MTI, etc) qui collaborent étroitement. Les indications CAR-T sont souvent posées dans les RCP locales des centres périphériques même si l'éligibilité aux CAR-T relève des RCP des centres qualifiés. Les centres périphériques interviennent en amont de l'administration CAR-T dans la prise en charge des examens participant à l'éligibilité, souvent pour la réalisation des traitements d'attente et en aval de l'administration CAR-T pour les consultations de suivi à 6 mois.

La première année de mise en place des CAR-T, les centres qualifiés déclarent en moyenne 66 heures de formation du personnel (hématologues, pharmaciens, techniciens, infirmière, secrétaire médicale,

²⁹ Les raisons d'exclusion ont été la prescription d'un CAR-T autre que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (N = 4), le refus de traitement par CAR T en RCP (N = 5), en raison : d'une progression de la maladie, d'un arrêt cardio-vasculaire suite à la chimiothérapie de conditionnement, de dyspnée + épanchement pleuraux suite à un cycle de R-NIMP, d'une réponse partielle du patient après 3 cycles de R-DHAC, d'un cancer du pancréas puis rechute du lymphome, l'absence de commande de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (N = 1).

etc.). Le temps médian de formation pour chaque étape du parcours semble globalement maintenu les années suivantes.

Délai du parcours de soins

Sur la période de l'étude et pour la cohorte de patients inclus :

- Le délai médian entre l'éligibilité (définie par le passage en RCP) et l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été de 63 jours (min : 29,0 ; max : 671,0)
- Le délai médian entre l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et la sortie du centre a été estimé à 17 jours (min : 6,0 ; max : 82,0).
- Le délai médian entre l'aphérèse et l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été de 38 jours (min : 1,0 ; max : 413,0).
- Le délai médian entre la réception de la poche de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et l'administration de YESCARTA a été de 8 jours (min : 0,0 ; max : 146,0).
- Le délai médian entre l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et la première consultation de suivi post-hospitalisation a été de 24 jours (min : 6,0 ; max : 97,0).

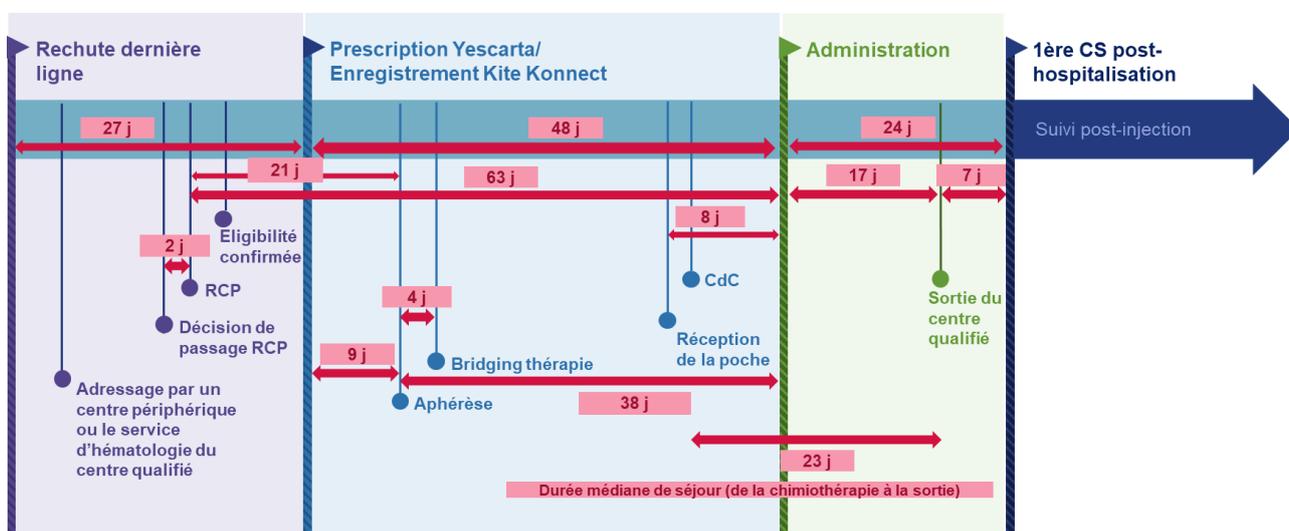


Figure 1 : Délais médians des étapes du parcours de soins (étude IMPA-CT)

3.6.3 Données issues du logiciel de gestion CAR-T

Nombre de patients et centres qualifiés

Au total, 590 patients ont été enregistrés dans le logiciel durant cette période, dont 551 patients ont été aphérésés. L'analyse a été effectuée sur 83% des patients (n = 492/590) enregistrés pour lesquels l'ensemble des informations est disponible (c'est-à-dire ayant eu l'opportunité d'aller jusqu'à l'injection du médicament lorsqu'elle était possible).

Sur les 492 patients enregistrés, 456 ont eu une aphérèse dans 28 centres qualifiés. La différence entre le nombre de patients enregistrés (n = 492) et aphérésés (n = 456) pourrait s'expliquer par l'annulation de 9 enregistrements et 28 aphérésés. Parmi les 456 patients aphérésés, 424 patients ont reçu leur injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), soit 93% des patients.

Procédé de fabrication et de livraison

Sur les 456 patients aphérésés en 2022, 447 poches (98%) de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont pu être libérées. Les 9 poches non livrées correspondaient à des situations d'annulation de

fabrication par le centre (n = 6) ou l'obtention de produits non conformes aux spécifications (n = 3) ne permettant par leur libération.

Parmi les 447 poches libérées, 424 ont pu être injectées (selon le laboratoire, les non-injections ont été justifiées par des raisons médicales).

Délais de mise à disposition du traitement

Tableau 4 : Synthèse des délais de fabrication de YESCARTA – Kite KonnectTM

Critères	Janvier 2019 – Octobre 2020*	2021	2022
Délais (en jours), médiane (min – max)			
Délai aphérèse-livraison	30 (24 – 98)	26 (21 – 282)	26 (21 – 175)
Délai aphérèse-injection	40 (29 – 226)	38 (24 – 145)	36 (24 – 181)

Source : logiciel Kite KonnectTM

* Données analysées lors de la précédente réévaluation de YESCARTA du 24 mars 2021

3.7 Modification du parcours de soins

YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) présente un mode d'administration théoriquement unique par rapport aux administrations répétées des alternatives médicamenteuses.

YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) engendre des hospitalisations dans un centre qualifié, parfois à distance domicile du patient, avec des séjours en réanimation possibles (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques).

Après la perfusion YESCARTA (acicabtagene ciloleucel), il est nécessaire de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) présente un impact organisationnel des soins nécessitant une habilitation des établissements selon des critères précis, ainsi qu'une coordination renforcée entre les différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR-T.

3.8 Programme d'études

→ Dans le traitement du LDGCB

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LDGCB en 2ème ligne et plus		
ZUMA-7	Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, YESCARTA vs traitement standard	2Q 2021
LDGCB en 1ère ligne		
ZUMA-23	Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, YESCARTA vs traitement standard	1Q 2031

4. Discussion

Au total, les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur l'actualisation des données de l'étude pivotale ZUMA-1 et sur plusieurs études menées en conditions réelles d'utilisation, notamment en France avec le registre DESCAR-T.

Données de l'étude ZUMA-1

Les données actualisées de de l'étude ZUMA-1 sont issues d'une publication, aucun CSR n'a été fourni par le laboratoire. Après un suivi médian de 63,1 mois, l'étude ZUMA-1 rapportent un maintien à plus long terme de l'efficacité de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), avec un taux de réponse objective de 83 % des patients (IC95% [74 ; 90]) dont une majorité (58 %) de réponses complètes dans la population ITTm (n = 101) et une durée de réponse de 11,1 mois. A la date d'analyse, avec 63,1 mois de suivi médian, 31 % des patients traités étaient toujours en réponse.

En termes de survie globale dans la population ITTm, la médiane de survie est estimée à 25,8 mois dans la population ITTm et le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 42,6%.

La portée de ces résultats est limitée en raison que l'article ne présente pas les résultats de la population ITT. En effet, les résultats de la population ITT permettent l'appréciation la plus pertinente du bénéfice clinique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) compte tenu notamment des délais jusqu'à l'administration des cellules CAR-T (délai médian entre l'inclusion et la perfusion de 23 jours bien que ce délai soit sous-estimé car concernant uniquement des centres américains).

Pour rappel, lors de la première réévaluation en 2021, la Commission regrettait l'immaturation des données issues du registre français DESCAR-T dont la représentativité et l'exhaustivité n'étaient pas assurées. Toutefois, les données observationnelles en conditions réelles d'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (données actualisées à la date du 9 septembre 2022), semblent cohérentes avec les données issues des essais cliniques :

Concernant la population du registre DESCAR-T

A la date de la dernière mise à jour du rapport (extraction des données à la date du 9 septembre 2022), parmi les 28 centres qualifiés pour l'utilisation de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 27 centres avaient reporté des informations sur les patients dans le registre à la date de l'analyse. Concernant les patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 209 patients ont été rapportés dans le registre DESCAR-T avec une perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en 2021 et 192 patients en 2022 (jusqu'à la date d'exportation) contre respectivement 238 et 212 rapportés par le laboratoire (Kite Konnect TM) représentant 87,8 % et 90,5 % pour cet ensemble de patients.

Concernant l'efficacité issue du registre DESCAR-T

Dans ce registre, après un suivi médian de 15 mois, le taux de réponse globale observé à 6 mois a été de 52,1% (46,8% de réponse complète). La SG médiane était estimée à 22,9 mois (0,1 – 42,1 mois). Parmi les patients traités, la médiane de survie sans progression depuis l'administration a été de 9,3 mois [IC95%(6,0 ; 13,8)]. Cependant la portée de ces résultats reste limitée étant donné que les résultats sont purement descriptifs, et peu informatifs du fait de leur recul faible, sur un échantillon de plus non exhaustif de malades éligibles à un CAR-T cell entre juillet 2018 et septembre 2022. De plus, il n'est pas exclu que les réponses thérapeutiques observées faisant suite à la prise du CAR-T soient en partie associées à la prise de traitement d'attente. En effet, parmi les patients traités, 629 patients (83,2 % des patients traités) ont eu un traitement d'attente pour le contrôle de la maladie, 45,7% avaient une maladie contrôlée suite au traitement d'attente dont 10,3% ont eu une réponse complète.

Il est à noter que des résultats d'efficacité comparables étaient observés dans l'étude PASS sur le registre de l'EBMT ayant documenté 586 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien.

Concernant l'efficacité relative

La quantification précise de l'effet clinique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport aux alternatives disponibles est impossible compte tenu de l'absence d'essai randomisé et des limites des comparaisons indirectes effectuées par rapport aux chimiothérapies de rattrapages. Aucune nouvelle analyse comparative versus traitement historique n'a été fournie.

Le LYSARC a publié les résultats d'une étude observationnelle en vie réelle, sur la base des données du registre DESCAR-T dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité et de tolérance des deux CAR-T (le tisagenlecleucel et l'axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. Compte tenu des limites méthodologiques majeures présentées en 3.5.3, les résultats de cette étude ne seront pas présentés et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

L'efficacité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel) reste non quantifiable en l'absence d'étude prospective randomisée.

Concernant la tolérance issue du registre DESCAR-T

Le profil de tolérance était cohérent avec celui rapporté dans l'étude pivotale ZUMA-1. Dans le registre DESCAR-T, un syndrome de relargage des cytokines (SRC) a été observé chez 660 patients (88,8%), de grade ≥ 3 chez 58 patients (7,8%), une neurotoxicité a été observée chez 373 patients (50,2%), de grade ≥ 3 chez 119 patients (16,0%), un syndrome d'activation macrophagique a été observé chez 14 patients (1,9%). Au total 30,6% de patients ont été admis en unité de soins intensifs. En situation réelle d'utilisation, l'incidence des syndromes de relargage des cytokines et des neurotoxicités de grade ≥ 3 semble moins importante que dans l'étude pivotale ZUMA-1. A noter que l'analyse de la tolérance porte uniquement sur les effets indésirables (EI) suspectés d'être liés YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) selon le rapporteur.

Des résultats de tolérance comparables étaient observés dans l'étude PASS sur le registre de l'EBMT ayant documenté 586 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien.

Depuis la réévaluation de 2021, plusieurs risques importants potentiels ont été identifiés dans le PGR, à savoir : rechute de la maladie avec CD19 négatif, persistance du CAR-T chez les patients en rechute et défaut de production d'un CAR-T viable.

En termes de délais de traitement, ceux-ci semblent comparables entre les deux médicaments d'après les données en vie réelle. Par ailleurs, la Commission souligne que le produit d'aphérèse de KYMRIA (tisagenlecleucel) peut être congelé, ce que lui confère un avantage logistique. Pour les 388 patients ayant reçu une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) du registre DESCAR T, le délai médian entre l'éligibilité (RCP) et l'injection du CAR-T était de 50,0 jours (min-max :32 – 306 jours).

Concernant les facteurs prédictifs de survie globale, des données du registre DESCAR-T ont suggéré qu'il existait une association statistique (IC95% du HR <1) entre la survie globale et la réponse au traitement d'attente, l'absence de prise de traitement d'attente et il existait une association statistique (IC95% du HR >1) entre la survie globale et un taux de LDH $>$ normale, de CRP $>$ 30 mg/L et d'une ferritine $>$ normale.

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

- l'impact du délai d'attente avant la réinjection des cellules CAR-T sur l'efficacité, en particulier pour les patients rapidement évolutifs,

- l'impact éventuel des traitements d'attente administrés entre l'aphérèse et l'administration du traitement par CAR-T.

Au total, prenant en compte l'intérêt clinique des données d'efficacité actualisées issues de l'étude pivot ZUMA-1 avec un suivi médian de plus de 60 mois et les données observationnelles, notamment basées sur le registre français DESCAR-T, il est attendu un impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la morbi-mortalité à court terme. L'impact de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sur la qualité de vie reste non établi faute de données pertinentes. Par conséquent, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) apporte une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert. Cette réponse reste toutefois partielle, en l'état actuel du dossier, compte tenu du profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés dans 98% des cas et des hospitalisations en réanimation, et de la tolérance à long terme.

Les données concernant la composition des poches et la persistance des cellules CAR-T ne sont pas disponibles de manière exhaustive, bien que faisant partie de la demande de la Commission.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

Au regard des données nouvelles disponibles (nombreuses limites de la comparaison indirecte issue des données du registre DESCAR-T), la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel) dans l'indication commune du LDGCB ne peut pas être établie de façon robuste. Selon avis d'experts et les premières données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) que sous KYMRIA (tisagenlecleucel) mais au prix de toxicités aiguës plus fréquentes, notamment neurologiques. KYMRIA (tisagenlecleucel) dispose cependant d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) de par la possibilité de congélation du produit d'aphérèse.

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

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

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (98 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

5.3 Service Médical Rendu

- Les lymphomes à grandes cellules B dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et les lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (LMPGCB) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs dont le pronostic est défavorable en cas de rechutes multiples et de maladie réfractaire à au moins deux lignes de traitement, comme relayé par les associations de patients et d'usagers.
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un traitement à visée curative du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.
- Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Le rapport efficacité/effets indésirables de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste important à court et moyen terme et reste à déterminer à plus long terme, notamment en termes de maintien des rémissions cliniques et d'obtention de guérisons.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 du présent avis).
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) reste un traitement de 3^{ème} ligne ou plus, chez les patients réfractaires ou en rechutes, en bon état général, ayant une espérance de vie et une évolutivité de la maladie compatible avec le délai d'attente avant l'administration.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, tout particulièrement chez les patients réfractaires ou en rechutes, après au moins deux lignes de traitement systémique, engageant le pronostic vital à court terme, comme relayé par les associations de patients et d'usagers,
- de sa prévalence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade la maladie avant l'arrivée des médicaments à base de cellules CAR-T,
- de la réponse partielle à ce besoin en raison :
 - de l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité à court et moyen terme mais restant à déterminer à long terme, notamment en termes de guérisons ;

- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données pertinentes ;
- des limites des comparaisons indirectes rendant la quantification précise de l'effet clinique rendue délicate et des limites des comparaisons indirectes à KYMRIAH (tisagenlecleucel) ;
- de la durée importante entre l'éligibilité du patient et la réinjection des cellules CAR-T, estimée en médiane à 50 jours à partir des données en vie réelle, et des incertitudes qui persistent sur les conséquences cliniques, notamment en termes d'efficacité, des différentes étapes de la procédure (de l'éligibilité à l'administration) ;
- de l'absence d'amélioration du parcours de soins des patients du fait :
 - des hospitalisations y compris en réanimation (notamment pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'effets neurologiques), alors que la prise en charge des lymphomes en 3ème ligne et plus peut être effectuée dans un contexte ambulatoire en hospitalisation de jour,
 - des hospitalisations à distance de leur domicile,
 - de la nécessité de rester à proximité de cet établissement pour surveillance pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'impact sur l'organisation des soins :
 - habilitation des établissements selon des critères précis,
 - coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR-T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, en l'état actuel des données.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules (axicabtagene ciloleucel), dispersion pour perfusion, reste important dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules (axicabtagene ciloleucel), dispersion pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données actualisées de l'étude ZUMA-1, après un suivi médian de 63,1 mois, qui confirment les résultats précédemment analysés, notamment en termes de réponse complète (58% des patients de la population mITT, dont 30% toujours en réponse complète au moment de l'analyse à 60 mois), et de survie globale (médiane de survie globale de 25,8 mois dans la population mITT ; probabilité de survie à 5 ans estimée à 42,6%), dans des situations cliniques

engageant le pronostic vital, et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission,

- de la place de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) par rapport à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) qui reste difficile à déterminer compte des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte fournie,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court terme,
- du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) issues du registre français DESCAR-T (27 centres activés, 756 patients traités, suivi médian de 15 mois depuis l'éligibilité), qui sont cohérentes avec les données cliniques (ZUMA-1),
- et des incertitudes initiales identifiées qui perdurent malgré la demande de la CT, en particulier :
 - la quantité d'effet exacte par rapport à la prise en charge historique, faute de comparaison robuste,
 - le maintien de l'efficacité clinique à long terme, notamment sur l'obtention de guérison pour les patients en rémission durable,
 - et l'absence de données de tolérance à long terme,

la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. En l'état actuel des données, la Commission considère que YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules (axicabtagene ciloleucel), dispersion pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies.

5.5 Population cible

Les nouvelles données épidémiologiques disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 24/03/2021, à savoir que la population cible de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, est estimée à environ 850 patients par an, dans un contexte où 510 patients auraient un état général et une espérance de vie compatibles avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T en appliquant les données issues des essais cliniques.

5.6 Demande de données

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Le conditionnement de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) est adapté aux conditions de prescription et dispensation selon l'indication de l'AMM, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

L'utilisation de YESCARTA (acicabtagene ciloleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 8 août 2019. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayée par les associations de patients et d'usagers.

→ Autres demandes

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