

Décision n°2023.0154/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 avril 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0125 du 14 avril 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 21 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Gilead Sciences reçue le 13 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 31 janvier 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 mars 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 14 avril 2022 à la spécialité YESCARTA du laboratoire Gilead Sciences dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 avril 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

axicabtagene ciloleucel

**YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸
cellules,**

dispersion pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Lymphome
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), dans l'indication suivante : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est indiqué en tant que traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
3.3	Plan de Gestion des Risques (PGR)	7
3.4	Données issues des PSUR	8
4.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
4.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
4.2	Absence de traitement approprié	8
4.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	9
4.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	axicabtagene ciloleucel, 0,4 - 2 x 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion – Poche pour perfusion (Code CIP : 34009 550 574 1 3 / Code UCD : 34008 944 045 6 9)
Laboratoire	Gilead Sciences
Indication concernée par l'évaluation	– Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 14/04/2022 dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique (lien). Ce médicament a une AMM dans cette indication et fait toujours l'objet d'un accès précoce et est désormais disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Code ORPHA : 545
AMM	Le médicament YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 21/06/2022. En date du 18 janvier 2023, la CT a rendu un avis favorable¹ au remboursement dans l'indication de l'AMM, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : 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
Posologie dans l'indication évaluée	cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	CAR T (anti-CD19)
Informations au niveau international	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une extension de l'AMM le 21 juin 2022 dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique » L'indication de l'AMM octroyée est identique à celle de l'autorisation d'accès précoce post-AMM. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 05/03/2021 avec un libellé plus large : « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. ».

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de [YESCARTA](#) du 18 janvier 2023.

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Autres indications de l'AMM	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est également indiqué dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 22 mars 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

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

2. Environnement médical

Depuis la décision de la HAS en date du 14 avril 2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est indiquée en accès précoce, a uniquement été modifiée par l'octroi d'une autorisation d'accès précoce post-AMM et d'un avis favorable au remboursement d'un comparateur (cf. ci-dessous).

Le médicament KYMRIAH (tisagenlecleucel) a obtenu une extension de l'AMM le 29 avril 2022 dans le « traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ». Une autorisation d'accès précoce post-AMM lui a été octroyée dans un périmètre restreint dans le « traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »².

Le 7 décembre 2022, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement de KYMRIAH (SMR important) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM³. La Commission a considéré qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée, KYMRIAH (tisagenlecleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

² HAS. Décision du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité [KYMRIAH](#).

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de [KYMRIAH](#) du 7 décembre 2022.

Par ailleurs, le 18 janvier 2023, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement (SMR important) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique⁴. La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée (ZUMA-22), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.

Depuis la décision de la HAS en date du 14 avril 2022, aucun nouveau comparateur cliniquement pertinent n'a été identifié.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Les nouvelles données cliniques transmises par le laboratoire reposent sur une analyse actualisée à 36 mois de l'étude ZUMA-5 déjà soumises à la Commission lors de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication dans le traitement du lymphome folliculaire (avis de YESCARTA du 18 janvier 2023⁴).

Pour rappel : les données de l'étude ZUMA-5 non comparative ont rapporté un taux de réponse objective de 94 % [IC95% : 86 % - 98 %], avec un taux de réponse complète de 78 % [IC95% : 86 % - 87 %], chez les 79 patients de la population inférentielle (patients ayant reçu axicabtagene ciloleucel et répondant aux critères d'éligibilité) à 12 mois de suivi. Des résultats similaires ont été observés lors de l'analyse actualisée à 36 mois ainsi que chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement. **Ces résultats actualisés à 36 mois ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions (décision de la HAS du 14/04/2022⁵).**

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Pour rappel, le registre français DESCAR-T est utilisé comme source de recueil de données pour le PUT-RD de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre de son accès précoce. Les variables sont collectées de façon prospective dans le eCRF du registre DESCAR-T. Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD **sur la période du 23/05/2022 au 18/11/2022.**

Au total, 8 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues, 8 patients ont été inclus dans l'accès précoce, 7 patients ont eu une leucaphérèse, 6 ont été traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et 2 étaient en attente de leur injection.

Chez les 6 patients traités, tous étaient évaluables pour les analyses de tolérance et 4 pour les analyses d'efficacité. A noter que 4 patients ont été exclus de l'ensemble des données sur la qualité de vie en raison de l'absence de questionnaires sur la qualité de vie ou de questionnaires sur la qualité de vie remplis dans un délai incorrect.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de YESCARTA du 18 janvier 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19896_YESCARTA_PIC_INS_AvisDef_CT19896_EPI762.pdf

⁵ HAS. Décision du 14 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/yescarta_ap48_dc_et_avisct.pdf

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le sexe, l'âge, le poids, le diagnostic initial et à l'inclusion, temps entre la fin de la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au traitement par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), nombre de lignes de traitement enregistrées dans l'eCRF, le score ECOG, le score FLIPI, le POD24, le stade Ann Arbor, le niveau de LDH.

L'ensemble des patients inclus avaient un lymphome folliculaire grade 1-3a, la majorité étaient des hommes (6/8 patients), d'âge médian 64,5 ans (min-max : 47-75 ans), avec un délai médian entre la fin de la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au CAR T de 0,59 mois (min-max : -0,2-17,1 mois)⁶, et ayant reçu une médiane de 3,5 lignes de traitement antérieures (min-max : 3-5 lignes). Sept patients sur huit avaient un score ECOG 0-1. Deux patients sur huit avaient progressé dans les deux ans, 7 patients sur huit étaient à un stade III-IV de la classification d'Ann Arbor et la moitié des patients avec une augmentation des LDH.

Au total, 7 centres qualifiés et expérimentés ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) pour le lymphome folliculaire. Parmi ces 7 centres, 6 d'entre eux ont administré YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). La répartition géographique sur le territoire est homogène (CHU de Nice, hôpital Necker, CHU de Besançon, CHU de Rennes, CHU de Tours, CHU de Lyon, Institut de cancérologie Strasbourg Europe).

Conditions d'utilisation du médicament

A la date du cut-off, 6 patients sur 8 avaient reçu une injection unique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Le délai médian entre la fin du dernier traitement et l'éligibilité au traitement (confirmée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) était d'environ 17 jours, suivi d'une commande de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans un délai médian de 9 jours (min-max : -4, 60 jours)⁷. Le temps médian entre la leucaphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 56,5 jours (min-max : 31 – 81 jours) avec un temps de production de 24,5 jours (du prélèvement du matériel d'aphérèse à la livraison des cellules YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)). Un patient sur 6 a reçu un cycle de thérapie d'attente (bridge) avant la lymphodéplétion.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Parmi les 6 patients pour lesquels une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été effectuée, tous étaient évaluables pour les analyses de tolérance et 4 pour les analyses d'efficacité. Au moment de l'extraction des données du registre, peu de questionnaires de qualité de vie étaient disponibles : seuls 2 patients étaient évaluables pour la qualité de vie.

Compte tenu du faible nombre de donnée de suivi disponible, des risques d'imprécision et de biais liés à ce phénomène, aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'efficacité sur les données actuelles du PUT-RD.

Profil de tolérance

Sur la période du 23/05/2022 au 18/11/2022, aucun cas de pharmacovigilance n'a été reçu par le laboratoire, et aucun cas n'a été identifié dans Eudravigilance concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

⁶ Le délai négatif est lié à un patient qui était encore sous traitement lors de la décision d'éligibilité à un CAR T et lors de la commande. Ce patient a terminé son traitement de dernière ligne le 15/10/2022, soit 5 jours après la décision d'éligibilité (10/10/2022) et 4 jours après la commande de YESCARTA (11/10/2022).

⁷ Le délai négatif est lié au fait qu'un des centres a effectué une commande de YESCARTA en amont de l'éligibilité au traitement (4 jours avant).

Les données de tolérance enregistrées dans le registre DESCAR-T du LYSARC ont permis d'identifier des effets indésirables spécifiques aux CAR T-cells chez 5 patients inclus dans cet accès précoce (syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2 chez 5 patients aucun syndrome de relargage cytokinique de grades ≥ 3 n'a été observé, effets indésirables neurologiques de grade 1-2 chez 2 patients (et de grades 3-4 chez 1 patient). Un patient a été hospitalisé durant 3 jours en unité de soins intensifs en raison de cette toxicité. Aucun signal de sécurité (autres tumeurs malignes, effets indésirables d'intérêt particulier, décès) n'a été identifié au moment de l'export des données du registre.

Cependant, l'exhaustivité de ces notifications ne peut être assurée notamment compte-tenu de la sous-notification observée dans les activités de pharmacovigilance⁸ et du faible nombre de données de suivi disponible dans l'accès précoce. **Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des données de tolérance de l'accès précoce.**

3.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

La dernière version (version 8.0) a été approuvée le 14 octobre 2022, après l'extension d'indication de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) au traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome de haut grade à cellules B qui rechutent dans les 12 mois suivant la fin d'une chimio-immunothérapie de première ligne ou qui sont réfractaires à celle-ci, sans aucun changement quant aux risques importants identifiés ou potentiels et informations manquantes.

Le tableau ci-dessous résume les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) :

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

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

- un programme de distribution contrôlée afin de s'assurer que les centres pour lesquels l'axicabtagene ciloleucel sera disponible sont spécialement qualifiés pour utiliser ce médicament ;

⁸ Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf 2006

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

3.4 Données issues des PSUR

Depuis la précédente décision d'accès précoce pré-AMM de la HAS en date du 14/04/2022, une nouvelle version du PSUR est disponible.

Le neuvième PSUR YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) couvrait la période du 18 avril 2022 au 17 octobre 2022. A cette date :

- environ 2 132 patients ont reçu YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) post-commercialisation durant la période de ce PSUR ramenant l'exposition internationale cumulée à environ 9 230 patients (dont 5 242 aux Etats-Unis),
- aucun patient n'a été exposé à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre d'études interventionnelles Gilead durant la période de ce PSUR ramenant l'exposition cumulée à environ 812 patients,
- aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 14/04/2022).

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 14/04/2022).

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Absence de traitement approprié

Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022 la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu eu de modifier sa précédente conclusion. En effet, l'accessibilité est restreinte pour KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), compte tenu de la disponibilité limitée des slots de production.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022, le laboratoire a fourni les nouvelles données cliniques mentionnées au chapitre 3.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.