

Décision n°2023.0277/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 juillet 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°2022.0248 du 13 juillet 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 14 octobre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCES reçue le 13 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 13 juillet 2022 à la spécialité YESCARTA du laboratoire GILEAD SCIENCES dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques » 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 20 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
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 12 juillet 2023

- ➔ Lymphome diffus à grandes cellules B
- ➔ Adulte

Synthèse

Avis **favorable** au renouvellement de **l'autorisation d'accès précoce de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans l'indication suivante** : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	6
3.3	Plan de Gestion des Risques (PGR)	8
3.4	Données issues des PSUR	9
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.5	Recommandations	10

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	Axicabtagene ciloleucel (L01XX70) YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules , dispersion pour perfusion – Poche pour perfusion (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 13/07/2022 ¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 15 février 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication de l'AMM (périmètre élargi par rapport à l'accès précoce), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III. L'indication concernée est : « 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 »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 août 2018 – Date des rectificatifs et teneur : • 21 juin 2022 : extension d'indication (procédure centralisée) dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique. » • 14 octobre 2022 : extension d'indication (procédure centralisée) dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – 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. Statuts particuliers – Médicament orphelin : • lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), incluant les lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB) : désignation du 16/12/2014, avec

¹ HAS. Décision n°2022.0248/DC/SEM du 13 juillet 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/jcms/p_3358985/fr/decision-n2022-0248/dc/sem-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoc-de-la-specialite-yescarta

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de YESCARTA (2023). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419175/fr/yescarta-ldgcb-lhgcb-15022023-avis-ct20056

	maintien de celle-ci le 22/09/2022 (opinion du Comité des Médicaments Orphelins) • lymphome folliculaire (LF) : désignation du 11/11/2015 • lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) : désignation 09/10/2015 – Médicament de thérapie innovante (MTI) : désignation du 29/06/2015 – Accès précoce pré-AMM octroyé par le Collège de la HAS le 14 avril 2022 dans l'indication : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ». – Accès précoce pré-AMM octroyé par le Collège de la HAS le 13 juillet 2022, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM (hors patients non éligibles à la stratégie de greffe de CSH) : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ». – Accès précoce post-AMM octroyé par le Collège de la HAS le 16 février 2023, dans le périmètre complémentaire de l'AMM « traitement des patients adultes atteints de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimioimmunothérapie, ou qui y sont réfractaires ».
Posologie dans l'indication évaluée	« Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par Yescarta. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion. Posologie Yescarta est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4 du RCP). Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion. La dose cible est de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg) avec un maximum de 2×10^8 cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg. La disponibilité de Yescarta doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. » « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites ex vivo à l'aide d'un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti-

	CD19 (ScFv) relié au domaine de costimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zêta.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est actuellement pris en charge en Allemagne, dans l'indication de l'AMM européenne. – Pour les Etats-unis : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM le 1^{er} avril 2022 dans l'indication : « <i>Treatment of adult patients with large B-cell lymphoma that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy. Axicabtagene ciloleucel is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.</i> »
Autres indications de l'AMM	YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute (r/r), après au moins deux lignes de traitement systémique. YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) r/r après au moins trois lignes de traitement systémique.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 12 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, 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.

2. Environnement médical

Depuis la décision de la HAS en date du 13 juillet 2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie, 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 pré-AMM et de l'obtention d'une AMM d'un comparateur.

Une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée le 8 septembre 2022 par le Collège de la HAS à la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). » Une AMM a été octroyée à la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans cette même indication le 28 avril 2023.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

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 25/07/2022 au 01/03/2023.

Nombre de patients ayant complétés

- Demande d'accès au traitement : 145 patients (dont 143 patients inclus)
- Population d'analyse : 138 patients
- Population traitée : 78 patients
 - Population de tolérance : 65 patients
 - Population évaluable : 52 patients
 - Population qualité de vie : 19 patients

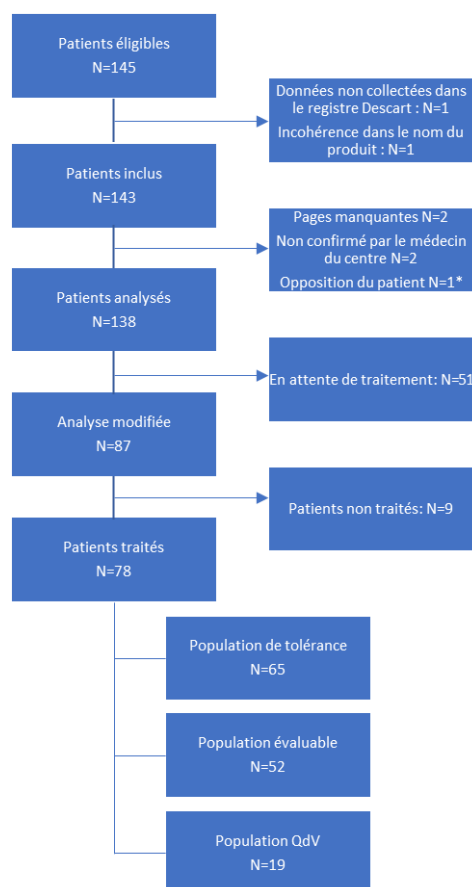


Figure 1. Disposition des patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le sexe, l'âge, le poids, la taille, le score ECOG lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), le niveau de LDH, le stade Ann Arbor, les comorbidités HCT-CI évaluées, l'histologie, 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, l'utilisation d'une transplantation autologue antérieure, le statut R/R à 12 mois, le statut de la maladie avant la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

Sur la période analysée, les caractéristiques des 143 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée, et ayant été inclus, sont les suivantes : l'âge moyen était de 59 ans et 62,2 % étaient des hommes. Le score ECOG était majoritairement de 0-1 (60,1 %) ou manquant (33,6 %). Le niveau de LDH était supérieur à la normale pour 46,2 % des patients et manquant pour 36,4 % des patients. Le stade Ann Arbor était inconnu pour 36,4 % des patients, I-II pour 7,7 % des patients ou III-

IV pour 55,9 % des patients. L'histologie majoritaire était le LDGCB (62,4 %). Le statut R/R à 12 mois était positif pour 39,2 % des patients et manquant pour 58 % des patients. Le délai médian (min – max) entre la fin de la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au CAR T de 1,58 mois (-0,6 – 48,8 mois), et le nombre médian (min – max) de traitement antérieur était de 1 ligne (1-3 lignes). Deux patients (1,8 %) avaient précédemment eu une transplantation autologue antérieure.

Dans la population des patients traités (n=78), 98,7 % avaient une lymphodéplétion et 16,9 % avaient une maladie volumineuse (*Bulky disease* ; > 5cm). La répartition du statut de la maladie avant la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans la population traitée était la suivante : réponse complète pour 9,2 % des patients, réponse partielle pour 26,2 % des patients, maladie stable pour 9,2 % des patients, maladie progressive pour 53,8 % des patients et non évalué pour 1,5 % des patients.

Au total, 28 centres qualifiés et expérimentés ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) pour le lymphome diffus à grandes cellules B. Parmi ces 28 centres, 22 d'entre eux ont administré YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). La répartition géographique sur le territoire est homogène.

Conditions d'utilisation du médicament

Le suivi médian (min – max) depuis la confirmation de l'éligibilité était de 3 mois (2,8 - 3,4) et le suivi médian (min – max) depuis l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 1,1 mois (1,0 - 1,2).

A la date du *cut-off*, 78 patients sur 145 avaient reçu une injection unique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Le délai médian entre la RCP et la leucaphérèse était de 17 jours. Le délai médian (min – max) entre la leucaphérèse et la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 36 jours (26 – 88 jours) et entre la RCP et la perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), de 54 jours (36 – 119 jours).

Le délai médian (min – max) entre la RCP et la commande de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 6 jours (-25 – 53 jours), entre la commande et la réception de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 38 jours (27 – 401 jours), et entre la commande de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et la perfusion était de 49 jours (34 – 414 jours).

Parmi les 78 patients traités, 65 patients (83,3 %) ont reçu un traitement d'attente (*bridging therapy*).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Parmi les 78 patients pour lesquels une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été effectuée, 65 patients étaient évaluables pour les analyses de tolérance et 52 pour les analyses d'efficacité (avec une visite de suivi à 1 mois).

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survie globale, la réponse au traitement et la qualité de vie (EORTC – QLQC30)

- ➔ Parmi les 52 patients de la population évaluable, 40 patients avaient une réponse globale à 1 mois soit un taux de réponse globale de 76,9 % [IC_{95%} : 63,2 % ; 87,5 %]. Le délai médian (min – max) d'obtention de la réponse globale était de 0,99 mois (0,2 – 1,5 mois). Une réponse complète a été rapportée pour 30 patients soit un taux de réponse complète de 57,7 % [IC_{95%} : 43,2 % ; 71,3 %]. Le délai médian (min – max) d'obtention de la réponse complète était de 0,99 mois (0,8 – 1,5 mois). Dix patients ont progressé/rechuté au moins une fois, après un délai médian (min – max) de 1,1 mois après la perfusion (0,9 - 3,6 mois), dont 70 % d'entre eux entre le mois 1 et 3.

Parmi les 52 patients de la population évaluable, des données à 3 mois étaient disponibles pour 15 patients : 5 patients avec une réponse complète (33,3 %), 1 patient avec une maladie stable (6,7 %), 4 patients avec une progression de la maladie (26,7 %), deux décès (13,3 %) et 3 patients avec une réponse non évaluables (20,0 %).

En raison de la faible durée de suivi (3 mois depuis la confirmation de l'éligibilité et 1,1 mois depuis la perfusion de YESCARTA), aucune donnée de survie n'a été générée. Parmi les 65 patients inclus dans la population d'analyse des données de tolérance, 4 patients (6,2 %) sont décédés (3 patients [75 %] en raison d'une progression de la maladie et un patient [25 %] en raison d'une maladie concomitante).

➔ La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire EORTC – QLQC30.

Au moment de l'extraction des données du registre, peu de questionnaires de qualité de vie étaient disponibles : seuls 19 patients étaient évaluables pour la qualité de vie. Compte tenu du taux de remplissage des questionnaires (36,5 %), les données sont limitées et difficilement interprétables.

Profil de tolérance

Sur la période du 25/07/2022 au 01/03/2023, aucun cas n'a été identifié dans Eudravigilance³ concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

Onze cas de pharmacovigilance incluant 13 effets indésirables ont été rapportés au laboratoire, dont 3 graves. Pour l'ensemble de ces cas, les effets indésirables rapportés sont survenus entre l'aphérèse et l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Deux patients sont décédés en raison d'une progression de leur maladie post apherèse. La causalité n'est pas rapportée pour ces cas.

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 62 patients inclus dans cet accès précoce (syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2 chez 59 patients [90,8%], syndrome de relargage cytokinique de grade 3-4 chez 3 patients [4,6%], effets indésirables neurologiques de grade 1-2 chez 22 patients [33,8%] et de grade 3-4 chez 6 patients [9,2%]). Treize patients ont été hospitalisés en unité de soins intensifs en raison de ces toxicités.

Onze décès ont été rapportés au moment de l'export des données du registre, dont 4 sont survenus après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (3 décès dû à une progression de la maladie, et 1 dû à une maladie concomitante inconnue), et 7 sont survenus avant l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (5 décès dû à une progression de la maladie, 1 dû à une mort naturelle, et 1 dû à une raison inconnue).

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

³ Réseau européen de traitement des données et système de gestion pour la notification et l'évaluation des effets indésirables suspectés de médicaments qui ont été autorisés ou en cours d'étude dans des essais cliniques dans l'Espace économique européen (EEE). L'Agence européenne des médicaments (EMA) exploite le système au nom du réseau de réglementation des médicaments de l'Union européenne (UE).

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 ;
- 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 de 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. Discussion

Sans objet.

5. 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 de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 13/07/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 13/07/2022).

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

5.2 Absence de traitement approprié

Depuis la décision de la HAS en date du 13/07/2022, 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 BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), 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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 13/07/2022, 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.

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

Depuis la décision de la HAS en date du 13/07/2022, l'appréciation du caractère présumé innovant n'a pas été modifiée

Ce médicament est susceptible d'être 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.

5.5 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 diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».

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.