



Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce dans le lymphome diffus à grandes cellules B
en 2^{ème} ligne

YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel)

Rapport n°1 - Période du 25/07/2022 au 01/03/2023

1. Introduction

Le 13/07/2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé une autorisation d'accès précoce (AP) pré-autorisation de mise sur le marché (AMM), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel) 0,4 – 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion 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 (CSH)* ».

YESCARTA[®] a été mis à disposition dans le cadre de cet AP à partir du 25/07/2022.

En date du 14/10/2022, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé à la spécialité YESCARTA[®] une AMM dans l'indication : « *Traitement des patients adultes atteints de 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* ».

Le 16/02/2023, la HAS a octroyé une autorisation d'AP post-AMM pour le médicament YESCARTA[®] dans l'indication 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 des patients atteints de 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 chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires », élargissant ainsi le périmètre de l'accès précoce à l'ensemble de l'AMM.

Ce résumé du rapport de synthèse couvre l'ensemble des patients inclus dans l'accès précoce de YESCARTA® depuis le 25 juillet 2022 et jusqu'au 1^{er} mars 2023 (date d'export de la base).

2. Données recueillies

Les données recueillies et décrites ci-dessous sont extraites du registre DESCAR-T du LYSARC.

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période du 25/07/2022 au 01/03/2023 couverte par ce rapport, 145 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et approuvées, l'ensemble de ces demandes respectaient les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

Parmi les 145 patients, 2 ont été exclus de l'analyse (1 n'était pas enregistré dans le registre DESCAR-T et 1 présentait une incohérence dans le nom du produit).

De plus, 5 patients n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse pour les raisons suivantes :

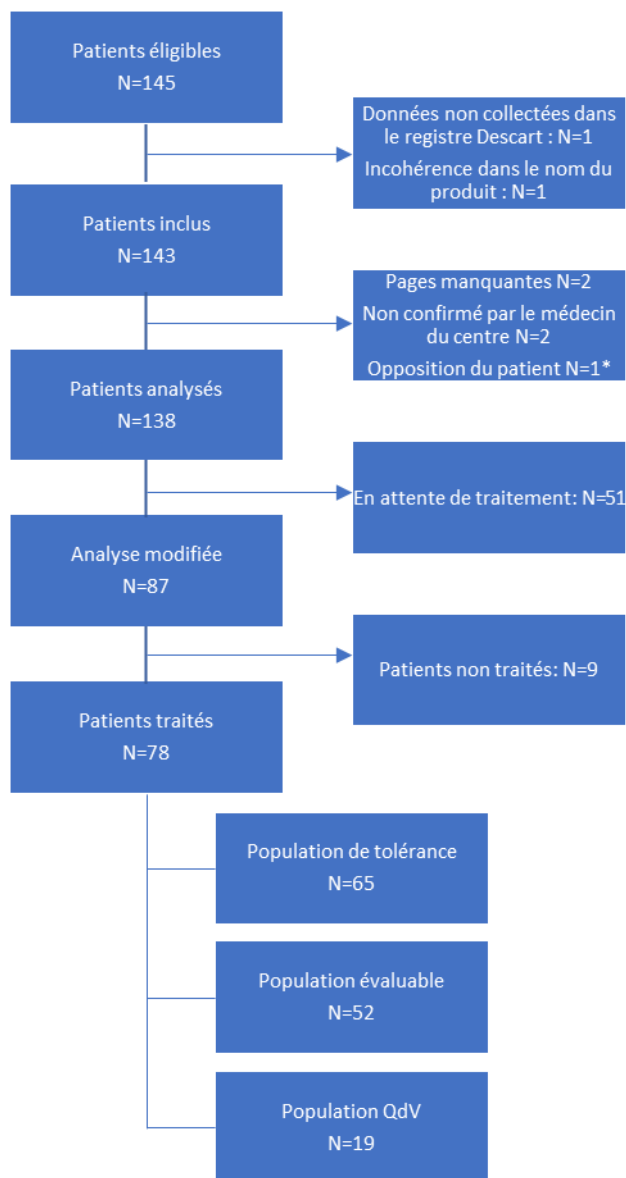
- absence de pages complétées dans le registre (n=2) ;
- le médecin référent du centre n'a pas confirmé la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (n=2) ;
- opposition d'un patient au recueil et au traitement de ses données (n=1)*.

Parmi les patients inclus dans la population d'analyse (N=138), 51 étaient en attente de traitement au moment de l'exportation des données et ont été exclus de l'analyse.

La population décrite dans ce rapport correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'analyse modifiée (N=87). Parmi eux, 78 ont été traités avec YESCARTA® et 9 n'ont pas reçu de traitement.

* Conformément au RGPD, le patient a fait opposition au recueil et au traitement de ses données. Elles ne sont pas analysées dans ce rapport. Cependant, dans le cadre de l'accès précoce, les données de ce patient seront recueillies et utilisées pour les analyses pour les rapports ultérieurs à destination de la HAS.

Figure 1 Disposition des patients



* Données exclues de cette analyse. Conformément à la réglementation, les données de ce patient seront collectées pour une prochaine analyse.

Population de tolérance : patients traités ayant fait l'objet d'au moins une évaluation en pharmacovigilance (y compris les patients décédés avant tout suivi prévu d'effets indésirables).

Population évaluable : Tous les patients traités par YESCARTA® avec au moins une visite de suivi pour l'efficacité ou qui sont décédés avant la première évaluation.

Population QdV : patients traités avec au moins une évaluation de la qualité de vie

Le suivi médian depuis la confirmation de l'éligibilité était de 3 mois (intervalle : 2,8 ; 3,4) et le suivi médian depuis l'injection de YESCARTA® était de 1,1 mois (intervalle : 1,0 ; 1,2).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients et caractéristiques de la maladie

	Patients traités	Patients non traités	Analyse modifiée*	Population totale
	N=78	N=9	N=87	N=143
Sexe				
Homme	48 (61.5%)	3 (33.3%)	51 (58.6%)	89 (62.2%)
Femme	30 (38,5%)	6 (66.7%)	36 (41.4%)	54 (37.8%)
Age lors de la RCP (années)				
Médiane (min ; max)	60.0 (23; 79)	65.0 (42; 77)	60.0 (23; 79)	59.0 (22 ;79)
Groupes d'âges lors de la RCP (années)				
18-64	51 (65.4%)	4 (44.4%)	55 (63.2%)	96 (67.1%)
65-75	23 (29.5%)	4 (44.4%)	27 (31.0%)	40 (28.0%)
> 75	4 (5.1%)	1 (11.1%)	5 (5.7%)	7 (4.9%)
Poids (kg)				
N	77	8	85	105
Manquant	1	1	2	38
Moyenne (ET)	74.6 (17.69)	81.4 (43.56)	75.2 (21.10)	75.0 (20.23)
Médiane	72.0	75.5	73.0	73.0
Q1; Q3	63; 88	60; 78	63; 86	63 ;85
Min; Max	42; 138	43; 183	42; 183	39 ; 183
Taille (cm)				
N	76	8	84	105
Manquant	2	1	3	38
Moyenne (ET)	170.3 (10.54)	153.9 (33.89)	168.7 (14.86)	168.6 (13.91)
Médiane	170.5	164.5	170.0	170.0
Q1; Q3	162; 178	154; 171	161; 178	160 ; 178
Min; Max	148; 193	73; 180	73; 193	73 ; 193
ECOG lors de la RCP				
0-1	62 (79.5%)	8 (88.9%)	70 (80.5%)	86 (60.1%)
>=2	7 (9.0%)	0 (0.0%)	7 (8.0%)	9 (6.3%)
Manquant	9 (11.5%)	1 (11.1%)	10 (11.5%)	48 (33.6%)
LDH (RCP) > Normal				
Non	29 (37.2%)	1 (11.1%)	30 (34.5%)	39 (27.3%)
Oui	48 (61.5%)	7 (77.8%)	55 (63.2%)	66 (46.2%)
Manquant	1 (1.3%)	1 (11.1%)	2 (2.3%)	52 (36.4%)
Classification Ann Arbor				
Inconnu	11 (14.1%)	0 (0.0%)	11 (12.6%)	52 (36.4%)
I-II	8 (10.3%)	1 (11.1%)	9 (10.3%)	11 (7.7%)
III-IV	59 (75.6%)	8 (88.9%)	67 (77.0%)	80 (55.9%)
Comorbidité HCT-CI évaluée	78 (100.0%)	9 (100.0%)	87 (100.0%)	113 (79.0%)
Au moins une comorbidité HCT-CI	35 (44.9%)	5 (55.9%)	40 (46.0%)	45 (39.8%)
Lymphodéplétion Maladie volumineuse (Bulky disease) (>5cm)	77 (98.7%)	0 (0.0%)	77 (88.5%)	NA

Non	58 (75.3%)	0 (0.0%)	13 (75.3%)	NA
Oui	13 (16.9%)	0 (0.0%)	13 (16.9%)	NA
Manquant	6 (7.8%)	0 (0.0%)	6 (7.8%)	NA
Traitement d'attente (Bridging therapy)	65 (83.3%)	7 (77.8%)	72 (82.8%)	NA
Statut de la maladie avant la perfusion de YESCARTA®				
Réponse complète	6 (9.2%)	0 (0.0%)	6 (8.3%)	NA
Réponse partielle	17 (26.2%)	1 (25.0%)	18 (25.0%)	NA
Maladie stable	6 (9.2%)	0 (0.0%)	6 (8.3%)	NA
Maladie progressive	35 (53.8%)	4 (75.0%)	39 (54.2%)	NA
Non évalué	1 (1.5%)	1 (14.3%)	2 (2.8%)	NA
Manquant	/	1 (14.3%)	1 (1.4%)	NA

**Inclus les patients traités et non traités en excluant les patients en attente de traitement*

*ET : écart type, RCP : réunions de concertation pluridisciplinaire, ECOG : Échelle de statut de performance, LDH : Lactico-déshydrogénase, HCT-
CI : indice de comorbidité spécifique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques,*

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, l'ensemble des 28 centres qualifiés et expérimentés ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP de YESCARTA®. Parmi ces 28 centres, 22 d'entre eux ont administré YESCARTA® à la date de l'export. La répartition géographique sur le territoire est homogène.

2.2. Conditions d'utilisation du médicament

A la date de l'export, 78 patients sur 87 avaient reçu une injection unique de YESCARTA®.

Le délai médian entre la RCP et la leucaphérèse était de 17 jours (Q1-Q3 : 13-26).

Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de YESCARTA® était de 36 jours (Q1-Q3 : 33-43) et entre la RCP et la perfusion de YESCARTA®, de 54 jours (Q1-Q3 : 47-66).

Le délai médian entre la RCP et la commande de YESCARTA® était de 6 jours (Q1-Q3 : 1-11), entre la commande et la réception de YESCARTA® était de 38 jours (Q1-Q3 : 35-43), et entre la commande de YESCARTA® et la perfusion était de 49 jours (Q1-Q3 : 45-55).

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

2.3. Données d'efficacité

2.3.1. Réponse au traitement

Parmi les 78 patients traités, 52 patients avaient eu une visite de suivi à 1 mois et correspondaient à la population d'analyse « *population évaluable* » (tableau 2) :

- Le taux de réponse global à 1 mois était de 76,9% (40 patients).
- Le meilleur taux de réponse global était de 76,9 % [IC 95 % 63,2 % ; 87,5 %] et le délai médian pour obtenir la meilleure réponse était de 0,99 mois [min-max : 0,2-1,5 ; Q1-Q3 : 0,9-1,1].
- Le meilleur taux de réponse complète était de 57,7 % [IC 95 % : 43,2 % ; 71,3 %] (n=30)

Tableau 2 : Réponse au traitement* après la première administration de YESCARTA®

	Population évaluable **		
	N=52		
	M1 N=52	M3 N=15	M6 N=4
Taux de réponse globale (TRG)			
TRG	40 (76.9%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)
IC à 95%	[63.2% ; 87.5%]	[11.8% ; 61.6%]	[0.0% ; 60.2%]
Taux de réponse complète (TRC)			
TRC	30 (57.7%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)
IC à 95%	[43.2% ; 71.3%]	[11.8% ; 61.6%]	[0.0% ; 60.2%]

* Définis par le taux de réponse complète et le taux de réponse partielle

** Population évaluable : Tous les patients traités par YESCARTA® avec au moins une visite de suivi pour l'efficacité ou qui sont décédés avant la première évaluation.

IC : intervalle de confiance

2.3.2. Survie

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 (population de tolérance), 4 (6,2 %) patients sont décédés (résultats détaillés dans la partie effets indésirables ci-dessous) pour les raisons suivantes :

- Progression : 3 (75 %)
- Maladie concomitante : 1 (25 %) (données manquantes concernant l'état de santé au moment du décès).

2.4. Données de qualité de vie

Un questionnaire de qualité de vie a été remis à 65 patients au moment de la lymphodéplétion, à 40 patients qui ont atteint 1 mois de suivi et à tous les patients (9 patients) qui ont atteint 3 mois de suivi.

Parmi les patients qui ont reçu le questionnaire, 19 l'avaient retourné complété à l'inclusion, 18 à M1 et 6 à M3.

La raison la plus fréquente invoquée pour les patients qui n'avaient pas retourné les questionnaires complétés était le manque de ressources et l'oubli.

Les questionnaires avaient déjà été renvoyés pour 84,6 % des patients au moment de la lymphodéplétion (n=55 sur 65), 75 % à un 1 mois de suivi (n=30) et 77,8 % à 3 mois de suivi (n=7).

Pour les patients n'ayant pas renvoyé leur questionnaire, le délai médian entre la date théorique de remplissage et la date d'export de la base de données était supérieur à 30 jours. Il est malheureusement probable que ces questionnaires ne soient jamais disponibles.

Tableau 3 : Résumés du recueil des questionnaires de Qualité de Vie

	Patients traités (N=78)			
	Inclusion	M1	M3	M6
Patients en vie lors de la visite	78	52	12	0
Questionnaire de qualité de vie fourni	65	40	9	NA
Questionnaire de qualité de vie reçu	55	30	7	NA
Questionnaire de qualité de vie rempli au moment adéquat	41	23	4	NA
Population QdV*	19	18	6	

** Population QdV : patients traités avec au moins une évaluation de la qualité de vie*

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par ce rapport :

- Aucun cas n'a été identifié dans Eudravigilance concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

- 11 cas de pharmacovigilance incluant 13 effets indésirables ont été rapportés au laboratoire Gilead, dont 3 graves. Dans tous ces cas, les effets indésirables rapportés sont survenus entre l'aphérèse et l'administration de YESCARTA®. 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.

Tableau 4 : Effets indésirables spécifiques aux CAR T-cells

	Population de tolérance *	
	N=65	
Toxicité spécifique aux CAR-T	62	(95.4%)
Syndrome de relargage cytokinique (CRS)		
Aucun	62	(95.4%)
Grade 1-2	59	(90.8%)
Grade 3-4	3	(4.6%)
Grade 5	0	(0.0%)
Manquant	0	(0.0%)
Neurotoxicité		
Aucune	28	(43.1%)
Grade 1-2	22	(33.8%)
Grade 3-4	6	(9.2%)
Grade 5	0	(0.0%)
Manquant	0	(0.0%)

* Population de tolérance: patients traités ayant fait l'objet d'au moins une évaluation en pharmacovigilance (y compris les patients décédés avant tout suivi prévu d'effets indésirables).

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

3. Conclusion

Ce rapport contient les données de l'accès précoce (AP) recueillies sur la période allant du 25 juillet 2022 au 1^{er} mars 2023.

Les données décrites sont extraites du registre DESCAR-T du LYSARC.

Sur la période couverte par ce rapport, 145 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées par Kite-Gilead et 145 patients ont été inclus dans cet AP conformément aux critères d'éligibilité décrits dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD). Parmi eux, 2 patients n'étaient pas enregistrés dans le registre DESCAR-T et ont donc été exclus.

Parmi les 78 patients traités, 52 patients ont effectué une visite à M1 et présentent donc une réponse évaluable. Les résultats d'efficacité dans cette population étaient comparables à ceux observés dans les essais cliniques, à savoir un taux de réponse global de 76,9% avec un taux de réponse complète de 57,7%. 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.

Sur la période couverte par ce rapport, 11 cas de pharmacovigilance incluant 13 effets indésirables ont été rapportés au laboratoire Gilead, dont 3 graves. Dans tous ces cas les effets indésirables rapportés sont survenus entre l'aphérèse et l'administration de YESCARTA®.

En ce qui concerne la tolérance au traitement rapportée dans le registre DESCAR-T du LYSARC, des événements indésirables spécifiques aux CAR-T cells ont été signalés pour 62 patients (95,4 %). 59 patients (90,8 %) ont présenté un syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2, 3 patients (4,6 %) ont présenté syndrome de relargage cytokinique de grade 3-4, 22 patients (33,8 %) ont présenté une neurotoxicité de grade 1-2 et 6 patients (9,2%) ont présenté une neurotoxicité de grade 3-4.

Aucun nouveau signal n'a été identifié et les données étaient cohérentes avec le profil de tolérance connu de YESCARTA®.

En conclusion, environ 7 mois après la mise à disposition de YESCARTA® dans le cadre de cet accès précoce, ces données semblent être alignées avec les résultats des essais cliniques en 2^{ème} ligne du lymphome diffus à grandes cellules B. Des analyses plus approfondies concernant l'efficacité, la tolérance et l'impact de YESCARTA® sur la qualité de vie sont nécessaires. Une augmentation de la durée du suivi et une collecte de données supplémentaires via le registre DESCAR-T du LYSARC seront également nécessaires.