Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce Lymphome Folliculaire

YESCARTA® axicabtagene ciloleucel

Rapport n°1 Période du 23/05/2022 au 18/11/2022

1- Introduction

Le 14/04/2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP), 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 10^8 cellules, dispersion pour perfusion dans l'indication : « *Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique.* »

YESCARTA a été mis à disposition dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce à partir du 23/05/2022.

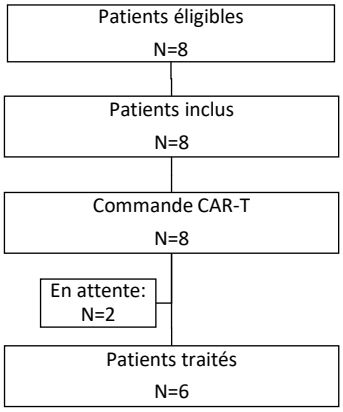
En date du 21/06/2022, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé à la spécialité YESCARTA une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de l'accès précoce.

2- Données recueillies

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

Au cours de la période du 23/05/2022 au 18/11/2022 couverte par ce rapport, 7 centres ayant inclus au moins un patient, ont participé à l'Accès Précoce. Huit demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues. Le détail est présenté en Figure 1.

Figure 1 Disposition des patients



a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

A la date du cut-off du 18/11/2022, le suivi médian entre l'injection et l'export des données est de 0,57 mois soit environ 17 jours. Parmi les 8 patients inclus, 6 ont été traités par Yescarta 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. 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 générales des patients

Tableau 1 Caractéristiques générales des patients

	Patients traités	Patients éligibles
	N=6	N=8
Sexe		
Homme	5 (83.3%)	6 (75.0%)
Femme	1 (16.7%)	2 (25.0%)
Age (année)		
N	6	8
Manquant	0	0
Moyenne (ET)	59.5 (9.97)	61.9 (10.03)
Médiane	59.5	64.5
Min ; Max	47 ; 70	47 ; 75
Poids (kg)		
N	6	7
Manquant	0	1
Moyenne (ET)	83.8 (18.08)	83.1 (16.61)
Médiane	83.5	83.0
Min ; Max	60 ; 105	60 ; 105

Caractéristiques générales de la maladie

Tableau 2 Caractéristiques de la maladie

	Patients traités		Patients éligibles	
	N=6		N=8	
Diagnostic initial				
Lymphome Folliculaire grade 1-3a	6 (100.0%)		8	(100.0%)
Diagnostic à l'inclusion				
Lymphome Folliculaire grade 1-3a	5 (100.0%)		7	(100.0%)
Manquant	1		1	
Temps entre la fin de la dernière ligne de traitement et l'éligibilité au traitement par Yescarta (mois)				
N	5		7	
Manquant	1		1	
Moyenne (ET)	4.88 (7.210)		3.52 (6.330)	
Médiane	0.85		0.59	
Min ; Max	0.1 ; 17.1		-0.2 ; 17.1	
Nombre de lignes de traitement enregistrées dans l'eCRF				
N	6		8	
Manquant	0		0	
Moyenne (ET)	3.5 (0.55)		3.6 (0.74)	
Médiane	3.5		3.5	
Min ; Max	3 ; 4		3 ; 5	
ECOG				
0-1	5	(83.3%)	7	(87.5%)
>=2	1	(16.7%)	1	(12.5%)
FLIPI				
0	0	(0.0%)	0	(0.0%)
1	1	(25.0%)	1	(25.0%)
2	0	(0.0%)	0	(0.0%)
3	3	(75.0%)	3	(75.0%)
4	0	(0.0%)	0	(0.0%)
5	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Manquant	2		4	
POD24				
Non	4	(66.7%)	6	(75.0%)
Oui	2	(33.3%)	2	(25.0%)
Ann Arbor Stage				
I-II	1	(16.7%)	1	(12.5%)
III-IV	5	(83.3%)	7	(87.5%)
LDH élevées (LDH>N)				
Non	3	(50.0%)	4	(50.0%)
Oui	3	(50.0%)	4	(50.0%)

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, 7 centres qualifiés et expérimentés ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP de YESCARTA pour le Lymphome Folliculaire. Parmi ces 7 centres, 6 d'entre eux ont administré YESCARTA. La répartition géographique sur le territoire est homogène.

b. Conditions d'utilisation du médicament

A la date du cut-off, 6 patients sur 8 avaient été injectés, tous avaient reçu une injection unique de YESCARTA. 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 dans un délai médian de 9 jours. Le temps entre l'aphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 56,5 jours avec un temps de production de 24,5 jours (du prélèvement du matériel d'aphérèse à la livraison des cellules YESCARTA). Un patient sur 6 a reçu un cycle de thérapie d'attente (bridge) avant la lymphodéplétion.

c. Données d'efficacité

Parmi les 4 patients évaluables pour une analyse d'efficacité du traitement au moment de l'export des données du registre, tous étaient en vie et aucune progression n'a été rapportée (la médiane du suivi depuis la première injection de cellules YESCARTA est de 1 mois IC 95 % [0,3 ; 1,5]).

Concernant les 4 patients évaluables, avec un suivi médian de 1 mois, 3 ont obtenu une réponse complète (données manquantes pour 1 patient).

En raison d'une durée de suivi encore courte après l'injection de YESCARTA, la survie globale n'a pas été évaluée. Aucune progression après l'injection de YESCARTA n'a été signalée et tous les patients étaient en vie au moment de l'export des données du registre.

d. Données de qualité de vie

Au moment de l'export des données du registre, peu de questionnaires de qualité de vie étaient disponibles : seuls 2 patients étaient évaluables pour la qualité de vie. Par conséquent, seule une description des questionnaires reçus par visite réalisée est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 Résumés du recueil des questionnaires de Qualité de Vie

	Patients traités (N=6)			
	Lymphodepletion	**D0-D10**	**M1**	**M3**
Statuts eCRF				
Complété	NA	6	4	0
Suivi en cours	NA	0	2	4
Statut patient, si complété				
Vivant	6	6	4	NA
Décédé	0	0	0	NA
Si vivant,				
QoL questionnaire fourni au patient	5	NA	3	NA
QoL questionnaire reçu	4	NA	3	NA
QoL questionnaire complété selon le planning	3	NA	3	NA

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par ce rapport, aucun cas de pharmacovigilance n'a été reçu par le laboratoire Gilead, et aucun cas n'a été identifié dans Eudravigilance concernant les patients inclus dans cet accès précoce.

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 [83,3%], effets indésirables neurologiques de grade 1-2 chez 2 patients [33,3%] et de grade 3-4 chez 1 patient [16,7%]). 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.

Tableau 4 Effets indésirables spécifiques aux CAR T-cells.

	Safety set N=6	
Syndrome de relargage cytokinique (CRS)		
tous grades	5	(83.3%)
Grade manquant	0	(0.0%)
Grade 1-2	5	(83.3%)
Grade >= 3	0	(0.0%)
Grade 5	0	(0.0%)
Neurotoxicité		
tous grades	3	(50.0%)
Grade manquant	0	(0.0%)
Grade 1-2	2	(33.3%)
Grade >= 3	1	(16.7%)
Grade 5	0	(0.0%)

3- Conclusion

Ce rapport couvre la première période de l'accès précoce : du 23 mai 2022 (démarrage de l'accès précoce) au 18 novembre 2022. Les données recueillies et présentées sont issues du registre DESCAR-T du LYSARC. Au cours de cette période, 8 formulaires de demande d'accès au traitement ont été reçus et 8 patients ont été inclus selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. L'âge médian des patients inclus était de 64,5 ans. 87,5% avaient un statut ECOG de 0 ou 1 et 100% avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus avant l'inclusion. 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 dans un délai médian de 9 jours.

Parmi les 8 patients, 6 avaient reçu une injection de YESCARTA au moment de l'extraction des données du registre et le statut des injections de YESCARTA était en attente pour 2 patients. Le temps entre l'aphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 56,5 jours avec un délai de production de 24,5 jours (du prélèvement du matériel d'aphérèse à la livraison de YESCARTA).

Concernant les 4 patients évaluables, avec un suivi médian de 1 mois, 3 ont obtenu une réponse complète (données manquantes pour 1 patient).

En ce qui concerne la tolérance au traitement, des événements indésirables spécifiques aux CAR-T cells ont été signalés pour 5 patients (83,3 %). Cinq patients (83,3 %) ont présenté un syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2, aucun syndrome de relargage cytokinique de grade ≥ 3 n'a été observé. Deux patients (33,3 %) ont présenté une neurotoxicité de

grade 1-2 et 1 patient (16,7%) a présenté une neurotoxicité de grade ≥ 3. Il n'a pas été observé d'effet indésirable de grade 5.

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

En conclusion, environ 6 mois après la mise à disposition d'axicabtagene ciloleucel dans le cadre d'un accès précoce dans l'indication " traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins trois lignes de traitement systémique ", et sur la base de ces données très préliminaires, l'efficacité et la sécurité de YESCARTA semblent en ligne avec les résultats de l'étude ZUMA-5. Des analyses plus approfondies concernant l'efficacité, la tolérance et l'impact de YESCARTA sur la qualité de vie sont nécessaires avec l'augmentation de la durée du suivi et la collecte de données supplémentaires mise en place via le registre DESCAR-T du LYSARC.