

Décision n°2023.0505/DC/SEM du 21 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECARTUS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 décembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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°2023.0001 du 5 janvier 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCES reçue le 5 octobre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 octobre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 décembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 5 janvier 2023 à la spécialité TECARTUS du laboratoire GILEAD SCIENCES dans l'indication « Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours :

- Phi + après au moins deux lignes de traitement
 - Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab »
- 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 par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 décembre 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****brexucabtagene autoleucel (cellules auto-
logues CD3+ transduites anti-CD19)****TECARTUS 0,4 – 2×10^8
cellules,****Dispersion pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023**

1

- Leucémie aiguë lymphoblastique B
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de **TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)** dans l'indication suivante : « **Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours :**

- **Phi + après au moins deux lignes de traitement ;**
- **Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab »**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	brexucabtagene autoleucel TECARTUS 0,4 - 2 × 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion – 1 poche de 68 mL (CIP : 34009 550 772 0 6)
Laboratoire	GILEAD
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 05/01/2023 ¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours : – Phi + après au moins deux lignes de traitement ; – Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 02/09/2022 – AMM conditionnelle – Plan de gestion des risques (PGR).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I Médicament de Thérapie Innovante (MTI) – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. – TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé autorisé à l'administration de médicaments à base de cellules CAR T. Statut particulier – Médicament orphelin dans le lymphome à cellules du manteau (13/11/2019) et dans la leucémie aiguë lymphoblastique (19/10/2020), – ATU nominative depuis le 6 décembre 2019, accès compassionnel depuis le 1er juillet 2021, – Accès précoce post AMM (AP2) depuis le 05/01/2023
Posologie dans l'indication évaluée	Une dose unique de TECARTUS contient 2 × 10 ⁶ cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (intervalle : 1 × 10 ⁶ – 2 × 10 ⁶ cellules/kg), ou au maximum 2 × 10 ⁸ cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg dans une poche de perfusion contenant environ 68 mL de dispersion. Il est recommandé de perfuser TECARTUS 3 à 14 jours après avoir terminé la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19. Il s'agit plus précisément d'une immunothérapie anticancéreuse constituée de cellules T autologues (prélevées chez

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 1^{er} janvier 2023 relatif à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TECARTUS \(brexucabtagene autoleucel\) - Leucémie aiguë lymphoblastique B \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-commission-de-la-transparence/2023-01-01-tecartus-brexucabtagene-autoleucel-leucemie-aigue-lymphoblastique-b)

	le patient lui-même par leucaphérèse) et génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR), comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta, dirigé contre l'antigène CD19. Il ne s'agit pas du premier représentant de sa classe pharmacothérapeutique.
Mécanisme d'action	La liaison des cellules CAR-T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 active la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, à la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à la destruction des cellules cibles exprimant le CD19.
Informations au niveau international	L'évaluation de la prise en charge est en cours dans les autres pays européens. Pour les Etats-Unis : le libellé est plus large que l'indication validée par l'AMM centralisée « <i>Treatment of adult patients (18 years and older) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i> ».
Autre indication de l'AMM	Pour rappel, TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est également indiqué dans le « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'évaluation et de l'adoption de l'avis : 6 décembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

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

3.2.1 Données relatives au PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 03/03/2023 au 01/06/2023 (date du gel de base du registre DESCAR-T).

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Maximum de 60 patients par an
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 10 patients – Inclus dans l'analyse : 8 patients, dont 4 ont été exposés au traitement et 4 disposants d'un statut « population en cours »

Durant la période allant du 03/03/2023 au 01/06/2023, 10 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement, parmi lesquels 8 patients ont été inclus (les 2 autres patients ont été exclus de l'étude en raison de leur inclusion dans une autre étude clinique pour l'un et pour l'autre aucune donnée

n'avait été reportée dans le registre DESCAR-T dans le cadre de l'accès précoce). Au sein des 8 patients inclus, 4 ont été traités et les 4 restants étaient considérés comme « en cours ».

Le suivi médian (min – max) depuis la confirmation de l'éligibilité était de 1,9 mois (0 – 1,9 mois) et le suivi médian depuis l'administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) chez les patients traités était de 0,2 mois (0 – 0,3 mois).

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 statut ECOG, le score EGIL (*European Group for Immunological Classification of Leukemias*), la classification de la leucémie lymphoblastique B aiguë, la présence d'un chromosome Philadelphie, le statut tumorale de la protéine 53 (TP53), le statut de la protéine IKAROS, l'atteinte du système nerveux central, le phénotype des cellules B ciblé, le nombre et la nature des lignes de traitements antérieurs, le nombre de patients en première rechute, l'antériorité concernant les transplantations, la mise en place d'un traitement dit « de bridge » et le statut à l'issue de celui-ci.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 8 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge médian (min – max) était de 63,5 ans (38 – 70 ans) dont la moitié avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans, et un nombre équivalent d'hommes et de femmes. Le score ECOG était de 0 ou 1 pour 87,5 % des patients (n = 7), et absent pour l'un des patients (12,5 %).

Concernant l'histoire de la maladie, aucun patient ne disposait d'un chromosome Philadelphie et 71,4 % des patients (n = 5) disposaient d'un statut TP53 non évalué. Le nombre médian (min – max) de lignes de traitement antérieur était de 3 (1 – 4) : blinatumomab pour 6 patients (75,0 %) et inotuzumab pour 3 patients (37,5 %). Enfin, 4 patients (50,0 %) ont reçu un traitement dit « de bridge » au cours du traitement par CAR-T, dont 3 patients (75,0 %) y ont été réfractaires et une réponse hématologique complète a été observée.

Au total, 7 centres ont remonté des données relatives à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans le cadre de cet accès précoce. La grande majorité était des CHU (n = 6) et un Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient essentiellement les délais de commande et d'administration de la spécialité.

Le délai médian entre la réunion de concertation tumorale et la leucaphérèse était de 12,5 jours. Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) était de 32,5 jours, ce qui donne un délai médian entre la réunion de concertation tumorale et la perfusion de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) de 47,5 jours.

Le délai médian entre la réunion de concertation tumorale et la commande de CAR-T était de 4,5 jours, et le délai avant réception était de 28,5 jours. Entre la commande de CAR-T et l'administration, le délai était de 39,5 jours.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par le laboratoire dans sa base de déclaration au cours de cette période.

Cependant, un syndrome de relargage des cytokines, de grade 3, est apparu un jour après l'administration de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) et a été rapporté dans le registre DESCAR-T. Le patient est décédé quelque temps après des suites d'une insuffisance rénale et hémodynamique associée à de la fièvre.

Données issues du 6^{ème} PBRER (periodic benefit-risk evaluation report)

Le brexucabtagene autoleucel est commercialisé depuis le 24 juillet 2020 et est approuvé dans 37 pays. Au 23 juillet 2023, 382 patients ont été exposés au brexucabtagene autoleucel dans le cadre d'études cliniques. Environ 2 124 patients ont été exposés dans le cadre de la post-commercialisation et environ 248 patients ont été exposés dans le cadre de l'utilisation compassionnelle. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 23 juillet 2023 à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) était d'environ 2 754 années-patients.

Durant le dernier rapport (couvrant la période du 24 janvier 2023 au 23 juillet 2023), la réaction liée à la perfusion a été ajoutée au CCDS (*Company Core Data Sheet*) de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) en tant qu'effet indésirable du médicament. Aucun autre nouveau signal n'a été mis en évidence au cours de cette période.

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 05/01/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante, dans la mesure où la survenue d'une rechute est un événement extrêmement péjoratif dans l'histoire de la maladie.

5.2 Absence de traitement approprié

Dans le périmètre restreint de traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement, et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab, soit une situation de dernier recours, il n'existe pas de traitement approprié.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans cette situation de dernier recours.

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

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), dans l'indication considérée de dernier recours, est susceptible d'être innovant car :

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées ;
- il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en situation de dernier recours ;
- il comble un besoin médical non couvert en situation de dernier recours qu'est la rechute ou la maladie réfractaire après au moins deux lignes de traitement chez des patients en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) dans l'indication « Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours :

- Phi + après au moins deux lignes de traitement ;
- Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inotuzumab ».

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.**

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.