

Décision n°2024.0094/DC/SEM du 4 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 4 avril 2024.

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°2022.0125 du 14 avril 2022 ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0154 du 6 avril 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD SCIENCES reçue le 5 janvier 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 25 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 janvier 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 6 avril 2023 pour la spécialité **YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)** du laboratoire GILEAD SCIENCES dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, 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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 4 avril 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr 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 27 mars 2024**

1

- Lymphome folliculaire
- 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	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation	4
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.5	Recommandations	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	axicabtagene ciloleucel, 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion (L01XL03) – Poche pour perfusion (Code CIP : 34009 550 574 1 3 / Code UCD : 34008 944 045 6 9)
Laboratoire	GILEAD Sciences
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 21/06/2022 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 14/04/2022¹ 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 folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique ». En date du 18 janvier 2023, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'indication de l'AMM, octroyant un SMR important et une ASMR V. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
Conditions et statuts	– 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 – Statuts particuliers • Médicament orphelin (08/10/2015) • Accès précoce pré-AMM (14/04/2022) autorisé dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique », et renouvelée le 06/04/2023³.
Posologie dans l'indication évaluée	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est strictement réservé pour une utilisation autologue. 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 x 10⁶ cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ cellules/kg), avec un maximum de 2 x 10⁸ cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg.

¹ HAS. Avis de la HAS du 14/04/2022 relatif à YESCARTA (axicabtagène ciloleucel). Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - YESCARTA \(axicabtagène ciloleucel\) - Lymphome folliculaire \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-has/2022/04/14/axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire)

² HAS. Avis de la HAS du 18/01/2023 relatif à YESCARTA (axicabtagène ciloleucel). Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - YESCARTA \(axicabtagène ciloleucel\) - Lymphome folliculaire \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-has/2023/01/18/axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire)

³ HAS. Avis de la HAS du 06/04/2023 relatif à YESCARTA (axicabtagène ciloleucel). Disponible en ligne sur : [Haute Autorité de Santé - YESCARTA \(axicabtagène ciloleucel\) - Lymphome folliculaire \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-has/2023/04/06/axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire)

	La disponibilité de Yescarta doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	CAR T (anti-CD19)
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) : – dispose d'une AMM aux Etats-Unis, au Canada, en Israël ainsi qu'en Australie dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique » ; – dispose d'une AMM aux en Europe (procédure centralisée), au Royaume-Uni et en Suisse dans l'indication de l'AP à savoir « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique » .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu (renouvellement de l'Accès Précoce le 06/04/2023), l'environnement médical a évolué, sans modifier la stratégie de prise en charge :

- LUNSUMIO (mosunetuzumab) a été évalué par la Commission de la Transparence le 22/11/2023⁴ dans l'indication en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, octroyant un SMR insuffisant. Ainsi au regard de cette évaluation, LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'est pas disponible en France.

Depuis la décision de la HAS en date du 06/04/2023 (premier renouvellement de l'autorisation d'accès précoce), aucun nouveau comparateur cliniquement pertinent n'a été identifié.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis la dernière décision de la HAS en date du 06/04/2023, aucune nouvelle donnée clinique n'a été transmise par le laboratoire.

3.2 Données d'utilisation

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

⁴ Avis de la HAS du 22/11/2023 relatif à LUNSUMIO (mosunetuzumab). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - LUNSUMIO \(mosunetuzumab\) - Lymphome folliculaire \(LF\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-sansecurite/avis/avis-de-la-has-du-22-11-2023-relatif-a-lunsumio-mosunetuzumab-lymphome-folliculaire-lf)

données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 18/11/2022 au 01/09/2023, ainsi que les données cumulatives à savoir l'ensemble des données recueillies du 23/05/2022 au 01/09/2023.

3.2.1 Données relatives au PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies pour 22 patients dans le cadre du PUT-RD sur la période du 23/05/2022 au 01/09/2023.

Nombre de patients concernés	- 22 fiches de demandes d'AP ont été reçues par le laboratoire : • 2 patients ont été exclus du programme (attente de confirmation clinique et antécédent de traitement par CAR-T Cell) ; • 16 patients ont été traités par YESCARTA (absence d'injection [n = 1 patient], attente d'injection [n = 3 patients]) ; - 13 patients évaluable pour l'analyse d'efficacité (diagnostic de lymphome folliculaire 3b [n = 3 patients]) ; - 15 patients évaluable pour l'analyse de tolérance ; - 5 patients évaluable pour l'analyse de qualité de vie.
Suivi des patients	• Suivi médian (min – max) depuis l'éligibilité : 7,4 mois (3,1 – 8,6 mois) • Suivi médian (min – max) depuis l'injection de YESCARTA : 4,5 mois (1,3 – 6,2 mois)

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

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.

Sur la période cumulée, les caractéristiques des 16 patients ayant eu une perfusion de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) sont les suivantes : l'âge médian (min – max) était de 63,5 ans (33 – 78 ans) dont 43,8 % avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans, et une supériorité d'hommes à savoir 62,5 %. Les patients ont reçu une médiane (min – max) de 3,0 lignes de traitement antérieures (3 – 7 lignes).

Concernant l'histoire de la maladie, 13 patients inclus avaient un lymphome folliculaire grade 1-3a. Le score ECOG était de 0 ou 1 pour 87,5 % des patients et 37,5 % des patients avaient une augmentation des LDH.

Au total, 10 centres ont remonté des données relatives à YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre de cet accès précoce, chacun ayant injecté au moins un patient.

Conditions d'utilisation du médicament

A la date du gel de base, 16 patients sur les 20 inclus dans la population d'analyse avaient reçu une injection unique de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). La majorité des patients (93,8 %) ont eu une seule leucaphérèse et un patient (6,2 %) a eu besoin d'une seconde leucaphérèse, tous ont reçu une seule injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Le délai médian entre la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et la leucaphérèse était d'environ 20 jours (dont 59 jours chez les patients nécessitant une seconde leucaphérèse), suivi d'une commande de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans un délai médian (Q1 – Q3) de 8 jours (3 – 41 jours). Le délai médian (Q1 – Q3) entre la commande de CAR-T et la réception était de 45,5 jours (40 – 60 jours), et entre la commande de CAR-T et la perfusion était de 65 jours (49 - 85 jours). Le temps médian (Q1 – Q3) entre la leucaphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 43,5 jours (33 – 63 jours). Neuf patients ont reçu un cycle de thérapie d'attente (bridge) avant la lymphodéplétion.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Parmi les 16 patients pour lesquels une administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a été effectuée, 15 étaient évaluable pour les analyses de tolérance et 13 pour les analyses d'efficacité. Au moment de l'extraction des données du registre, peu de questionnaires de qualité de vie étaient disponibles : seuls 5 patients étaient évaluable pour la qualité de vie.

Il est à noter qu'à 1 mois de suivi, le taux de réponse globale (TRG) et le taux de réponse complète (TRC) ont été de respectivement de 100 % et 92,3 %, et de 63,6 % à trois mois pour le TRG et le TRC. Le délai médian pour obtenir la meilleure réponse complète a été de 0,95 mois. Les médianes de survie globale chez les patients traités depuis l'éligibilité ou l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), n'ont pas été atteintes au moment de l'analyse, avec un suivi de 13,4 mois. Durant cette période, 2 patients sont décédés par progression de la maladie, représentant 12,5 % de la population traitée.

Concernant les données de qualité de vie, sur les 16 patients traités par YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), 10 patients ont reçu un questionnaire de qualité de vie au moment de la lymphodéplétion, 11 patients après 1 mois de suivi, 9 après 3 mois de suivi et enfin à 4 patients lors du 6^{ème} mois de suivi. Au moment de l'analyse, 5 patients avaient à minima plus d'un questionnaire de qualité de vie disponible (population de Qualité de vie). Le nombre de questionnaires et l'immaturation des données rendent l'interprétation difficile.

Au total, compte tenu du faible nombre de données 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

– Données issues de la base de données du laboratoire

Au cours de la période cumulée (du 23/05.2022 au 01/09/2023), 2 signaux incluant 4 effets indésirables (EI) ont été rapportés et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de Gilead. Parmi ces 2 signaux, 1 a été considéré comme grave et admis, et 1 cas est rejeté car l'EI est survenu après la leucaphérèse (YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'a pas été administré au patient).

Il est à noter qu'un cas grave avec une issue fatale a été rapporté. Le patient a rechuté après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), le lymphome folliculaire s'est transformé en LDGCB (Lymphome Diffus à Grande Cellule B) qui a mené au décès du patient (« EI inattendus, d'évolution fatale »).

– Données issues du registre DESCAR-T

Sur la période récente (du 18/11/2022 au 01/09/2023), les données de tolérance enregistrées dans le registre DESCAR-T du LYSARC ont permis d'identifier des EI spécifiques aux CAR T-cells chez 7 patients inclus dans cet accès précoce (syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2 chez 7 patients et effets indésirables neurologiques de grade 1-2 chez 2 patients). Aucun patient n'a été hospitalisé en unité de soins intensifs en raison de ces toxicités.

Sur la période cumulative (du 23/05.2022 au 01/09/2023), les données ont permis d'identifier des EI spécifiques aux CAR T-cells chez 15 patients inclus dans cet accès précoce (syndrome de relargage cytokinique de grade 1-2 chez 15 patients, effets indésirables neurologiques de grade 1-2 chez 6 patients et de grade 3-4 chez 2 patients). Deux patients (13,3 %) ont été hospitalisés en unité de soins intensifs en raison de cette toxicité. Depuis le début de cet accès précoce (période cumulative) 2 décès ont été rapportés après l'administration de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dû à la progression de la maladie.

4. Discussion

A la date du 1^{er} septembre 2023, les données du PUT-RD ont été recueillies pour un total de 16 patients traités. La durée médiane de suivi depuis l'éligibilité était de 7,4 mois et de suivi depuis l'injection de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) était de 4,5 mois. Le taux de réponse globale (TRG) et le taux de réponse complète (TRC) était respectivement de 100 % et 92,3 % à 1 mois, et de 63,6 % à trois mois pour le TRG et le TRC. Enfin aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par le laboratoire dans sa base de déclaration au cours de la période évaluée. Durant cette période, 2 patients sont décédés par progression de la maladie, représentant 12,5 % de la population traitée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

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 06/04/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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 06/04/2023, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu de modifier sa précédente conclusion. En effet, l'accessibilité est restreinte pour KYMRIAH (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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ Depuis la décision de la HAS en date du 06/04/2023, 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

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.

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 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.

YESCARTA 0,4 - 2×10^8 cellules, 27 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur <https://www.has-sante.fr/>