

Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce Lymphome Folliculaire
YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel)

Rapport n°2 - Périodes couvertes :

- Période récente : du 18/11/2022 au 01/09/2023
 - Période cumulative : du 23/05/2022 au 01/09/2023
-

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 10⁸ 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.

Le 06/04/2023, la HAS a procédé au renouvellement de cet accès précoce post-AMM pour une durée de 12 mois supplémentaires.

Ce second rapport couvre les données collectées selon le PUT-RD des patients inclus dans l'AP du 18/11/2022 au 01/09/2023 (période récente), ainsi que les données cumulées depuis le 23/05/2022.

2- Données recueillies

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

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Dans cette section, seule la population incluse sur la période cumulative sera décrite, toutes les informations concernant la période récente sont décrites dans le rapport DESCAR-T du LYSARC soumis concomitamment au rapport de synthèse d'accès précoce.

a.1. Suivi des patients

Au cours de la période cumulative du 23/05/2022 au 01/09/2023, 10 centres ont participé à l'inclusion de patients dans l'Accès Précoce, chacun ayant injecté au moins un patient. Vingt-deux demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues. Le détail est présenté en Figure 1.

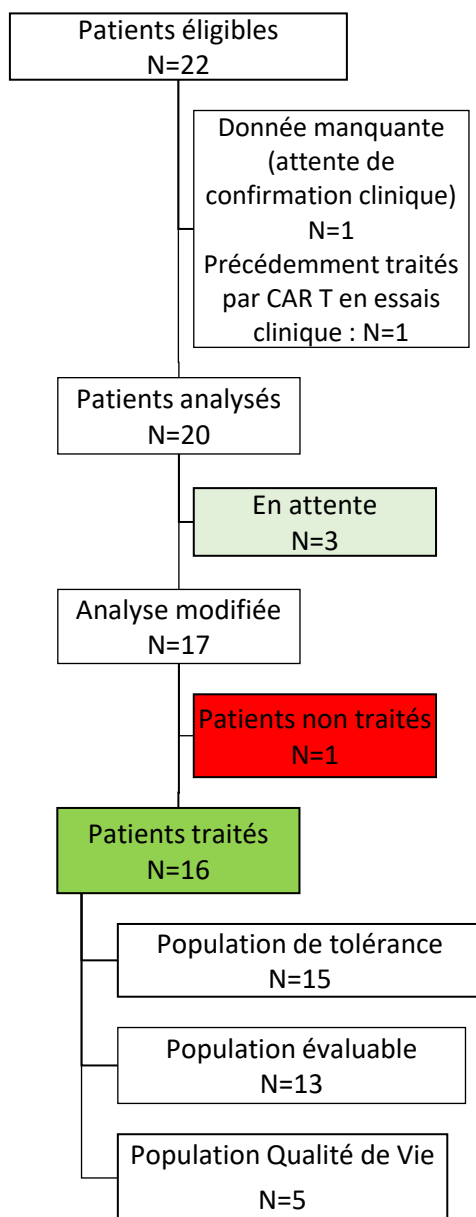
Parmi les 22 patients, 2 ont été exclus de l'analyse (1 en attente de confirmation clinique et 1 précédemment traité par CAR T-cell lors d'un essai clinique). Ces deux patients apparaîtront dans les prochains rapports d'analyse.

Sur les 20 patients inclus dans la population d'analyse, 16 ont été traités par YESCARTA®, 1 patient n'a pas été injecté et 3 étaient en attente de leur injection.

La population décrite dans ce rapport correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'analyse modifiée (n=17). Chez les 16 patients traités, 15 étaient évaluable pour les analyses de tolérance (1 patient était non évaluable à la date de l'analyse) et 13 pour les analyses d'efficacité ; 3 patients ont été exclus des analyses d'efficacité en raison d'un diagnostic de Lymphome folliculaire 3b.

Le suivi médian depuis l'éligibilité était de 7,4 mois (intervalle : 3,1 ; 8,6) et le suivi médian depuis l'injection de YESCARTA® était de 4,5 mois (intervalle : 1,3 ; 6,2).

Figure 1 : Disposition des patients



a.2. Caractéristiques générales des patients

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

	Patients traités	Patient non traité	Analyse modifiée*
	N=16	N=1	N=17
Sexe			
Homme	10 (62.5%)	1 (100%)	11 (68.2%)
Age lors de la RCP (années)			
Médiane (min ; max)	63.5 (33 ; 78)	48 (48 ; 48)	63 (33 ; 78)
ECOG lors de la RCP			
0-1	14 (87.5%)	1 (100%)	15 (88.2%)
>=2	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FLIPI			
1	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
2	1 (6.3%)	1 (100.0%)	2 (11.8%)
3	4 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)
4	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Manquant	8 (50.0%)	0 (0.0%)	8 (47.1%)
Histologie à la RCP			
LF	13 (81.3%)	1 (100.0%)	14 (82.4%)
LF3b	3 (18.8%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)
Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HCT-CI index - Comorbidités évaluées	16 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (100.0%)
Nombre de lignes de traitement antérieur* Médiane (min :max)	3.0 (3 ;7)	5.0 (5 ;5)	3.0 (3 ;7)
Statut avant la RCP			
Réfractaire	11 (68.8%)	0 (0.0%)	11 (64.7%)
Maladie progressive	3 (18.8%)	1 (100.0%)	4 (23.5%)
En rechute	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
POD24			
Non	4 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)
Oui	12 (75.0%)	1 (100.0%)	13 (76.5%)
Traitement d'attente (Bridging therapy)	9 (56.3%)	1 (100.0%)	10 (58.8%)
Statut de la maladie avant la perfusion de YESCARTA®			
Réponse complète	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)
Réponse partielle	6 (66.7%)	2 (11.1%)	6 (60.0%)
Maladie stable	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Maladie progressive	2 (22.2%)	8 (44.4%)	3 (30.0%)
Non évalué	0 (0.0%)	6 (33.3%)	0 (0.0%)
Manquant	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)

RCP : réunions de concertation pluridisciplinaire, ECOG : Échelle de statut de performance, HCT-CI : indice de comorbidité spécifique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, POD24 : Progression de la maladie dans les 2 ans après la 1^{ère} ligne de traitement. *10 lignes de traitement maximum peuvent étre saisies dans le registre.

a.3. Caractéristiques des prescripteurs

Au total, 10 centres qualifiés et expérimentés ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP de YESCARTA® dans le Lymphome Folliculaire, chacun ayant injecté au moins un patient.

b. Conditions d'utilisation du médicament

A la date du cut-off, 16 patients sur 20 avaient été injectés. 93,8% ont eu une leucaphérèse unique et un patient a eu besoin d'une seconde leucaphérèse. Tous ont reçu une injection unique de YESCARTA®. Le temps médian entre la RCP et la leucaphérèse était de 20 jours (59 jours pour le patient nécessitant une seconde aphérèse). Le délai médian entre la leucaphérèse et l'injection de YESCARTA® était de 43,5 jours (Q1-Q3 : 33-63) et entre la RCP et la perfusion de YESCARTA® de 72 jours (Q1-Q3 : 51-109).

Enfin, le temps entre la leucaphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 43,5 jours. Parmi les 16 patient traités, 9 (56,3%) ont reçu un traitement d'attente.

c. Données d'efficacité

Sur la période cumulative, parmi les 16 patients traités, 13 patients constituent la population évaluable en terme d'efficacité (3 patients exclus pour une histologie de lymphome folliculaire 3b).

- A 1 mois, le taux de réponse globale et le taux de réponse complète était de 100% et 92,3% respectivement.

-Le meilleur taux de réponse globale et de réponse complète était de 100% [95% CI 75,3% ; 100%] et le délai médian pour obtenir la meilleure réponse était de 0,95 mois [Q1-Q3 : 1-1].

Les cinétiques de réponse sont décrites dans la figure 8 du rapport DESCAR-T du LYSARC (Appendix 4).

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

	Population évaluable**					
	M1 N=1		M3 N=11		M6 N=8	
Réponse						
Réponse Complète	12	(92.3%)	7	(63.6%)	5	(62.5%)
Réponse Partielle	1	(7.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Maladie Stable	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Maladie progressive	0	(0.0%)	4	(36.4%)	1	(12.5%)
Décès	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)
Non évalué	0		0		1	(12.5%)
Taux de réponse globale (TRG)*						
TRG	13	(100.0%)	7	(63.6%)	5	(71.4%)
95% IC	[75.3% ; 100.0%]		[30.8% ; 89.1%]		[24.5% ; 91.5%]	
Taux de réponse complète (TRC)						
TRC	12	(92.3%)	7	(63.6%)	5	(71.4%)
95% IC	[64.0% ; 99.8%]		[30.8% ; 89.1%]		[24.5% ; 91.5%]	

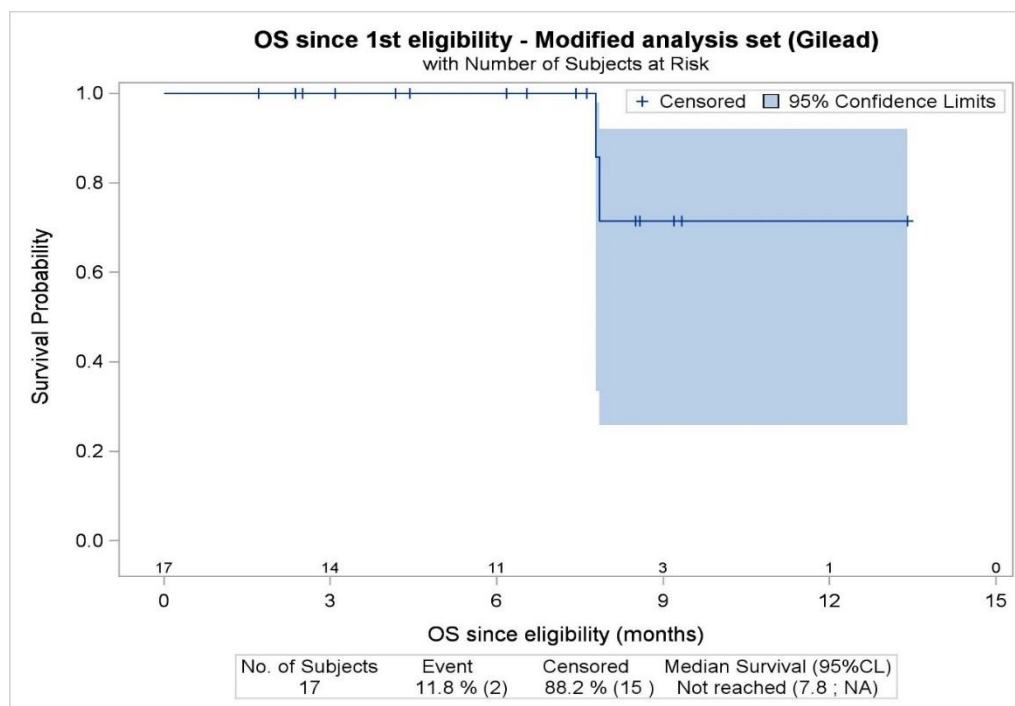
* Définis par le taux de réponse complète et le taux de réponse partielle

** 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

Les médianes de survie globale chez les patients traités depuis l'éligibilité (OS_E) et depuis l'injection de YESCARTA®, n'étaient pas atteintes au moment de l'analyse, avec un suivi maximal de 13,4 mois. Durant cette période, 2 patients sont décédés par progression de la maladie, représentant 12,5% de la population traitée.

Figure 2 : Survie Globale



d. Données de qualité de vie

Sur la période cumulative, un questionnaire de qualité de vie a été remis à 10 patients au moment de la lymphodéplétion, à 11 patients qui ont atteint 1 mois de suivi, à 9 qui ont atteint 3 mois de suivi et à 4 qui ont atteint 6 mois de suivi.

Les questionnaires avaient déjà été renvoyés pour 90% des patients au moment de la lymphodéplétion (n=9 sur 10), 63,7% à un 1 mois de suivi (n=7) et 55,6% à 3 mois de suivi (n=5) et 100% à 6 mois de suivi (n=4).

Tableau 3 : Résumé du recueil des questionnaires de qualité de vie

	Patients traités (N=16)			
	Inclusion	M1	M3	M6
Patients en vie lors de la visite	16	13	11	7
Questionnaire de qualité de vie fourni	10	11	9	4
Questionnaire de qualité de vie reçu	9	7	5	4
Questionnaire complété au bon moment	7	7	5	4

La population de Qualité de Vie est représentée par les patients traités ayant une évaluation de la qualité de vie (sur la base du questionnaire EORTC QLQ-C30) à l'inclusion et au minimum une évaluation de qualité de vie pendant le suivi (M1, M3, M6).

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.

Néanmoins, les résultats montrent que comparé à l'inclusion, l'état de santé global des patients était :

- à M1 (n=5) : amélioré pour 1 patient, stable pour 2 patients et dégradé pour 2 patients.
- à M3 (n=4) : stable chez 3 patients, dégradé pour 1 patient
- à M6 (n=4) : amélioré pour 1 patient, stable pour 2 patients et dégradé pour un patient.

e. Données nationales de pharmacovigilance

e.1. Données de Pharmacovigilance rapportées au laboratoire Gilead

Les données de sécurité décrites dans cette section contiennent les cas reçus dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que les données issues d'Eudravigilance dans l'indication de l'accès précoce.

e.1.1. Données collectées durant la période récente

Sur cette période, 2 cas de pharmacovigilance incluant 4 effets indésirables (EI) ont été rapportés au laboratoire Gilead, dont 1 grave. Pour 1 de ces 2 cas, l'effet indésirable rapporté est survenu après la leucaphérèse (progression de la maladie). YESCARTA® n'ayant pas été administré à ce patient, ce cas est donc invalide.

Le second cas est grave et rapporte la survenue d'une rechute après l'administration de YESCARTA® : le lymphome folliculaire s'est transformé en lymphome diffus à grandes cellules B et a conduit au décès du patient (EI inattendus, d'évolution fatale).

e.1.2. Données collectées depuis le début de cet accès précoce (période cumulative)

Depuis le début de l'accès précoce, 2 cas de pharmacovigilance incluant 4 effets indésirables (EI) ont été rapportés au laboratoire Gilead, dont 1 grave. Pour 1 de ces 2 cas, l'effet indésirable rapporté est survenu après la leucaphérèse (progression de la maladie). YESCARTA® n'ayant pas été administré à ce patient, ce cas est donc invalide.

Un seul cas valide avec une issue fatale a été signalé (voir détails ci-dessus).

Depuis le début de l'accès précoce, aucune situation particulière n'a été enregistrée par le laboratoire Gilead.

e.2. Données de tolérance enregistrées dans le registre DESCAR-T du LYSARC

Sur la période récente, 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, les données ont permis d'identifier des effets indésirables 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 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® dû à la progression de la maladie.

Tableau 4 : Effets indésirables spécifiques aux CAR T-cells.

	Safety set – Période récente N=7		Safety set – Période cumulative N=15	
Syndrome de relargage cytokinique (CRS)				
Tous grades	7	(100%)	15	(100%)
Grade manquant	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Grade 1-2	7	(100%)	15	(100%)
Grade >= 3	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Grade 5	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Neurotoxicité				
Tous grades	2	(28.6%)	8	(53.3%)
Grade manquant	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Grade 1-2	2	(28.6%)	6	(40.0%)
Grade >= 3	0	(0.0%)	2	(13.3%)
Grade 5	0	(0.0%)	0	(0.0%)

3- Conclusion

Ce rapport contient les données de l'accès précoce (AP) extraites du registre DESCAR-T du LYSARC. Sur la période cumulative (du 23/05/2022 au 01/09/2023), 22 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées par Gilead conformément aux critères d'éligibilité décrits dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD).

Parmi les 22 patients, 16 ont été traité par YESCARTA®. L'âge médian des patients traités était de 63,5 ans. 87,5% avaient un statut ECOG de 0 ou 1 et 100% avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus avant l'inclusion. Plus de la moitié des patients (n=9) ont reçu une thérapie d'attente entre la leucaphérèse et l'injection. Le délai entre la leucaphérèse et l'injection du traitement (veine à veine) dans ce contexte était de 43,5 jours. Pour les 13 patients évaluable en efficacité, le meilleur taux de réponse globale et de réponse complète était de 100%.

Sur la période cumulative, 2 cas de pharmacovigilance incluant 4 effets indésirables ont été rapportés au laboratoire Gilead, dont 1 grave. Dans 1 de ces cas, l'effet indésirable rapporté est survenu après la leucaphérèse (YESCARTA® n'a pas été administré). Un cas grave rapporte la survenue d'une rechute après l'administration de YESCARTA® : le lymphome folliculaire s'est transformé en lymphome diffus à grandes cellules B et a conduit au décès du patient (EI inattendus).

En ce qui concerne la tolérance au traitement rapportée dans le registre DESCAR-T du LYSARC, sur la période cumulative, des événements indésirables spécifiques aux CAR-T cells ont été signalés 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).

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

En conclusion, environ 16 mois après la mise à disposition de YESCARTA® 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 préliminaires, l'efficacité et la sécurité de YESCARTA® semblent en ligne avec les résultats de l'étude ZUMA-5 malgré un effectif de patients réduit. 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.