

Décision n°2024.0187/DC/SEM du 11 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **CASGEVY (exagamglogene autotemcel)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 juillet 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **CASGEVY (exagamglogene autotemcel)** le 9 février 2024 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée (en pré-dépôt) par le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS pour la spécialité **CASGEVY (exagamglogene autotemcel)** reçue le 20 décembre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 26 décembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 13 février 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 février 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 25 mars, 22 avril, 4-6 et 18 juin 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 12 avril, 3-6-11 et 21 juin 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 juin 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **CASGEVY (exagamglogene autotemcel)**, dans l'indication « traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017, que la drépanocytose associée avec une grande variabilité d'expression trois grandes catégories de manifestations : une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses, et une susceptibilité extrême aux infections bactériennes. L'espérance de vie est plus basse que dans la population générale et est estimée à environ 50 ans selon des données récentes. Les nombreuses complications de la drépanocytose sévère

(CVO, ostéonécroses, rétinopathies, priapismes, asthénie majeure) altèrent la qualité de vie des patients et ont un impact important sur la sphère relationnelle et familiale. Le syndrome drépanocytaire peut également entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

- Il n'existe pas de traitement approprié, puisque la greffe haplo-identique à conditionnement réduit n'est à ce jour pas accessible à la majorité des patients car pratiquée dans une minorité de centres, et que le programme transfusionnel est un traitement à visée symptomatique, lourd, avec des risques d'incompatibilités transfusionnelles (allo-immunisation anti-globules rouges, accidents transfusionnels hémolytiques) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et avec un risque de surcharge en fer à long terme source de morbi-mortalité importante. De plus, des difficultés majeures de voie d'abord peuvent être observées chez certains patients. En pratique, en raison de ces différentes contraintes, les indications de programme transfusionnel en cas d'échec à l'HU sont nettement plus restrictives chez l'adulte que chez l'enfant ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée car il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié ;
- Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez les patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vaso occlusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte), ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs récurrents ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion). Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la drépanocytose sévère susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité (diminution des CVO sévères et des hospitalisations pour CVO). Selon une analyse intermédiaire de l'étude pivot, non comparative, ayant inclus uniquement des patients âgés de 12 à 35 ans, 96,6% des patients ayant reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (n=29 évaluable) n'ont pas rapporté de CVO sévère pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement principal) et 100% n'ont pas rapporté de CVO ayant nécessité d'hospitalisation conventionnelle pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement secondaire). Cependant, ces résultats ne prennent pas en compte les patients sortis d'étude prématurément, avec un critère principal atteint pour 60,9% des patients en prenant en compte ces sorties prématurées dans l'analyse. Il a notamment été rapporté que 19% (n=11/58) des patients mobilisés sont sortis de l'étude avant l'injection de la thérapie génique et un décès après la procédure de greffe sans que la contribution du busulfan puisse être totalement écartée. De plus, ces résultats ont été observés dans une population dont l'homogénéité en termes de gravité de la maladie ne peut être évaluée du fait d'antécédents de traitements insuffisamment documentés et de l'absence d'informations recueillies sur les atteintes d'organes. Les données disponibles à ce jour sont donc encore très limitées au regard des faibles effectifs évalués avec un recul limité et de l'absence de données comparatives versus la prise en charge actuelle. Ces données sont sources d'incertitudes quant au maintien de l'efficacité observée, au caractère curatif de l'exa-cel qui reste à démontrer, aux difficultés de la mobilisation et au profil de tolérance (notamment le risque tumoral théorique). Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'efficacité et documenter le profil de tolérance à plus long terme. Au total, dans le périmètre de l'indication revendiquée, dans un contexte d'AMM conditionnelle au vu des incertitudes actuelles mais prenant en compte ces premiers résultats encourageants, la Commission considère que le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante uniquement pour les patients âgés de 12 à 35 ans les plus sévères ayant bénéficié d'une prise en charge optimale en France incluant l'hydroxyurée, et ce malgré l'absence de données spécifiques dans cette sous-population (non identifiable dans l'étude). Casgevy (exagamglogène autotemcel) est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

CASGEVY (exagamglogene autotemcel)
4-13 x 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion -
Boîte de 1 ou plusieurs flacons.

du laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS

dans l'indication « traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez les patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vaso occlusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par :

- la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte),
- ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs récurrents ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion). »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 6 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 11 juillet 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

exagamglogène autotemcel

CASGEVY 4 à 13 x 10⁶
cellules/mL,

dispersion pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024

→ Drépanocytose sévère

→ Adulte / Adolescent / Enfant

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« Traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez des patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par :

- la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte),
- ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion) »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique la plus répandue en France.
- La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression trois grandes catégories de manifestations : une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses et de lésions viscérales et une susceptibilité extrême aux infections bactériennes. Chez les patients atteints de drépanocytose, les décès sont essentiellement liés aux complications cérébrales, rénales, cardiaques, pulmonaires et hépatiques. L'espérance de vie est plus basse que dans la population générale et est estimée à environ 50 ans selon des données récentes. Dans les pays où une prise en charge précoce est possible, la mortalité liée à la drépanocytose est inférieure à 5 % avant l'âge adulte.
- Les nombreuses complications de la drépanocytose sévère (CVO, ostéonécroses, rétinopathies, priapismes, asthénie majeure) altèrent la qualité de

vie des patients et ont un impact important sur la sphère relationnelle et familiale. Le syndrome drépanocytaire peut également entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants atteints.

Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où la prise en charge actuelle de ces patients repose sur :

- La greffe haplo-identique à conditionnement réduit (traitement curatif) : le PNDS précise qu'il s'agit de l'approche qui a été développée en France en l'absence de donneur familial HLA-identique (freins liés au risque de GVH). Néanmoins, cette greffe n'est à ce jour pas accessible à la majorité des patients car pratiquée dans une minorité de centres. Enfin, l'argumentaire du PNDS précise que ces greffes autres que familiales HLA-identiques doivent être préférentiellement réalisées dans le cadre de protocoles prospectifs et qu'elles sont à réserver aux patients atteints des formes les plus sévères en raison du risque de mortalité et morbidité liées au traitement.
- Ou le programme transfusionnel qui est un traitement à visée symptomatique, lourd, qui est envisagé dans l'indication CVO/STA comme un traitement provisoire dont la prolongation expose à des risques et des difficultés importantes : incompatibilités transfusionnelles (allo-immunisation anti-globules rouges, accidents transfusionnels hémolytiques) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et surcharge en fer à long terme source de morbi-mortalité importante. De plus, des difficultés majeures de voie d'abord peuvent être observées chez certains patients, essentiellement chez l'adulte. En pratique, en raison de ces différentes contraintes, les indications de programme transfusionnel en cas d'échec à l'hydroxycarbamide sont nettement plus restrictives chez l'adulte que chez l'enfant.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez les patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vaso occlusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par :

- la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte),
- ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion),

car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la drépanocytose sévère susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité (diminution des CVO sévères et des hospitalisations pour CVO),
- Selon une analyse intermédiaire de l'étude pivot, non comparative, ayant inclus uniquement des patients âgés de 12 à 35 ans, 96,6% des patients ayant reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (n=29 évaluable) n'ont pas rapporté de CVO sévère pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement principal) et 100% n'ont pas rapporté de CVO ayant nécessité d'hospitalisation conventionnelle pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement secondaire). Cependant, ces résultats ne prennent pas en compte les

patients sortis d'étude prématurément, avec un critère principal atteint pour 60,9% des patients en prenant en compte ces sorties prématurées dans l'analyse. Il a notamment été rapporté que 19% (n=11/58) des patients mobilisés sont sortis de l'étude avant l'injection de la thérapie génique et un décès après l'administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sans que la contribution du busulfan puisse être totalement écartée. De plus, ces résultats ont été observés dans une population dont l'homogénéité en termes de gravité de la maladie ne peut être évaluée du fait d'antécédents de traitements insuffisamment documentés et de l'absence d'informations recueillies sur les atteintes d'organes. Les données disponibles à ce jour sont donc encore limitées au regard des faibles effectifs évalués avec un recul limité et de l'absence de données comparatives versus la prise en charge actuelle. Ces données sont sources d'incertitudes quant au maintien de l'efficacité observée, au caractère curatif de l'exagamglogène autotemcel qui reste à démontrer, aux difficultés de la mobilisation et au profil de tolérance (notamment le risque tumoral théorique). Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'efficacité et documenter le profil de tolérance à plus long terme. Au total, dans le périmètre de l'indication revendiquée, dans un contexte d'AMM conditionnelle et au vu des incertitudes actuelles mais prenant en compte ces premiers résultats encourageants, la Commission considère que le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante uniquement pour les patients âgés de 12 à 35 ans les plus sévères ayant bénéficié d'une prise en charge optimale en France incluant l'hydroxycarbamide, et ce malgré l'absence de données spécifiques dans cette sous-population (non identifiable dans l'étude).

- et est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	10
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	10
2.2 Prise en charge actuelle ^{2,3,4}	13
2.3 Couverture du besoin médical	18
3. Synthèse des données	19
3.1 Données disponibles	19
3.2 Synthèse des données d'efficacité	19
3.2.1 Etude pivot CLIMB-121	19
3.2.2 Etude d'extension CLIMB-131	27
3.2.3 Qualité de vie	28
3.3 Profil de tolérance	28
3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (étude CLIMB 121 et 131 date du gel de base du 16/04/2023)	28
3.3.2 Autres données issues du RCP	30
3.3.3 Plan de gestion des risques	31
3.4 Données d'utilisation	31
3.5 Modification du parcours de soins	31
3.6 Programme d'études	32
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	36
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	36
5.2 Absence de traitement approprié	37
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	37
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	37
5.5 Recommandations	38
6. Annexes	39

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM						
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible »						
Précisions	Une demande d'inscription dans cette même indication dans le cadre du droit commun est en cours d'instruction par la Commission de la Transparence.						
DCI (code ATC) Présentation concernée	Exagamglogène autotemcel (B06AX05) CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/mL – 1 flacon de 1,5 mL à 20 mL (CIP : 34009 550 995 7 4)						
Laboratoire	VERTEX PHARMACEUTICALS FRANCE (Exploitant)						
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM conditionnelle selon une procédure centralisée) : 09 février 2024 dans les indications suivantes : – Drépanocytose « Casgevy est indiqué dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible ». – β-thalassémie « Casgevy est indiqué dans le traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible ». La présente évaluation ne concerne que la demande d'accès précoce dans l'indication drépanocytose. AMM conditionnelle Spécificités : l'AMM est associée à un PGR européen et à des mesures additionnelles de réduction du risque. De plus, elle est soumise à des obligations spécifiques relatives aux mesures post-autorisation de mise sur le marché conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du produit. Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle dans l'indication drépanocytose : le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes : <table> <tr> <th>Description</th><th>Date</th></tr> <tr> <td>Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 121, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère.</td><td>31 août 2026</td></tr> <tr> <td>Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 151, une étude de phase III visant à évaluer la</td><td>31 décembre 2027</td></tr> </table>	Description	Date	Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 121, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère.	31 août 2026	Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 151, une étude de phase III visant à évaluer la	31 décembre 2027
Description	Date						
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 121, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère.	31 août 2026						
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 151, une étude de phase III visant à évaluer la	31 décembre 2027						

	sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 2 à 11 ans.	
	Afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats intermédiaires de l'étude 161, une étude de phase IIIb visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique de l'exagamglogène autotemcel chez les sujets atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère	31 décembre 2027
	Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 171, une étude de phase III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère porteurs du génotype $\beta S / \beta C$.	30 juin 2032
	Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude fondée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats intermédiaires.	Rapport intermédiaire : 31 décembre 2027 Rapports de l'état d'avancement : avec renouvellement annuel
	Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats intermédiaires de l'étude 131, une étude de suivi à long terme en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel pendant 15 ans chez des patients atteints de TDT ou de drépanocytose sévère ayant été traités par l'exagamglogène autotemcel dans les études cliniques antérieures.	Rapports intermédiaires : 31 août 2026 et 31 août 2029
Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui		
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier Médicament de thérapie innovante (MTI) : CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est un produit de thérapie génique. Il s'agit d'un type de médicament qui contient des cellules génétiquement modifiées.	
Posologie dans l'indication évaluée	CASGEVY (exagamglogène autotemcel) doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de β-hémoglobinopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament. Avant de procéder à la mobilisation, à l'aphérèse et au conditionnement myéloablatif, il doit être vérifié que le patient est éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	

Posologie

CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4). Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de cellules CD34⁺ viables dans un ou plusieurs flacon(s). La dose minimale recommandée de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est de 3×10^6 cellules CD34⁺ /kg de poids corporel.

[...]

Mobilisation et aphérèse

Une mobilisation des CSH CD34⁺ du patient doit être effectuée avant l'aphérèse afin d'isoler les cellules CD34⁺ pour la fabrication du médicament.

Le prélèvement des cellules CD34⁺ pour la fabrication du produit doit être maximisé lors de chaque cycle de mobilisation et d'aphérèse. Il convient de procéder au prélèvement de cellules pour la fabrication du produit sur deux jours consécutifs par cycle, si le patient le tolère sur le plan clinique. Un objectif de prélèvement d'au moins 20×10^6 cellules CD34⁺/kg au total est recommandé pour la fabrication du produit. Les cellules prélevées doivent être envoyées pour la fabrication du produit, même si l'objectif de prélèvement n'est pas atteint. De plus, au moins 2×10^6 cellules CD34⁺ /kg doivent être prélevées à titre de cellules de secours non modifiées. Si nécessaire, le prélèvement destiné à obtenir les cellules de secours peut être effectué le troisième jour.

Si la dose minimale de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, des cycles supplémentaires de mobilisation et d'aphérèse devront être effectués afin d'obtenir plus de cellules pour la fabrication supplémentaire. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre chaque cycle de mobilisation et d'aphérèse.

Les cellules de secours non modifiées (au moins 2×10^6 cellules CD34⁺/kg) doivent être prélevées chez le patient et cryoconservées avant le conditionnement myéloablatif et la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel).

Les cellules non modifiées pourront être nécessaires pour un traitement de rattrapage dans les situations suivantes : altération de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) après le début du conditionnement myéloablatif et avant la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) échec de greffe des neutrophiles ou perte du greffon après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). [...]

Drépanocytose

[...]

Les patients atteints de drépanocytose ne doivent pas recevoir de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation.

Conditionnement avant le traitement

Un traitement de conditionnement induisant une myéloablation totale doit être administré avant la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). Le conditionnement ne doit pas débuter avant que l'ensemble complet de flacons constituant la pleine dose de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) ait été reçu au centre de traitement qualifié et que la disponibilité des cellules CD34⁺ de secours non modifiées ait été confirmée. Pour une description du protocole de conditionnement utilisé dans l'étude clinique, voir la rubrique 5.1. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du/des médicament(s) utilisés pour le conditionnement myéloablatif avant le traitement.

Drépanocytose

Il est recommandé que les patients reçoivent des échanges transfusionnels ou une/des transfusion(s) simple(s) pendant au moins les huit semaines précédant le début du conditionnement myéloablatif afin de maintenir un taux d'HbS < 30 % de l'Hb totale tout en maintenant un taux d'Hb totale ≤ 11 g/dL. Les traitements de fond (par exemple hydroxyurée/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) doivent être arrêtés au moment de l'instauration des échanges transfusionnels ou des transfusions simples.

[...]

Un traitement prophylactique de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique/du syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique doit être envisagé conformément aux recommandations de l'établissement.

[...]

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphénhydramine, ou des médicaments équivalents, conformément aux recommandations de l'établissement, est recommandée avant la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel).

Populations particulières

Patients âgés de 35 ans et plus

CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'a pas été étudié chez les patients âgés de 35 ans et plus. La sécurité et l'efficacité de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) dans cette population n'ont pas été établies. Le bénéfice du traitement pour chaque patient doit être évalué au regard des risques associés à la greffe de CSH.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte.

Un délai d'au moins 48 heures doit être respecté entre la fin du traitement de conditionnement myéloablatif et la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). CASGEVY (exagamglogène autotemcel) doit être administré 48 heures au minimum et 7 jours au maximum après la dernière dose du traitement de conditionnement myéloablatif.

[...]

CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est administré en bolus intraveineux via un cathéter veineux central. La perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) doit être terminée le plus tôt possible et au plus tard 20 minutes après la décongélation. Si plusieurs flacons sont fournis, tous les flacons doivent être administrés. Tout le contenu de chaque flacon doit être perfusé. Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination de CASGEVY (exagamglogène autotemcel), voir la rubrique 6.6.

Pour plus de précisions, se référer au projet de RCP.

Classe pharmacothérapeutique

Il s'agit d'une thérapie à base de cellules génétiquement modifiées composée de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34+ autologues éditées ex vivo par la technologie CRISPR/Cas9.

Mécanisme d'action

L'objectif du traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) chez les patients atteints de drépanocytose sévère, est de produire de l'HbF pour contrer l'action de l'HbS dans chaque hématie et ainsi prévenir leur falciformation. CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est une thérapie cellulaire consistant en des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34+ autologues éditées ex vivo au moyen de la technologie CRISPR/Cas9. L'ARN

	guide très spécifique permet au complexe CRISPR/Cas9 d'effectuer une coupure précise du double brin d'ADN au niveau du site de liaison du facteur de transcription critique (GATA-1) dans la région activatrice spécifique à la lignée érythroïde du gène BCL11A. Du fait de l'édition, la liaison de GATA-1 est interrompue de façon irréversible et l'expression du gène BCL11A est réduite. La diminution de l'expression de BCL11A entraîne une augmentation de l'expression de la γ-globine et de la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF) dans les cellules érythroïdes, ce qui compense la globine anormale dans la drépanocytose, qui sont les causes sous-jacentes des maladies. Chez les patients atteints de drépanocytose sévère, l'expression de l'HbF devrait entraîner une diminution du taux d'HbS intracellulaire, empêchant la falciformation des érythrocytes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, CASGEVY (exagamglogène autotemcel) a obtenu une AMM conditionnelle au Royaume-Uni le 16 novembre 2023 dans les indications suivantes : • « Traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est appropriée et un donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible », • « Traitement de la drépanocytose chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso occlusives récurrentes, porteurs du génotype βS/βS, βS/β+ ou βS/β0, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est appropriée et un donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible. » – Aux Etats Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM dans les indications suivantes : • Le 08 décembre 2023: « Treatment of sickle cell disease (SCD) in patients 12 years and older with recurrent vaso occlusive crises (VOCs) », • Le 16 janvier 2024: Treatment of patients aged 12 years and older with transfusion-dependent β-thalassemia (TDT) ». – Une demande de prise en charge est en cours au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne ainsi qu'en Italie.
Autres indications de l'AMM	CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est également indiqué dans le « traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué la spécialité CASGEVY (exagamglogène autotemcel) dans le cadre d'une demande d'accès précoce dans la bêta-thalassémie. L'autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM a été octroyée par le collège de la HAS le 18 janvier 2024¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « Traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans à 35 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible ».

¹ Décision n° 2024.0015/DC/SEM du 18 janvier 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité CASGEVY (exagamglogène autotemcel). [Haute Autorité de Santé - CASGEVY \(exagamglogène autotemcel\) - \$\beta\$ -thalassémie dépendante des transfusions \(TDT\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-sante/decision-casgev-y-exagamglogene-autotemcel-beta-thalassemie-dependante-des-transfusions-tdt)

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'adoption : 26 juin 2024.
- Contributions de parties prenantes : Oui (audition Fédération Nationale des malades drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI – FMDT SOS GLOBI)
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{2,3,4}

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive par mutation du gène de la β globine. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives (CVO) et d'une hémolyse chronique avec anémie de degré variable.

Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte. Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés d'élasticité nécessaires pour progresser dans la microcirculation. Il est plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal ce qui est responsable de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire. Enfin, l'anémie hémolytique chronique chez ces patients entraîne un état inflammatoire chronique, responsable d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose à l'état basal, qui participent à l'hyperviscosité sanguine et aux manifestations vaso-occlusives. L'endothélium vasculaire est également lésé et activé en raison de l'hémolyse et de l'inflammation chronique. **Il s'agit donc d'une maladie vasculaire diffuse, dont la manifestation la plus grave est la survenue de sténoses artérielles au niveau cérébral chez environ 10 % des enfants en l'absence de prévention, et qui participe aux atteintes chroniques d'organes à l'âge adulte.**

Le diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine qui confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression trois grandes catégories de manifestations :

- une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
- des phénomènes vaso-occlusifs, responsables de douleurs intenses ;
- une susceptibilité extrême aux infections bactériennes.

² Filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse). PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Mars 2024.

Depuis la dernière mise à jour, des changements sont apparus, tels que la modification du calendrier vaccinal et l'élargissement très sensible des indications de traitement par hydroxycarbamide et de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les modalités de la transition vers le monde adulte sont mieux codifiées.

³ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁴ Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. Rev Med Interne. 2015 Mai 11;36(5 Suppl 1):S3-S4.

Le syndrome drépanocytaire peut entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

La morbidité, la fréquence des crises, le degré d'anémie et les systèmes d'organes concernés varient considérablement d'un individu à l'autre. Le taux d'HbF résiduelle a une incidence sur la fréquence des crises.

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont très majoritairement de type homozygote SS et hétérozygotes composites SC et S/β thalassémies (S/β° ou S/β+ thalassémies). Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/β° thalassémies, qui cliniquement ont une maladie de sévérité comparable. Les patients SC et S/β + thalassémiques ont en règle générale une hémolyse moins sévère et des complications vaso-occlusives plus rares et plus tardives.

Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques. Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique.

L'espérance de vie des patients drépanocytaires est d'environ 50 ans (avec un âge médian à 44 ans chez les patients atteints de drépanocytose sévère⁵) et les patients adultes souffrent de multiples atteintes d'organes altérant leur qualité de vie. Dans les pays où une prise en charge précoce est possible, la mortalité avant l'âge adulte liée à la drépanocytose est inférieure à 5 %.

La crise vaso-occlusive (CVO) (crise douloureuse aiguë)

La CVO aiguë est la caractéristique principale de l'anémie falciforme et la cause la plus fréquente d'hospitalisations⁶. Elle est la mieux caractérisée des douleurs liées à la drépanocytose. Elle est à évoquer devant une douleur osseuse aiguë, parfois accompagnée de fièvre. Elle concerne le plus souvent les membres et les articulations mais elle peut être aussi abdominale ou thoracique. Elle peut se présenter sous forme de syndrome pied-main ou dactylite chez le nourrisson et le jeune enfant.

Elle peut survenir dès l'enfance et se majorer en intensité au cours du temps, conduisant aux hospitalisations et entraînant une altération de la qualité de vie des patients.

Elle peut évoluer vers d'autres complications telles que le syndrome thoracique aigu (STA) et la surinfection, voire la défaillance multiviscérale ou le décès.

La fréquence et l'intensité des crises douloureuses aiguës sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les personnes atteintes de drépanocytose. Il est donc nécessaire à la fois de les traiter le plus précocement possible mais également de prévenir leur survenue.

Le syndrome thoracique aigu (STA)

Le syndrome thoracique aigu représente chez l'adulte drépanocytaire la première cause de mortalité aiguë, la deuxième complication aiguë la plus fréquente.

Il peut être inaugural ou compliquer une crise vaso-occlusive. Par définition, le STA associe un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau et de façon variable les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre et douleur thoraco-abdominale.

Anémie

Une anémie chronique est usuellement rencontrée chez les patients drépanocytaires. Elle peut être émaillée d'épisodes d'anémie aiguë. L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de

⁵ Brousse V, Bernaudin F, Melaine A, et al. Severity and burden of sickle cell disease in France: a nationwide realworld study. *Haematologica*. 2023 Mar 16. doi: 10.3324/haematol.2022.282098.

⁶ Les indications d'hospitalisation pour un patient adulte drépanocytaire sont (PNDS 2014) : tout facteur de gravité, échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale, tout signe inhabituel dans une CVO simple, tout signe fonctionnel pulmonaire, douleur abdominale aiguë, malade isolé sans aide ni surveillance extérieure, impossibilité d'assurer une hydratation correcte (vomissements, diarrhée...).

symptômes (incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges et confusion) et des atteintes d'organes, ces facteurs impactant fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles. En cas d'hémolyse, les produits de dégradation de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques telles que vasculopathie pulmonaire et systémique, avec notamment l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe, le priapisme, l'insuffisance rénale chronique et l'ischémie des grosses artères et l'accident vasculaire cérébral ischémique à grande artère.

Plus de la moitié des patients connaîtront, à un moment ou à un autre de leur vie, un épisode d'anémie aiguë, qui peut s'avérer fatal. Parmi les types courants d'événements anémiques chez les patients drépanocytaires figurent la séquestration splénique aiguë, les crises aplasiques (souvent causées par une infection par le parvovirus B19) et les crises hyperhémolytiques (souvent secondaires à une CVO ou à une infection ou une hémolyse post-transfusionnelle retardée). Des épisodes d'anémie aiguë par myélotoxicité de l'hydroxycarbamide⁷ peuvent être observés.

Atteintes chroniques d'organes⁸

La plupart des décès sont dus à des défaillances aiguës d'organe survenues sur une situation antérieure d'atteinte chronique de cet organe. Beaucoup d'atteintes très précoces restent assez longtemps à un stade asymptomatique. Il est donc important de dépister tôt par un dépistage systématique les premiers signes d'atteintes d'organe afin d'essayer d'enrayer une évolution défavorable.

Les marqueurs biologiques de sévérité sont surtout les indices d'hémolyse et le pourcentage d'HbF. L'anémie hémolytique et l'occlusion vasculaire récurrente entraînent une ischémie tissulaire. Paradoxalement, les lésions tissulaires sont exacerbées par le retour de l'oxygène au cours du processus d'ischémie/reperfusion (I/R). L'I/R est responsable d'une inflammation systémique, d'une hypercoagulabilité et d'un dysfonctionnement endothélial par le biais de multiples mécanismes.

Les organes atteints sont multiples :

- Complications cardio-vasculaires : elles sont les premières causes de décès chez l'adulte. Elles sont plus fréquentes chez les patients SS et S β 0 thalassémiques. Il s'agit notamment d'hypertension pulmonaire, de dilatation des cavités cardiaques, voire d'ischémie cardiaque ;
- Atteintes respiratoires : les complications respiratoires sont la deuxième cause de décès chez l'adulte aux USA (Hamideh et Alvarez, 2013). Globalement, les syndromes obstructifs semblent prédominer chez les enfants alors que les restrictifs sont plus fréquents chez les adultes (Kambourlis, 2016).
- Complications rénales : elles sont responsables d'environ 15 % des décès chez l'adulte drépanocytaire (Habibi et al., 2019). La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance rénale chronique peut rester stable, mais ils sont à risque d'insuffisance rénale aiguë lors d'une crise vaso-occlusive, ou d'une autre maladie concomitante.
- Les complications cérébrales : les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'environ 12 % des décès survenus chez les adultes aux USA (Elmariah et al., 2014). Une étude française les place en troisième cause de décès chez les enfants drépanocytaires (Desseles et al., 2020).
- Les complications hépato-biliaires : leur prévalence chez l'adulte drépanocytaire est d'environ 10 %, elles y sont responsables d'environ 7 % des décès (Habibi et al., 2019). Les complications hépatiques sont les crises vaso-occlusives hépatiques, la cholestase intra-hépatique, la séquestration hépatique, les hépatites virales, la surcharge en fer, la toxicité médicamenteuse et

⁷ Autre nom hydroxyurée

⁸ Filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse). PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Argumentaire. Mars 2024.

les hépatites auto-immunes. Les complications biliaires sont la lithiase et la cholangiopathie (Allali et al., 2019 ; Lacaille et Allali, 2020).

- Les complications ophtalmologiques : La prévalence de la rétinopathie a été estimée à 24 % chez les patients adultes HbSS et HbS/β 0 contre 61 % chez les patients HbSC et HbS/β+ (Van Beers et al., 2008). La rétinopathie est d'abord non proliférative. Les patients sont généralement asymptomatiques à ce stade, après quoi une néovascularisation se développe, ce qui entraîne un risque de perte de vision due à une hémorragie du vitré ou à un décollement de la rétine.

Priapisme

Le priapisme figure parmi les complications de la drépanocytose. Il est caractérisé par une érection douloureuse et persistante survenant avec ou sans stimulation sexuelle. Sa prévalence chez les hommes atteints de drépanocytose est plus de quinze fois supérieure à celle des patients ne présentant pas cette maladie.

Épidémiologie

La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique rare la plus répandue en France et au Royaume-Uni, et sa fréquence augmente régulièrement dans de nombreux autres pays d'Europe centrale et du Sud (Colombatti, 2016 ; Thalassaemia International Federation, 2013). Environ 50 % des personnes atteintes de drépanocytose sont âgées de moins de 18 ans (d'après les données épidémiologiques des États-Unis), et les manifestations cliniques se produisent dans toutes les tranches d'âge pédiatriques, y compris chez les enfants de moins d'un an (Brousseau, 2010 ; Ansa, 2012).

Une étude française⁹ publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France.

Un dépistage néonatal ciblé aux enfants dont les parents sont issus de régions à risque a été mis en place en France depuis l'année 2000, et deviendra généralisé chez tous les nouveau-nés à compter de 2024-2025. Environ 600 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, dont les 2/3 résident en Ile-de-France et en Outre-Mer².

2.2 Prise en charge actuelle^{2,3,4}

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose essentiellement sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections, et sur la prise en charge de la douleur.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 complications principales nécessitant une prise en charge en urgence, à savoir la crise douloureuse vaso-occlusive, la fièvre, et l'anémie aiguë. A l'âge adulte, la symptomatologie est représentée essentiellement par les crises douloureuses vaso-occlusives et l'anémie par érythroblastopénie et/ou hyperhémolyse.

Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds pour traiter l'anémie et diminuer le taux d'HbS.

Les traitements de fond actuellement disponibles sont à ce jour limités. Il s'agit principalement :

⁹ Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS One. 2021;16:e0253986.

- des médicaments à base d'hydroxycarbamide (XROMI et SIKLOS), uniquement autorisés dans la prévention des CVO, et dont le principal mécanisme d'action repose sur le fait d'augmenter le taux d'HbF afin de diminuer la polymérisation de l'HbS (d'autres mécanismes interviennent);
- du voxelotor (OXBRYTA), dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la polymérisation de l'HbS. Ce médicament a obtenu une AMM en février 2022 dans le traitement de l'anémie hémolytique liée à la drépanocytose¹⁰. Il est accessible en France de façon dérogatoire depuis juin 2021, d'abord en ATUc puis depuis juin 2022 dans le cadre d'un accès précoce dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère après hydroxycarbamide¹¹ ;
- des échanges transfusionnels et les transfusions ;
- de l'allogreffe de moelle osseuse, seul traitement curatif actuellement disponible.

Indications des principaux traitements disponibles selon les recommandations françaises en vigueur (PNDS)

Hydroxycarbamide (HC)

- Il s'agit du seul traitement médicamenteux de fond de la drépanocytose dans l'indication CVO récurrentes. En cas d'échec d'HC (mauvaise tolérance, ou persistance des manifestations vaso-occlusives sous HC), il n'existe aucun autre traitement médicamenteux. Les difficultés d'observance représentent une cause fréquente d'inefficacité clinique.
- Selon le PNDS de l'enfant et adolescent mis à jour en mars 2024, la recommandation actuelle est de proposer l'HC à tous les enfants SS et S/β 0 thalassémiques¹² :
 - Après la première manifestation douloureuse de la drépanocytose, dès lors qu'elle a nécessité un recours médical pour confirmer le diagnostic de CVO (dactylite chez le nourrisson) ;
 - Après le premier STA ;
 - Ou enfant ayant un taux d'Hb de base < 8 g/dl ;
 - Ou enfant ayant un EDTC limite (intra- et/ou extracrânien).
- Selon les recommandations françaises de l'adulte (PNDS 2014 et Habibi 2015) :
 - Les indications de l'HC concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite Sβ0-thalassémie, avec un des deux critères suivants :
 - Trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive ;
 - Un syndrome thoracique aigu grave ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu,
 - L'hydroxycarbamide peut être proposée dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée (hors AMM)¹³.

¹⁰ Le médicament a obtenu le 20/07/2022 un avis favorable de la Commission de la transparence pour sa prise en charge mais n'est à ce jour pas remboursé.

¹¹ Périmètre de l'autorisation d'accès précoce renouvelée le 15/06/2023 par la HAS :

« Traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et après avis d'un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose :

- en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), chez les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC ;
- en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à HU/HC »

¹² La place de l'hydroxycarbamide chez l'enfant a été actualisée pour être élargie par rapport à la version du PNDS de 2014.

¹³ En 2021, postérieurement à la publication de ce PNDS, la demande d'extension d'AMM de SIKLOS (hydroxycarbamide) dans le traitement de l'anémie hémolytique a été refusée par l'EMA eu égard aux données cliniques jugées insuffisantes pour documenter son rapport bénéfice/risque.

EMA. Rapport d'évaluation de l'AMM européenne (EPAR) de SIKLOS (hydroxycarbamide) du 22/07/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation_ar.pdf

EMA. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome. 23/07/2021.

Voxelotor

Ce médicament n'est pas cité dans le PNDS adulte de 2015 (antérieur à l'AMM du produit en Europe), ni dans le PNDS de l'enfant et de l'adolescent de mars 2024.

Indications de la greffe de cellules souches

À l'heure actuelle, **l'allogreffe de moelle osseuse constitue le seul traitement curatif de la drépanocytose**. La greffe est en pratique rarement proposée. Elle est réservée aux formes graves. Elle est le plus souvent effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

De 1988 à 2022, environ 700 allogreffes ont été réalisées en France pour une population de patients évaluée à environ 30 000. Les greffes sont majoritairement réalisées chez les enfants (75% chez les moins de 15 ans) à partir de donneurs HLA-identiques greffes familiales HLA-identique (93% des greffes).

En France, chez les enfants greffés depuis 2000 à partir d'un donneur HLA-identiques, la survie sans drépanocytose à 5 ans est de 98%, avec une incidence de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique de 10% (Bernaudin Haematologica 2020). Chez l'adulte, les greffes à conditionnement myéloablatif sont associées à plus de GVHD et de décès toxiques.

Les indications et modalités de greffes pédiatriques et adultes des patients drépanocytaires relèvent d'une RCP dédiée.

– En situation HLA-identique

Selon le PNDS enfant et adolescent de mars 2024, **en situation HLA-identique, les mêmes indications de greffe familiale sont proposées quel que soit l'âge de l'enfant :**

1. La persistance de manifestations vaso-occlusives sous traitement par HC à la dose maximale tolérée ;
2. Une anémie chronique < 7-8 g/dl ne répondant pas à l'HC à la dose maximale tolérée ;
3. Des complications cérébrales vasculaires constituées, une accélération persistante des vitesses au doppler transcrânien ou cervical (≥ 200 cm/s) ; la prise en charge des infarctus silencieux par greffe n'est pas consensuelle ;
4. Les atteintes chroniques d'organe : hépatique, cardiaque, rénale, osseuse (ostéonécroses multiples) seront discutées au cas par cas ;
5. La nécessité d'un programme transfusionnel prolongé ;
6. Une allo-immunisation ou un groupe sanguin rare entraînant des difficultés transfusionnelles.

L'âge plus élevé à la greffe étant associé à une moins bonne survie globale, une moindre survie sans maladie et à une incidence plus élevée de GVHD chronique, des conditionnements d'intensité réduite sont développés chez le patient de plus de 15 ans, avec l'objectif de diminuer la toxicité liée à la greffe et de pouvoir greffer, sans toxicité limitante, des patients présentant des comorbidités dues à la drépanocytose.

Chez l'enfant, le conditionnement myéloablatif à base de busulfan, associé à du cyclophosphamide et du sérum anti-lymphocytaire reste la référence compte tenu des excellents résultats obtenus avec cette approche.

Chez les patients de plus de 15 ans, l'utilisation d'un conditionnement non myéloablatif (d'intensité réduite) est une alternative possible. L'approche utilisant un conditionnement non myéloablatif associant de l'alemtuzumab (1 mg/kg dose totale), une irradiation corporelle totale à 3 Gy, un greffon de cellules souches périphériques et une immunosuppression post-greffe par sirolimus permet une survie sans maladie de 85 %, l'incidence de rejet étant plus fréquente qu'avec les conditionnements myéloablatifs.

Compte-tenu des connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la maladie drépanocytaire comme sur les résultats de la greffe familiale HLA-identique, la greffe doit être envisagée précocement et avant la survenue d'événements synonymes d'une maladie évolutive, avec la proposition de typage HLA familial chez tous les patients atteints de drépanocytose SS/Sβ0 ou autre génotype avec un phénotype sévère.

Chez l'adulte, le développement des greffes est très récent. La greffe est envisagée tardivement par les médecins d'adultes, chez les patients les plus sévères. Les freins à la greffe ont été la crainte de la toxicité du conditionnement myéloablatif du fait des co-morbidités plus nombreuses chez le patient adulte et la crainte de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH).

Selon les recommandations françaises publiées en 2015⁴, les indications et les modalités de la greffe de moelle sont encore à préciser. Elles doivent être décidées au cas par cas après concertation pluridisciplinaire, essentiellement chez des patients ayant des critères de gravité et échappant ou ne tolérant pas les traitements de fond classiques (hydroxycarbamide et transfusion).

Selon le PNDS adulte 2014, les indications faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel sont les suivantes³ :

- Existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non
- Echec d'un traitement par hydroxycarbamide, défini par la récurrence d'un STA ou de CVO malgré une bonne observance du traitement.

Comme pour tout traitement, c'est la balance entre les risques et les bénéfices qui doit être évaluée, les risques de l'allogreffe étant à comparer aux risques évolutifs de la maladie drépanocytaire à plus long terme, et aux risques des autres traitements atténuateurs, hydroxycarbamide (HC) et PT (programme transfusionnel).

La greffe expose à des complications aiguës parfois sévères [infectieuses, digestives, neurologiques, hépatiques, cardio-pulmonaires, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)], mais le plus souvent régressives. La principale morbidité à long terme reste l'impact sur la fertilité, à laquelle s'ajoutent les séquelles liées à la maladie drépanocytaire présentes avant la greffe.

- *En l'absence de donneur familial HLA-identique*

Selon le PNDS de l'enfant et adolescent de mars 2024, en l'absence de donneur familial HLA-identique, **c'est l'approche de greffe haplo-identique à conditionnement réduit qui a été développée en France**. Elle s'adresse à des formes sévères de drépanocytose, mais ne doit pas être discutée trop tard dans l'évolution de la maladie, car les complications drépanocytaires sont associées à une toxicité accrue de la greffe. Les résultats globaux rejoignent ceux de la littérature, à savoir une survie sans drépanocytose de l'ordre de 75-80 % et un taux de GVHD chronique de 15 %.

Aucun type de greffe alternative à l'allogreffe familiale HLA-identique n'apparaît, d'une manière évidente, supérieur à un autre, mais on dispose actuellement de plus de données prospectives dans les greffes haplo-identiques que dans les greffes utilisant des donneurs non apparentés, probablement en raison de la faible disponibilité de ce type de donneurs.

Indication des transfusions sanguines

- La transfusion peut avoir deux buts dans la drépanocytose :
 - soit corriger l'anémie aiguë ;
 - soit remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales lors de complications aiguës de la drépanocytose.

Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel.

Les indications respectives de chaque geste dépendent des paramètres suivants : taux d'hémoglobine (il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine) et situation clinique.

Selon le PNDS de l'enfant et de l'adolescent de mars 2024 :

- La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée en cas :
 - D'anémie aiguë mal tolérée, ou d'hémoglobine basse avec réticulocytose < 50 G/l, ou de séquestration splénique aiguë ;
 - De complication de la drépanocytose sévère avec un taux d'Hb < 8 g/dl ;
 - Avant un échange transfusionnel en cas d'urgence thérapeutique, à condition que l'hémoglobine du patient soit ≤ 8 g/dl avant la transfusion (risque d'hyperviscosité si la transfusion est réalisée avec un taux d'hémoglobine supérieur).
- L'échange transfusionnel est notamment recommandé en cas (liste non limitative) : d'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS < 30 % ; dans certains cas de préparation à la chirurgie (voir paragraphe dédié) ; de priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage ; de cholestase intra-hépatique aiguë ; de STA sévère en cas de taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl et/ou de défaillance pulmonaire ou viscérale ; pour certaines équipes, de CVO sévère, diffuse, hyperalgique, résistant à la morphine.
- Un programme transfusionnel (PT), par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques, est recommandé :
 - En prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le second épisode, jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (2 à 4 ans selon les équipes) ;
 - En prévention primaire ou secondaire de l'accident vasculaire cérébral ;
 - Dans les suites d'un événement vaso-occlusif très sévère, pour une période de 6-12 mois ;
 - Pour certaines équipes également à la suite d'un accident infectieux sévère ;
 - En seconde ligne, après HC, en cas de récurrence de STA ou de crises vaso-occlusives fréquentes et sévères (consensus d'experts).

Selon les recommandations chez l'adulte (PNDS 2014 et Habibi 2015) :

- Les indications d'un programme transfusionnel ou de l'échange transfusionnel sont de plus en plus restrictives et codifiées. Leur place reste essentielle dans les vasculopathies cérébrales. Cependant en raison de la morbidité importante du fait des allo-immunisations et de la surcharge en fer, le rapport bénéfice risque est évalué et des alternatives sont proposées ;
- Indications inappropriées et contre-indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel :
 - Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9 g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène,
 - Crises douloureuses non compliquées,
 - Infections non compliquées, petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée, ONA de la hanche ou de l'épaule.
- La majorité des CVO ne requièrent pas de transfusion. Tant qu'une anémie est bien tolérée et que la crise s'améliore, il n'y a pas lieu de retenir cette indication.

Une chélation du fer peut être nécessaire en cas de programme transfusionnel chronique.

Les deux principales difficultés du traitement sont la tolérance locale des injections sous-cutanées continues et l'observance. Les complications de la transfusion les plus fréquentes dans la population

drépanocytaire sont l'allo-immunisation et les accidents hémolytiques post-transfusionnels retardés (HPTR), qui correspondent à une destruction préférentielle des globules rouges transfusés.

Quel que soit l'âge, le traitement transfusionnel régulier est envisagé dans l'indication CVO/STA comme un traitement provisoire, dont la prolongation expose à des risques et des difficultés importantes

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé ou recommandé pour la prise en charge des patients drépanocytaires sévères relevant d'un traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) conformément à son indication AMM (patients avec CVO récurrentes éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible)

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Les spécialités à base d'hydroxycarbamide (XROMI et SIKLOS), qui sont des médicaments indiqués et recommandés en 1^{ère} intention dans la prévention des CVO. En France, chez les patients avec CVO récurrentes, la greffe n'est recommandée qu'après échec de l'hydroxycarbamide (persistance de manifestations vaso-occlusives sous traitement par HC à la dose maximale tolérée) ;
- Voxelotor (OXBRYTA), qui dispose d'une AMM uniquement dans le traitement de l'anémie hémolytique et non dans la prévention des CVO. A noter que ce médicament n'est à ce jour pas cité dans les recommandations françaises du PNDS des Syndromes drépanocytaires majeurs, notamment celui de l'enfant et de l'adolescent mis à jour en mars 2024.

→ Traitements non-médicamenteux

Chez les patients avec CVO récurrentes éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible, les principales options thérapeutiques sont :

- La greffe haplo-identique à conditionnement réduit, alternative curative développée en France (selon les dernières données de la littérature disponibles : survie sans drépanocytose de l'ordre de 75-80 % et un taux de cGVHD de 15 %). A noter qu'à ce jour ce type de greffe n'est réalisée que dans une minorité de centres.
- Le programme transfusionnel, traitement à visée symptomatique, recommandé en cas de récurrence de crises vaso-occlusives fréquentes et sévères malgré un traitement par hydroxycarbamide (consensus d'experts – PNDS de l'enfant et de l'adolescent de mars 2024).

2.3 Couverture du besoin médical

Dans la drépanocytose sévère des patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible, le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives permettant de prévenir les complications liées à la maladie, notamment les atteintes d'organes, et d'améliorer la qualité de vie des patients, tout en étant bien tolérées.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CASGEVY (exagamglogène autotemcel ou exa-cel) repose sur deux études cliniques réalisées chez des patients atteints de drépanocytose sévère :

- **une étude pivot dite de « phase I/II/III » (CLIMB-121 – NCT03745287)**, multicentrique (16 centres dans 7 pays), simple bras, avec un suivi de 2 ans, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une dose unique de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) chez environ 45 patients atteints de drépanocytose sévère. Cette étude est toujours en cours ; seuls des résultats d'analyses intermédiaires sont disponibles ;
- **une étude de cohorte prospective (CLIMB-131 – NCT04208529)**, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de CASGEVY (exagamglogène autotemcel), chez les patients ayant reçu ce traitement dans le cadre des autres études du développement du produit, à savoir CLIMB-121 (cf. ci-dessus), CLIMB-111 réalisée chez des patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions, ainsi que CLIMB-141 et CLIMB-151, études du développement d'exagamglogène autotemcel en pédiatrie (enfants âgés de 2 à 11 ans) dans ses deux indications.

A noter que le laboratoire a également fourni les résultats d'une analyse supplémentaire (date de gel de base du 19/03/2024) réalisée dans le cadre du suivi de l'essai par le « *data monitoring committee* » (DMC), spécifiée dans la chartre du DMC. Cette analyse n'a pas été détaillée dans cet avis, compte tenu de son caractère exploratoire et de l'absence de rapport clinique fourni par le laboratoire.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot CLIMB-121

3.2.1.1 Méthodes

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude dite de phase « phase I/II/III », non comparative, multicentrique, simple bras dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une dose unique d'exa-cel chez des patients âgés de 12 à 35 ans, atteints de drépanocytose sévère, éligibles à une greffe de CSH selon l'investigateur, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA-compatible disponible.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 12 à 35 ans inclus ;
- Drépanocytose de génotype documenté $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ ou $\beta S/\beta +$;
- Patients atteints de drépanocytose sévère définie par ≥ 2 événements par an, tels que décrits ci-dessous, durant les 2 ans avant l'inclusion, et ce malgré un traitement de support adéquat (par exemple, mesures de gestion de la douleur et hydroxycarbamide si indiqué) :
 - Événement douloureux aigu ayant nécessité une visite dans un établissement hospitalier et l'administration d'analgésiques (opioïdes ou AINS intraveineux) ou une transfusion sanguine,
 - STA, indiqué par la présence d'un nouvel infiltrat pulmonaire avec symptômes de type pneumonie, douleur ou fièvre,
 - Priapisme durant plus de 2 heures et nécessitant une visite dans un établissement hospitalier,

- Séquestration splénique, définie par une splénomégalie, une douleur abdominale supérieure gauche et une diminution aiguë du taux d'Hb de ≥ 2 g/dL ;
- Vitesse normale (<170 cm/s sans imagerie et <155 cm/s avec imagerie) du doppler transcrânien dans l'artère cérébrale moyenne et l'artère carotide interne pour les patients âgés de 12 à 16 ans ;
- Indice de performance de Karnofsky $\geq 80\%$ pour les patients âgés de 16 ans ou plus ; indice de performance de Lansky $\geq 80\%$ pour les patients âgés de moins de 16 ans ;
- Patients éligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH), selon le jugement de l'investigateur.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Présence d'un donneur apparenté HLA géno-identique 10/10 ;
- Antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques CSH ;
- Infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire active et cliniquement significative, selon l'investigateur ;
- Taux de leucocytes $< 3 \times 10^9/l$ ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, sans lien avec l'hypersplénisme ;
- Traitement par transfusions régulières de globules rouges qui, selon l'investigateur, ne pourrait être interrompu après la greffe ;
- Antécédents d'allo-immunisation aux antigènes des globules rouges, avec un nombre d'unités de globules rouges disponibles insuffisant pour la durée de l'étude selon l'investigateur ;
- Plus de 10 hospitalisations non planifiées ou visites aux urgences liées à la drépanocytose au cours de l'année précédant la sélection qui, selon l'investigateur, correspondent à des douleurs chroniques significatives plutôt qu'à des crises de douleur aiguë ;
- Antécédents de doppler transcrânien anormal (vitesse ≥ 200 cm/s sans imagerie et ≥ 185 cm/s avec imagerie) pour les patients âgés de 12 à 18 ans ;
- Antécédents de maladie de Moyamoya non traitée ou présence de maladie de Moyamoya au moment de la sélection qui, selon l'investigateur, expose le sujet à un risque de saignement ;
- Antécédents de troubles hémorragiques sévères ;
- Tumeur ou maladie myéloproliférative en cours ou antérieure ou une immunodéficience significative en cours ou antérieure ;
- Maladie hépatique avancée définie par :
 - Taux d'ALAT >3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou taux de bilirubine $>2,5$ fois la LSN, OU
 - INR (International Normalized Ratio) $>1,5$ fois la LSN, ou
 - Antécédent de cirrhose ou signes de fibrose en pont, sur une précédente biopsie si disponible ;
- Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) <60 ml/min/1,73 m² ;
- Capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone $<50\%$ de la valeur prédite ;
- Fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) $<45\%$ par échocardiographie ;
- Antécédent de traitement par thérapie génique ou par édition génétique ;

L'étude a débuté le 27/11/2018 (1^{er} patient inclus) et était toujours en cours à la date d'extraction des données du 16/04/2023.

Le protocole prévoyait 3 analyses intermédiaires sur respectivement 10, 17 et 30 patients évaluables, avant l'analyse finale devant porter sur 45 patients. La première analyse intermédiaire n'a pas été réalisée suite aux commentaires de l'EMA qui a indiqué que la demande d'AMM basée sur l'analyse

intermédiaire 1 ne serait pas suffisante pour octroyer l'AMM. La seconde AI prévue au protocole a eu lieu le 16/09/2022. **A noter que l'analyse basée sur l'extraction du 16/04/2023, non prévue au protocole et réalisée à la demande de l'EMA, est celle ayant soutenu l'octroi de l'AMM et dont les résultats sont présentés dans le RCP.**

Le déroulement de l'étude comprend plusieurs phases (cf. figure 1) : la sélection des patients, la mobilisation et l'aphérèse en vue de la collecte des cellules souches hématopoïétiques CD34+ du patient, la fabrication d'exa-cel, le conditionnement myéloablatif, la perfusion d'exa-cel, et le suivi post perfusion de 2 ans.

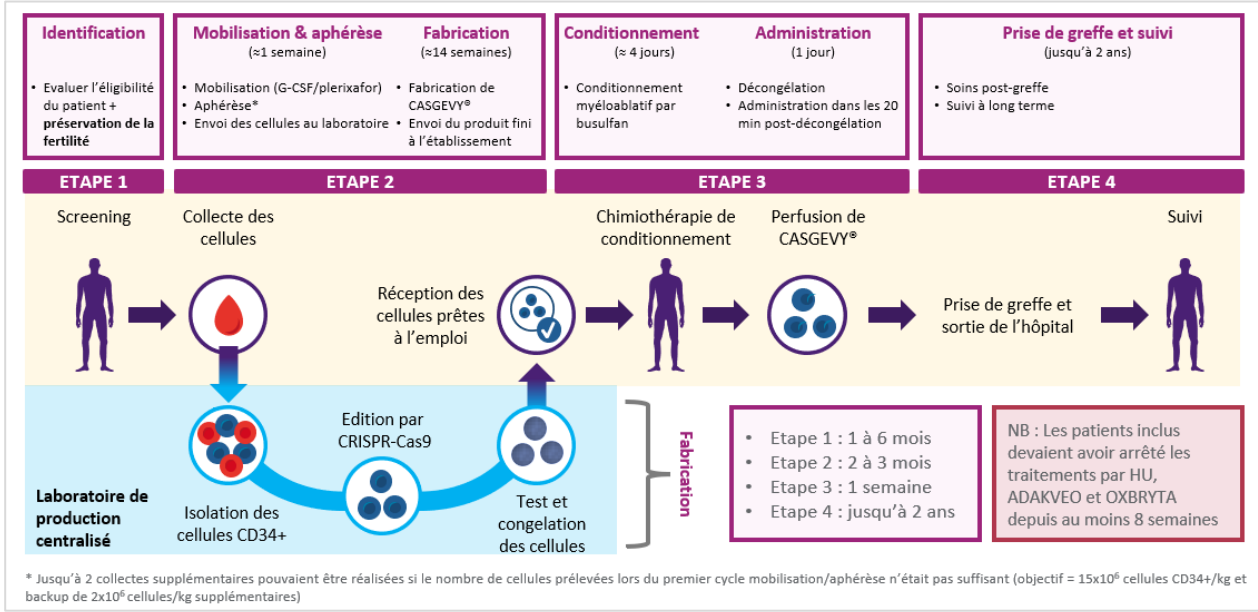


Figure 1 : Déroulement de l'étude (à noter CTX001 = CASGEVY (exagamglogène autotemcel))

Traitements reçus

L'administration d'exa-cel était précédée **d'une étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques CD34+ par plérixafor seul (indication hors AMM)¹⁴** suivie de l'aphérèse afin de collecter les cellules et d'un **conditionnement myéloablatif par busulfan**.

Les patients recevaient une perfusion unique d'exa-cel administrée à la dose d'au moins 3 x10⁶ cellules CD34+/kg, au moins 2 jours et pas plus de 7 jours après la fin du conditionnement myéloablatif (par busulfan administré à la dose de 3,2 mg/kg/j pendant 4 jours consécutifs). Le produit devait être décongelé et administré dans les 20 minutes suivant la décongélation.

Un programme de transfusion devait être initié au moins 8 semaines avant l'initiation du conditionnement et maintenu jusqu'à 7 jours avant l'initiation du conditionnement.

Après l'administration d'exa-cel les patients pouvaient recevoir divers traitements dans le cadre du suivi de l'autogreffe à savoir notamment : prophylaxie anti-infectieuse, transfusions de CGR, des concentrés de plaquettes, en cas d'absence de prise de greffe les cellules conservées dans le cadre du prélèvement de secours devaient être administrées comme traitement de secours.

¹⁴ La spécialité MOZOBIL (plérixafor) est uniquement autorisée pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe chez les patients adultes atteints de lymphome ou de myélome multiple ou les enfants atteints de lymphome ou de tumeurs malignes solides.

Critères de jugement

- **Le critère de jugement principal était la proportion de patients ne présentant pas de CVO sévères pendant au moins 12 mois consécutifs (AC12).**

Une CVO sévère a été définie par la survenue d'un des événements suivants :

- événement douloureux aigu ayant nécessité une visite dans un établissement hospitalier et l'administration d'analgésiques (opioïdes ou AINS intraveineux) ou une transfusion sanguine,
- STA indiqué par la présence d'un nouvel infiltrat pulmonaire avec symptômes de type pneumonie, douleur ou fièvre,
- priapisme durant >2 heures et nécessitant une visite dans un établissement hospitalier,
- séquestration splénique, définie par une splénomégalie, une douleur abdominale supérieure gauche et une diminution aiguë du taux d'Hb de ≥ 2 g/dL.

Tous les événements ont fait l'objet d'une procédure de validation par un comité d'adjudication pour valider la définition de CVO sévère.

L'évaluation du critère de jugement principal devait porter sur la population PES (*Primary Efficacy Set*)¹⁵ incluant les seuls malades ayant 16 mois de suivi, sa mesure débutant après une période de 60 jours après la dernière transfusion reçue en traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la maladie.

Il a été considéré dans la justification de l'effectif à inclure qu'une efficacité < 50% n'était pas satisfaisante pour une thérapie dont l'objectif est de permettre un arrêt des CVO, pourcentage fondé sur une estimation du taux de succès de la greffe haplo-identique, chez les rares patients recevant ce traitement^{16,17}. L'objectif était d'atteindre 80%.

- **Le critère de jugement secondaire principal hiérarchisé a été la proportion de patients ne présentant pas de CVO sévère nécessitant une hospitalisation complète, pendant au moins 12 mois consécutifs (AH12).**

Comme pour l'AC12, l'analyse portait sur la population PES et la mesure des 12 mois du critère débutait 60 jours après la dernière transfusion reçue en traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la maladie.

- **Les principaux autres critères de jugement secondaires d'efficacité évalués sans gestion du risque alpha comprenaient :**

- Variation par rapport à l'inclusion du taux annuel de CVO sévères jusqu'à 24 mois après l'administration d'exagamglogène autotemcel.
- Durée de la période sans CVO sévère chez les patients ayant atteint le critère de jugement principal de l'étude (AC12).

¹⁵ Patients inclus :

- disposant d'un suivi d'au moins 16 mois après l'administration d'exa-cel et d'au moins 14 mois après l'arrêt des transfusions de support post-greffe
- OU ayant complété les 24 mois de suivi après l'administration d'exa-cel
- OU décédés ou sorti d'étude suite à un EI considéré lié à l'exa-cel et ayant moins de 16 mois de suivi après l'administration d'exa-cel
- OU ayant reçu des transfusions en continu pendant au moins 12 mois après l'administration d'exa-cel.

¹⁶ [Etude NCT03240731](#). HLA Haploidentical Bone Marrow Transplant in Patients With Severe Sickle Cell Disease (DREPHAPLO).

¹⁷ Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. RA.HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012; 120(22):4285-91.

- Variation par rapport à l'inclusion du taux d'hospitalisations pour des CVO sévères jusqu'à 24 mois après l'administration de CASGEVY.
- Variation par rapport à l'inclusion de la durée annuelle d'hospitalisation pour des CVO sévères jusqu'à 24 mois après l'administration de CASGEVY.
- Proportion de patients dont l'HbF est restée $\geq 20\%$ pendant au moins 3 mois, 6 mois ou 12 mois.
- Évolution du nombre d'unités de globules rouges transfusées pour des indications liées à la drépanocytose.
- Evolution des concentrations d'HbF (pré-transfusion) au cours du suivi.
- Evolution des concentrations d'Hb totale (pré-transfusion) au cours du suivi.
- Evolution des marqueurs de l'hémolyse (réticulocytes, bilirubine indirecte, lactate déshydrogénase [LDH] et haptoglobine) au cours du suivi.
- Variation des scores de qualité de vie au cours du suivi, mesurés à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique de la douleur (NRS) ainsi que des questionnaires FACT-BMT, ASCQ-Me, PedsQL et EQ-5D

Le protocole prévoyait que ces critères soient analysés sur la population PES ou FAS.

3.2.1.2 Résultats issus d'une analyse intermédiaire (demande de l'European Medicines Agency [EMA] - extraction du 16/04/2023) ayant supporté l'AMM

Population de l'étude

Au total, à la date de l'analyse intermédiaire non prédéfinie réalisée à la demande de l'EMA, 63 patients ont été inclus dans l'étude, dont 58 entrés dans la phase de mobilisation et 43 ayant reçu le traitement par exa-cel (population FAS « full analysis set »¹⁸).

Parmi les 63 patients inclus, 16 patients (25%) ont arrêté l'étude avant d'avoir reçu le traitement par exa-cel (dont un ayant entre 12 et 18 ans) :

- dont 5 avant la phase de mobilisation (3 retraits de consentement, 1 pour cause de non-observance, et 1 sur décision de l'investigateur suite à 2 réactions hémolytiques retardées aux produits sanguins),
- et 11 après le début de la phase de mobilisation mais avant le début du conditionnement.

Parmi les 15 patients ayant débuté la phase de mobilisation mais n'ayant pas reçu l'exa-cel :

- 4 étaient en attente de traitement,
- et 11 (11/58, 19,0%) étaient sortis d'étude avant le conditionnement :
 - 6 patients pour collecte de cellules inadéquate,
 - 1 patient pour non-réponse au critère d'inclusion sur les paramètres rénaux,
 - 1 patient pour non-observance,
 - 2 patients pour retrait de consentement,
 - 1 patient pour stress psychologique et physique.

Parmi les 43 patients ayant reçu l'exa-cel à la date du 16/04/2023 (population FAS) :

- **29 étaient évaluable pour les analyses d'efficacité (population PES¹⁵), dont 14 patients avaient terminé les 2 ans de suivi post-traitement,**

¹⁸ Ensemble des patients inclus ayant reçu le traitement par exa-cel

- 1 patient était décédé après exa-cel,
- et 13 patients n'étaient pas encore évaluable pour les analyses d'efficacité.

Le suivi médian de ces 43 patients était de 17,5 mois post administration d'exa-cel (min : 1,2 - max 46,2).

La majorité des patients de la population SAS¹⁹ « Safety Analysis set » (n=58 patients) avait reçu un traitement spécifique de la drépanocytose, le plus fréquent étant l'hydroxycarbamide (63,8%) suivi par la L-glutamine (15,5%), le voxelotor (10,3%) et le crizanlizumab (8,6%). Par ailleurs 94,8% recevaient des opioïdes.

Parmi les 43 patients ayant reçu le traitement par exa-cel, 24 (55,8 %) étaient des hommes, l'âge médian (min-max) était de 20 ans (12 à 34 ans) et 12 (27,9 %) avaient moins de 18 ans. Le génotype de la maladie était β^S/β^S pour 39 (90,7 %) patients.

La médiane (min-max) annualisée des unités de culots de globules rouges administrés sur les deux dernières années était de 5,0 (0,0-86,1) et la médiane (min-max) d'antécédents de CVO sévère, annualisée sur les 2 dernières années, était de 3,5 (2,0-18,5).

Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques socio-démographiques des patients inclus dans l'étude :

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude CLIMB 121 (FAS et PES set : gel de base du 16/04/2023)

	Population Full Analysis data set (FAS) (N=43) n (%) ou médiane (min-max)	Population Efficacy set (PES) (N=29) n (%) ou médiane (min-max)
Âge (années)	20 (12 – 34)	21 (12 - 34)
[12 – 18 ans]	12 (27,9)	6 (20,7)
[18 – 35 ans]	31 (72,1)	23 (79,3)
Hommes	24 (55,8)	16 (55,2)
Génotype		
β^S/β^S	39 (90,7)	28 (96,6)
β^S/β^0	3 (7,0)	1 (3,4)
β^S/β^+	1 (2,3)	0 (0,0)
Antécédents de CVO sévère, annualisés, sur les deux dernières années		
Médiane (min - max)	3,5 (2,0 -18,5)	3,0 (2,0 - 9,5)
Antécédents de CVO sévère nécessitant une hospitalisation complète, annualisés, sur les deux dernières années		
Médiane (min - max)	2,5 (0,5 -9,5)	2,0 (0,5 -8,5)
Durée médiane des hospitalisations (jours) /an (min-max)	13,5 (2,0 – 136,5)	12,5 (2,0 – 64,6)
Nombre d'unités de CGR par an, sur les 2 dernières années		
Médiane (min- max)	5,0 (0,0 - 86,1)	3,5 (0,0 - 75,5)
Hémoglobine à l'inclusion		
Hb totale médiane (min- max), g/dl	9,4 (5,7-12,6)	9,5 (5,7-12,6)
Hb F totale médiane (min- max), g/dl	0,4 (0,0 -1,5)	0,4 (0,0 – 1,5)
HbF médiane (min- max), %	5,0 (0,0 - 14,7)	5,2 (0,0 - 14,7)

¹⁹ Ensemble des patients inclus ayant initié la phase de mobilisation

Réticulocytes à l'inclusion (10⁹/L)		
Médiane (min - max)	251,7 (104,7- 679,6)	251,5 (116,34- 679,6)
Bilirubine indirecte à l'inclusion (μmol/L)		
Médiane (min - max)	29,1 (6,8 – 210,3)	32,5 (12,0 – 210,3)
Lactate déshydrogénase à l'inclusion (U/L)		
Médiane (min - max)	427,5 (168,0 – 1228,0)	430,0 (168,0 –913,0)

Cycles de mobilisation pré-injection

Pour les 43 patients ayant reçu exa-cel (population FAS), le nombre médian (min-max) de cycles de mobilisation nécessaires pour obtenir le nombre de cellules souches requises était de 2 (1 – 6) et le nombre moyen de 2,21 (±1,30). Il est apparu plus faible chez les patients de moins de 18 ans (médiane : 1 (1 – 4) ; moyenne : 1,50 (±0,90)) que chez l'adulte (médiane : 2 (1 – 6) ; moyenne : 2,48 (±1,34)).

Résultats sur le critère de jugement principal (population PES (« Primary efficacy set »))

Lors de l'analyse supplémentaire issue du gel de base du 16/04/2023, 28 des 29 patients évaluable **(96,6% [IC_{95%} : 82,2% - 99,9%])** avaient atteint le critère de jugement principal qui était l'absence de CVO sévère pendant 12 mois consécutif (AC12). Le taux de répondeurs obtenu avec exa-cel était statistiquement supérieure à la valeur seuil de 50% retenue dans le protocole (p < 0,0001).

L'ensemble de la population pédiatrique adolescente (6 patients âgés de ≥ 12 et < 18 ans) avait atteint l'AC12 **(100,0% [IC_{95%} : 54,1%- 100,0 %])**.

La patiente n'ayant pas atteint l'AC12 était âgée de plus de 18 ans et a présenté 5 événements de douleur aiguë entre 12,1 mois et 17,3 mois après l'administration d'exa-cel, dont quatre ont été considérés comme des CVO par le comité d'adjudication, puis 4 nouvelles CVO sévères survenues environ 20 mois après l'administration d'exa-cel.

Des analyses du taux de réponse, complémentaires à celles présentées dans le CSR, sont mentionnées dans l'EPAR. A la différence de l'analyse principale prévue au protocole, celles-ci ne portaient pas uniquement sur les patients ayant reçu exa-cel :

- Taux de réponse AC12 chez les patients inclus mobilisés ayant atteint le suivi pour l'évaluation du critère de jugement principal (les patients sortis d'étude prématurément après la mobilisation étaient considérés comme non-répondeurs) (n=40)²⁰ : 70,0% (IC_{95%} : 53,5% - 83,4%, 28/40) ;
- Taux de réponse AC12 chez l'ensemble des patients inclus ayant atteint le suivi pour l'évaluation du critère de jugement principal (les patients sortis d'étude prématurément (5 avant mobilisation, 11 après mobilisation et 1 décès) étaient considérés comme non-répondeurs) (n=46)²¹ : 60,9% (IC_{95%} : 45,4% - 74,9%, n=28/46).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A la date du 16/04/2023, tous les patients avaient atteint le critère de jugement secondaire hiérarchisé « Absence de **CVO sévère nécessitant une hospitalisation complète pendant au moins 12 mois**

²⁰ Les patients qui ont été inclus et mobilisés mais qui n'avaient pas encore atteint le délai minimal pour l'analyse principale ou qui avaient échoué avant d'atteindre le délai minimal pour l'analyse principale ont été exclus de cette analyse.

²¹ Les patients qui ont été inclus mais qui n'avaient pas encore atteint le délai minimal pour l'analyse principale ou qui avaient échoué avant d'atteindre le délai minimal pour l'analyse principale ont été exclus de cette analyse.

consécutifs (AH12) », à savoir les 29 patients de la population « PES » (100,0% [IC_{95%} : 88,1% - 100,0%]).

Le taux de répondeurs obtenu avec exa-cel était statistiquement supérieur à la valeur seuil de 50% définie au protocole ($p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires à titre informatif (population PES (« Primary efficacy set »))

Les analyses concernant les critères de jugement secondaires étaient purement descriptives.

Durée de la période sans CVO sévère chez les patients ayant atteint le critère de jugement principal de l'étude

A noter que parmi les patients ayant atteint le critère de jugement principal de l'étude ($n=28$), 27 n'ont pas eu de récurrence de CVO et un patient a présenté 1 CVO au cours du suivi à 2 ans dans l'étude 121 (à J683). La durée moyenne (écart-type) sans CVO sévère à la date de l'analyse supplémentaire du 16/04/2023 était de 20,7 mois (7,1)²².

Taux d'hémoglobine²³

Parmi les 29 patients évaluable (population PES), la concentration médiane d'Hb totale à l'inclusion était de 9,5 g/dL. A partir du 2^e mois et jusqu'à la fin du suivi la concentration médiane d'Hb totale est restée stable et >11 g/dL.

Le taux moyen d'HbF, en population PES était d'environ 5,5 g/dL au 6^e mois puis est resté stable jusqu'à la fin des deux ans de suivi. L'HbF représentait en moyenne 36,8 % de l'Hb totale dès le 3^e mois, ce taux étant ensuite systématiquement > 40 % pour le reste du suivi.

Paramètres de l'hémolyse

L'évolution des paramètres liés à l'hémolyse dans la population PES ($n=29$) au cours du suivi a été la suivante :

- le taux médian (min-max) de réticulocytes ($10^9/L$) était de 251,5 (116,3 – 679,6) à l'inclusion puis de 130,5 (66,2 - 413,3) à 12 mois ($n=28$) et 149,6 (79,9-273,1) à 24 mois ($n=14$).
- le taux médian (min-max) de bilirubine indirecte ($\mu\text{mol/L}$) était de 32,5 (12,0-210,3) à l'inclusion puis de 13,7 (4,3-100,9) à 12 mois ($n=28$) et 19,7 (3,4-78,7) à 24 mois ($n=14$).
- le taux médian (min-max) de LDH (U/L) était de 430,0 (168-913) à l'inclusion puis de 213 (138-917) à 12 mois ($n=29$) et 231 (146-350) à 24 mois ($n=15$).
- le taux médian (min-max) d'haptoglobine (g/L) était de 0,040 (0,0-0,3) à l'inclusion puis de 0,205 (0,04-1,93) à 12 mois ($n=28$) et 0,11 (0,04-1,30) à 24 mois ($n=15$).

3.2.1.3 Résultats issus d'une analyse intermédiaire fournie à la FDA dans le cadre de la demande d'AMM (date du gel de base du 14/06/2023)

A la date de l'extraction de cette analyse intermédiaire non prévue au protocole sur les 63 patients inclus, **44 avaient reçu le traitement par exa-cel (population FAS « full analysis set »²⁴)**. Parmi ces 44 patients traités, **30 (68,2%) étaient évaluable pour les analyses d'efficacité (population PES « Efficacy set »²⁵)**.

²² A noter que ce délai n'inclut pas la période de 2 mois après la dernière transfusion de support post-administration d'exa-cel

²³ Données disponibles à 18 mois pour 20 patients et à 24 mois pour 15 patients.

²⁴ Ensemble des patients inclus ayant reçu le traitement par exa-cel

²⁵ Patients disposant d'un suivi d'au moins 16 mois après l'administration d'exa-cel et d'au moins 14 mois après l'arrêt des transfusions de support post-greffe ou ayant complété les 24 mois de suivi après l'administration d'exa-cel ou décédés ou sorti

Le nouveau patient évaluable dans cette analyse avait atteint les critères d'AC12 et d'AH12.

Ainsi, les résultats issus de cette analyse confirment les résultats de l'analyse supplémentaire issue du cut-off d'avril 2023 :

- sur le critère de jugement principal (AC12) avec 29 patients sur les 30 évaluable qui l'avaient atteint (**96,7% [IC_{95%} : 82,8 % ; 99,9%]**),
- sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (AH12) avec l'ensemble des patients qui l'avaient atteint.

Cette analyse a fait l'objet d'une publication en avril 2024 dans le Journal *New England of Medicine* ²⁶.

3.2.2 Etude d'extension CLIMB-131

3.2.2.1 Méthodes

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique (13 centres dans 5 pays) non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'exa-cel jusqu'à 15 ans après son administration (incluant 2 ans dans l'étude « mère ») chez les patients ayant reçu l'exa-cel dans le cadre de précédentes études de son programme de développement.

L'un des principaux critères d'inclusion était d'avoir reçu une perfusion d'exa-cel dans le cadre des études CLIMB-111, CLIMB-121, CLIMB-141 ou CLIMB-151. **A noter que les deux études CLIMB-121 et CLIMB-151 incluaient des patients atteints de drépanocytose sévère respectivement âgés de 12-35 ans et de 2-11 ans et que les deux études CLIMB-111 et 141 incluaient des patients atteints de TDT respectivement âgés de 12-35 ans et de 2-11 ans.**

Il n'y avait pas de critères de non-inclusion.

L'étude a débuté le 10/09/2018 (1^{er} patient inclus). **Au total 114 patients pourront être inclus dans cette étude.**

Critères de jugement d'efficacité chez les patients atteints de drépanocytose sévère

Les critères de jugement d'efficacité étaient similaires à ceux de l'étude initiale CLIMB-121. S'agissant d'une étude de tolérance, ces critères ont été évalués comme critères secondaires et de façon descriptive.

3.2.2.2 Résultats issus d'une analyse intermédiaire (demande de l'European Medicines Agency [EMA] – gel de base du 16/04/2023) ayant supporté l'AMM

A la date de cette analyse intermédiaire, 13 patients âgés de 18 à 34 ans avaient achevé la période d'étude de 2 ans de l'étude CLIMB-121 et avaient été inclus dans l'étude CLIMB-131 (suivi en cours). Tous avaient un génotype $\beta S/\beta S$.

La durée totale médiane (min, max) de suivi était de 17,5 (1,2, 46,2) mois après l'injection d'exa-cel.

Aucun patient n'a présenté de CVO sévère au cours du suivi additionnel dans l'étude CLIMB-131. Aussi, sur l'ensemble de la période couverte par les études CLIMB-121 et CLIMB-131, la durée

d'étude suite à un EI considéré lié à l'exa-cel et ayant moins de 16 mois de suivi après l'administration d'exa-cel ou ayant reçu des transfusions en continu pendant au moins 12 mois après l'administration d'exa-cel.

²⁶ Frangoul H. et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2024 May 9 ; 390 (18) :1649-1662. doi: 10.1056/NEJMoa2309676. Epub 2024 Apr 24

médiane sans CVO sévère chez les patients de la population PES ayant atteint le critère d'AC12 était de 20,5 mois (min-max : 13,5 - 43,6).

3.2.2.3 Résultats fournis à la FDA dans le cadre de la demande d'AMM (date du gel de base du 14/06/2023)

Les résultats sont cohérents avec ceux observés lors de l'analyse issue du gel de base d'avril 2023. Cette analyse a fait l'objet d'une publication en avril 2024 dans le Journal *New England of Medicine* ²⁷.

3.2.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire dans les études CLIMB-121 et CLIMB-131 à l'aide des questionnaires FACT-BMT, EQ-5D-5L et ASCQ-Me chez les adultes et des échelles PedsQL et EQ-5D-Y (version destinée aux patients pédiatriques) chez les patients âgés de moins de 18 ans²⁸. L'évaluation de la douleur a également été évaluée à titre exploratoire à l'aide du questionnaire NRS douleur.

Néanmoins, compte tenu du design non comparatif et ouvert des études CLIMB-121 et CLIMB-131, les résultats sont purement descriptifs et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (étude CLIMB 121 et 131 date du gel de base du 16/04/2023)

Les résultats présentés sont issus d'une extraction des données en date du 16/04/2023 (AI réalisée à la demande de l'EMA).

La sécurité de l'exa-cel chez les patients adultes et adolescents atteints de drépanocytose sévère depuis l'injection de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) et jusqu'à 2 ans a été évaluée chez 43 patients (population FAS) inclus dans une étude en ouvert à un seul bras (étude 121) puis dans une étude d'extension de suivi à long terme pour 13 patients (étude 131), avec au total un suivi médian 17,5 mois (min : 1,2 - max 46,2).

Le tableau 2 ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients traités dans l'étude CLIMB 121.

Tableau 2 : Tolérance générale post-injection d'exa-cel (population de tolérance) – Etude CLIMB-121 (date d'extraction de l'analyse au 16/04/2023)

Variables	Population totale n=43	≥ 12 ans et < 18 ans (n=12)	≥ 18 ans et ≤ 35 ans (n=31)
au moins 1 EI*, n (%)	43 (100,0)	12 (100,0)	31 (100,0)
au moins 1 EI de grade ≥ 3, n (%)	41 (95,3)	10 (83,3)	31 (100,0)
au moins 1 EIG**, n (%)	16 (37,2)	4 (33,3)	12 (38,7)

*EI = Evénement indésirable, EIG** = Evénement indésirable grave

²⁷ Frangoul H. et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickl e Cell Disease. N Engl J Med. 2024 May 9 ; 390 (18) :1649-1662. doi: 10.1056/NEJMoa2309676. Epub 2024 Apr 24

²⁸ NRS (échelle d'évaluation numérique de la douleur), EQ-5D-5L (EuroQol Quality of Life Scale), FACT-BMT (functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant) et ASCQ-Me (Adult Sickl e Cell Quality of Life Measurement Information System) pour les patients de plus de 18 ans ; EQ-5D-Y et PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) pour les patients de moins de 18 ans.

L'administration d'exa-cel était précédée d'un traitement de mobilisation des CSH dans le sang périphérique par plérixafor suivi de l'aphérèse et d'un conditionnement myéloablatif par busulfan. **Les données de tolérance présentées ci-après incluent les EI rapportés pendant cette période.**

La totalité des patients a rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents (>30% des patients) étaient essentiellement des EI hématologiques (neutropénie fébrile, anémie, diminution du nombre de plaquettes) et gastro-intestinaux (stomatite, nausée, vomissements, douleurs abdominales, constipation), ainsi que d'autres EI plus généraux (céphalées, hypokaliémie, arthralgie). Ces EI ont été le plus souvent rapportés pendant le conditionnement et jugés liés au busulfan.

Parmi les 43 patients, 23 patients (53,5%) ont eu une neutropénie fébrile, 28 (65,1%) patients ont eu une infection (dont 10 (23,3%) de grade 3 ou 4) et 11 (25,6%) patients ont eu au moins un épisode de saignement relié ou possiblement relié au busulfan. Enfin, un patient a présenté un événement indésirable de grade 3 de maladie veino-occlusive qui s'est résolu en 12 jours.

Un décès a été rapporté au cours de l'étude.

Il n'a été rapporté aucun événement indésirable (EI) ayant conduit au rejet du greffon ou de maladie du greffon contre l'hôte (comme attendu dans le cadre d'une procédure autologue).

D'après le RCP, de façon générale, le profil de sécurité était similaire chez les adolescents et les patients adultes.

Événements indésirables graves

Les événements indésirables graves les plus fréquents, survenus chez au moins 2 patients, jusqu'au 24^e mois étaient les suivants : les cholélithiases (9,3%, n=4), les pneumonies ((9,3%, n=4), les douleurs abdominales (7,0%, n=3), la constipation et la fièvre (7,0% chacun, n=3).

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Il est à noter qu'un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire : il s'agissait d'un patient pour lequel un EI de COVID-19 a été rapporté au jour 71 et pour lequel il a été hospitalisé. Il a présenté une pneumonie, une hypoxie et une insuffisance respiratoire, en lien avec la COVID-19 avec une potentielle contribution du traitement par busulfan²⁹ et d'une maladie pulmonaire préexistante. La cause du décès a été jugée comme liée à l'insuffisance respiratoire.

Données au cours de la phase de mobilisation

Les EI les plus fréquents pendant la mobilisation³⁰ (survenus chez plus de 10 % des sujets) étaient les suivants : nausées, anémie drépanocytaire avec crise, hypomagnésémie, douleur au point d'accès vasculaire, hypocalcémie, paresthésie, douleur abdominale, vomissements, céphalées, hypokaliémie, prurit, constipation, arthralgie, douleur, douleur aux extrémités, dorsalgie, COVID-19, diarrhée, fatigue, paresthésie buccale et pyrexie. La majorité de ces EI étaient conformes au profil de sécurité connu du plérixafor ou de la procédure d'aphérèse et de la maladie sous-jacente.

Pendant la période de mobilisation et d'aphérèse, mais avant le conditionnement, 22 patients (37,9 % ; N = 58) ont présenté un EI de crise drépanocytaire et 4 patients (6,9 %) ont présenté un STA ; parmi ceux-ci, 3 patients ont présenté des EI à la fois d'anémie falciforme avec crise et de STA. Tous les événements CVO (c.-à-d. crise drépanocytaire et STA) étaient de grade 2 ou 3 et la plupart ont été

²⁹ Source : rapport de l'étude CLIMB-121 (version 1.0, Addendum 1 – Date du rapport : 6 novembre 2023)

³⁰ EI survenus entre le début du premier cycle de mobilisation et la veille du début du conditionnement par le busulfan.

considérés comme non liés au plérixafor et sont survenus > 7 jours après l'administration de toute dose de plérixafor.

Les EIG survenus chez plus d'un patient comprenaient crise drépanocytaire (n=20), douleur abdominale (n=4), SCA (n=3), douleur dorsale (n=3), infection d'un dispositif vasculaire (n=3) et vasculaire (n=3), anxiété, bactériémie, douleur osseuse, embolie pulmonaire et bactériémie staphylococcique (n=2 chacun).

Données de tolérance issues de l'étude de suivi à long terme (étude CLIMB-131)

Dans cette étude qui avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance au-delà de 24 mois après l'administration d'exa-cel, les critères de jugement principaux étaient notamment la fréquence des nouvelles pathologies malignes, la survenue ou l'aggravation de troubles hématologiques et la mortalité toute cause. Aucun patient n'a présenté d'EI classé en tant que « complication liée à la drépanocytose », EI tumoral ou atteinte hématologique, après le 24^e mois de suivi. Un patient a présenté un EIG de gastroentérite à norovirus jugé non relié aux traitements.

3.3.2 Autres données issues du RCP

La sécurité de exa-cel a été évaluée dans deux études en ouvert, à un seul bras (étude 111 et étude 121) et dans une étude de suivi à long terme (étude 131), au cours desquelles 97 adolescents et adultes atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions ou de drépanocytose ont été traités par exa-cel.

Des effets indésirables graves imputés à exa-cel sont survenus chez 2 patients (3,7 %) atteints de bêta-thalassémie : 1 patient (1,9 %) avec lymphohistiocytose hémophagocytaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de pneumonie idiopathique et céphalée et 1 patient (1,9 %) avec prise de greffe retardée et thrombopénie. Par ailleurs un effet indésirable grave engageant le pronostic vital (hémorragie cérébelleuse), imputé au conditionnement myéloablatif par busulfan, est survenu chez un patient thalassémique (1,9 %).

Risque de mobilisation/d'aphérèse insuffisantes chez les patients atteints de drépanocytose

Par rapport aux patients atteints de bêta-thalassémie, un nombre plus élevé de cycles de mobilisation et d'aphérèse peut être nécessaire chez les patients atteints de drépanocytose, et le risque de mobilisation/d'aphérèse insuffisantes est majoré chez ces patients.

Risque de prise de greffe retardée

Il existe un risque important identifié de retard de prise de greffe des plaquettes et un risque important potentiel d'échec de prise de greffe des neutrophiles (risques figurant dans le PGR et mentionnés dans le RCP).

Dans l'étude CLIMB-121, tous les patients ayant reçu de l'exa-cel (n= 43) ont obtenu une prise de greffe des neutrophiles et des plaquettes.

Dans la population PES (n=43), le délai médian (min, max) avant prise de greffe des neutrophiles était de 27,0 jours (15, 40), soit 28 jours (24, 40) chez les adolescents et de 26 jours (15, 38) jours chez les adultes. Le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes était de 35 (23, 126) jours, soit 44,5 (23, 81) jours chez les adolescents et 32 (23, 126) jours chez les adultes.

D'après le RCP, les délais de prise de greffe étaient comparables chez les adolescents et les adultes.

Il n'a pas été observé de corrélation entre les infections et le délai de prise de greffe des neutrophiles, ni entre les événements de saignement et le délai de prise de greffe des plaquettes.

Cancérogenèse liée à l'édition génomique

Il n'a pas été rapporté de cas de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou de lymphome dans les études cliniques de exa-cel. Il existe un risque théorique de cancérogenèse liée à l'édition génomique.

3.3.3 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (version 1.1, 02/12/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Prise de greffe retardée des plaquettes
Risques importants potentiels	Echec de prise de greffe des neutrophiles Oncogénèse liée à l'édition génétique
Informations manquantes	Effets à long terme : — Grossesse et allaitement — Utilisation chez des patients âgés de 35 ans et plus

3.4 Données d'utilisation

Non applicable.

3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) consiste en une perfusion d'une dose unique. Avant de procéder à la mobilisation, à l'aphérèse et au conditionnement myéloablatif, il doit être vérifié que le patient est éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) a donc un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soins du fait :

- Des différentes étapes nécessaires avant l'administration du traitement (mobilisation et aphaérèse, conditionnement),
- De l'hospitalisation nécessaire en secteur protégé,
- De l'administration du traitement uniquement dans des centres spécialisés, l'utilisation et la fabrication de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) nécessite des compétences et une structure particulière (non disponibles dans tous les établissements de santé). En effet, comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, il doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de β -hémoglobinopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament.
- De la nécessité d'une coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...), dont le nombre devrait être limité en pratique.
- Des procédures habituelles de surveillance et de prise en charge des patients après une greffe de CSH, incluant des contrôles de l'hélogramme et des besoins transfusionnels, qui doivent être suivies après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). Des précautions également doivent être prises après la perfusion comme par exemple les produits sanguins nécessaires au cours des trois premiers mois doivent être irradiés.

Chez les patients atteints de drépanocytose sévère, ces éléments doivent être mis en regard de la stratégie habituelle incluant la greffe de cellules souches haplo-identique (traitement curatif) pour certains patients éligibles et pris en charge dans un centre réalisant ce type de greffe, ou celle constituée de programmes transfusionnels par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques.

3.6 Programme d’études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l’indication évaluée

Adulte, enfant et adolescent

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
CLIMB-121	Afin de confirmer la sécurité et l’efficacité de l’exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l’étude 121, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l’efficacité d’une dose unique d’exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère.	31 août 2026
CLIMB-131	Cohorte multicentrique non comparative dont l’objectif est d’évaluer la tolérance et l’efficacité à long terme d’exagamglogène autotemcel jusqu’à 15 ans après son administration, chez les patients ayant reçu le traitement dans le cadre des études de son programme de développement.	En cours de suivi
CLIMB-151	Etude non comparative Évaluation de la sécurité et de l’efficacité d’exagamglogène autotemcel chez des enfants âgés de 2-11 ans atteints de drépanocytose sévère	En cours de recrutement
Registre	Evaluation de la sécurité et l’efficacité d’exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché doit mener une étude fondée sur les données d’un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats intermédiaires.	Rapport intermédiaire : 31 décembre 2027 Rapports de l’état d’avancement : avec renouvellement annuel
CLIMB-161	Etude non comparative Étude de phase 3b visant à évaluer l’efficacité et la sécurité d’une dose unique de cellules souches progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ autologues modifiées par CRISPR/Cas9 (CTX001) chez des patients atteints de β-thalassémie transfusionnelle ou de drépanocytose sévère	En cours de recrutement

➔ Dans d’autres indications

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
CLIMB-111	Etude de phase I/II/III non comparative Evaluer la sécurité et l’efficacité d’exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus	Rapport final 31/08/2026
CLIMB-141	Etude non comparative Évaluation de la sécurité et de l’efficacité d’exagamglogène autotemcel chez les enfants âgés de 2-11 ans atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions	En cours de recrutement

4. Discussion

Au total, la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) chez les **patients atteints de drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible** repose essentiellement sur les résultats issus de 2 études cliniques :

- **une étude pivot dite de « phase I/II/III » (CLIMB-121 – NCT03745287)**, multicentrique (16 centres dans 7 pays), simple bras, avec un suivi de 2 ans, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une dose unique de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) chez 63 patients atteints de drépanocytose sévère âgés entre 12 et 35 ans. Les patients inclus devaient avoir rapporté ≥ 2 événements sévères par an durant les 2 ans avant l'inclusion, et ce malgré un traitement de support jugé adéquat pouvant notamment inclure l'hydroxycarbamide. Selon les résultats d'une analyse intermédiaire réalisée à la demande de l'EMA issue d'un gel de base du 16/04/2023, 28 patients sur les 29 évaluable (dont 6 âgés de moins de 18 ans) **(96,6% [IC_{95%} : 82,2% - 99,9%])** **avaient atteint le critère de jugement principal qui était l'absence de CVO sévère pendant 12 mois consécutif (AC12) sur 16 mois de suivi**. A noter que parmi ces 29 patients, 6 étaient des patients pédiatriques qui avaient tous atteints l'AC12. De plus, tous les patients avaient atteint le critère de jugement secondaire hiérarchisé « absence de CVO sévère nécessitant une hospitalisation complète pendant au moins 12 mois consécutifs (AH12) », à savoir les 29 patients de la population « PES » **(100% [IC_{95%} : 88,1% - 100%])**.
- **une étude de cohorte prospective (CLIMB-131 – NCT04208529)**, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de CASGEVY (exagamglogène autotemcel), chez les patients ayant reçu ce traitement dans le cadre des autres études du développement du produit, à savoir CLIMB-121 (cf. ci-dessus), CLIMB-111 réalisée chez des patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions, ainsi que CLIMB-141 et CLIMB-151, études d'exagamglogène autotemcel en pédiatrie chez les enfants âgés de 2 à 11 ans.. Aucun patient n'a présenté de CVO sévère au cours du suivi additionnel de l'étude CLIMB-131.

Les données de tolérance recueillies depuis l'injection de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) et jusqu'à 2 ans ont porté sur un total 43 patients avec un suivi de 17,5 mois (min : 1,2 – 46,2 mois). Globalement, le profil de sécurité à court terme d'exagamglogène autotemcel semble correspondre aux aspects de sécurité inhérents à la myéloablation et à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Aucun autre aspect de sécurité spécifique à l'exagamglogène autotemcel n'a été identifié.

De façon générale, le profil de sécurité était similaire chez les adolescents et les patients adultes.

A noter qu'un patient de l'étude CLIMB-121 est décédé dans un contexte d'insuffisance respiratoire. Aucun des EIG survenus chez ce patient, ni son décès, n'ont été jugés comme reliés ou possiblement reliés à l'exa-cel, mais une contribution du traitement par busulfan ne peut être écartée.

Par ailleurs, le PGR mentionne la prise de greffe retardée des plaquettes comme risque important identifié et l'échec de prise de greffe des neutrophiles comme risque important potentiel.

Compte tenu du schéma non comparatif des études CLIMB-111 et CLIMB-121, les résultats concernant la qualité de vie sont purement descriptifs et aucune conclusion formelle ne peut être faite.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le caractère non comparatif des études et le faible nombre de patients inclus. La comparaison à un groupe contrôle avec la réalisation d'un suivi en parallèle de patients traités avec la prise en charge actuelle aurait présenté un intérêt, notamment pour étayer l'impact de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) en termes d'efficacité, de qualité de vie et d'organisation des soins.
- Le critère principal basé sur un intervalle libre sans crise vaso-occlusive sévère sur 12 mois consécutifs sur une période de 16 mois de suivi, s'il peut être considéré comme pertinent pour le malade en termes d'intervalle libre sans crise sévère, ignore cependant la survenue de crises (potentiellement répétées) sur les 4 mois restants. De plus, les résultats disponibles sont issus d'analyses intermédiaires qui ne portent que sur 67% des patients effectivement réinjectés (ceux ayant atteint le suivi de 16 mois nécessaire à sa mesure), ce qui soulève une interrogation sur une surestimation possible des effets présentés. Des CVO sévères ont été observées chez les patients avec un suivi de moins de 16 mois non inclus dans l'analyse principale d'efficacité, il sera donc nécessaire de pouvoir confirmer ces résultats préliminaires avec l'ensemble du suivi des patients inclus.
- La réalisation de plusieurs amendements avec modifications majeures du protocole alors que celui-ci avait débuté, avec notamment un changement du critère de jugement principal et des changements de la conduite de l'étude avec la non-réalisation d'une analyse intermédiaire puis 2 analyses répétées non clairement définies dans le protocole sur 29 et 30 sujets.
- La population sur laquelle le critère d'efficacité est mesuré pose question puisqu'elle exclut les patients mobilisés mais sortis d'étude avant l'administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). En effet, la stratégie de traitement par CASGEVY (décrite de façon consensuelle et dans le protocole) débute dès la mobilisation. Ainsi, en considérant également dans l'analyse les patients sortis d'étude avant d'avoir reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (n=46), le taux de réponse diminue à 60,9% (IC_{95%} : 53,5% - 83,4%, 28/46).
- Conformément aux critères d'inclusion, seuls des patients âgés de 12 à 35 ans ont été inclus dans l'étude pivot CLIMB-121. De plus, l'âge étant un facteur connu de plus grande toxicité en cas de conditionnement myéloablatif incluant le busulfan (comme cela est le cas dans les greffes géno-identiques), des données sont nécessaires chez les patients d'âge supérieur à 35 ans.
- Le recul est encore limité, avec un suivi après administration supérieur à 2 ans pour seulement 15 patients (recul maximal de 46,2 mois), ce qui est source d'incertitudes quant au maintien de l'absence de survenue de crise vaso-occlusive à plus long terme (notamment dans la mesure où l'évolution des crises peut être très variable au cours du temps, ce qui ne permet pas d'exclure l'évolution naturelle de la maladie). De même, bien que les données disponibles à court terme ne mettent pas en évidence de risque tumoral (syndrome myélodysplasique, leucémie ou lymphome liés à l'édition génomique), ce risque tumoral pourrait survenir à la fois en raison du conditionnement myéloablatif et d'une modification génétique non ciblée. Des données de suivi à plus long terme et sur un plus grand nombre de patients s'avèrent primordiales pour mieux caractériser ce risque et plus globalement le profil de tolérance de cette thérapie génique, d'où les obligations spécifiques post-AMM conditionnelle imposées par l'EMA avec notamment l'analyse finale de l'étude CLIMB 121 attendue pour 2026. Conformément au RCP, un bilan

annuel (incluant un hémogramme) devra être réalisé pendant au moins 15 ans après le traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel), compte tenu de ce risque théorique.

- Le caractère curatif de cette thérapie génique, qui devrait se traduire par la disparition des phénomènes vaso-occlusifs mais également par la normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse, et l'absence de nouvelles atteintes d'organes ou d'aggravation d'atteintes pré-existantes, ne peut à ce jour pas être présumé
 - les données sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque d'hémolyse persistante, en notant qu'à 12 mois 50% des patients présentaient des taux de réticulocytes > 130 G/L, signe d'une hémolyse modérée.
 - chez les patients atteints de drépanocytose, les décès sont essentiellement liés aux atteintes d'organes (en particulier complications cardiaques, pulmonaires, infectieuses et rénales) qui sont une conséquence de l'anémie hémolytique chronique et des occlusions vasculaires récurrentes. On peut ainsi fortement regretter que les études CLIMB-121 et 131 ne permettent pas de documenter l'impact de cette thérapie génique sur les atteintes d'organes, en l'absence de données relatives à ces atteintes recueillies à l'inclusion dans l'étude CLIMB-121 et de critère visant à évaluer leur évolution dans le protocole de l'étude au long cours CLIMB-131.
 - le taux d'HbF moyen post traitement devient supérieur à 40% à partir du 4^e mois de suivi mais reste inférieur au taux d'HbS ce qui ne permet pas d'éliminer le risque de manifestations vaso-occlusives dans certaines circonstances. De plus, le taux d'Hb totale post traitement observé pouvant être élevé (avec un taux maximal à 17,7g/dl au cours du suivi), ce qui augmente la viscosité sanguine, cette dernière pouvant favoriser la vaso-occlusion (CVO).
- Il existe un risque de mobilisation/d'aphérèse insuffisantes, qui est majoré chez les patients atteints de drépanocytose sévère en comparaison aux patients atteints de bêta-thalassémie (contre-indication au G-CSF et mauvaise qualité fréquente des abords veineux). Dans l'étude CLIMB-121, on peut ainsi noter que 11 des 58 patients (soit 19%) ont entamé la phase de mobilisation et sont sortis prématurément de l'étude sans avoir pu recevoir l'exa-cel (avant le conditionnement). Pour 6 d'entre eux, dont 5 adultes, le motif d'arrêt était la collecte insuffisante de CD34+. A noter que la phase de mobilisation expose également à des problématiques de tolérance notamment liées à l'arrêt du traitement de fond et à la nécessité de la pose d'un cathéter central : les EIG survenus pendant cette phase chez plus d'un patient comprenaient la crise drépanocytaire (n=20), douleur abdominale (n=4), SCA (n=3), douleur dorsale (n=3), infection d'un dispositif vasculaire (n=3) et vasculaire (n=3), anxiété, bactériémie, douleur osseuse, embolie pulmonaire et bactériémie staphylococcique et bactériémie staphylococcique (n=2 chacun). A ce jour, les facteurs d'échecs à la mobilisation ne sont pas connus.
- L'absence de recueil de certaines données dans l'étude CLIMB-121 qui semblent indispensables pour mieux caractériser la population traitée dans l'étude et pour évaluer l'efficacité de l'exa-cel :
 - Nombre de patients sous programme transfusionnel et/ou résistants à l'hydroxycarbamide à l'inclusion, en effet on peut s'interroger sur le fait que les patients aient été pris en charge de façon optimale, au regard de la prise en charge française,
 - Description des atteintes d'organes à l'inclusion et de leur évolution (ce qui est regrettable dans la mesure où les atteintes d'organes représentent plus de 50% des décès chez ces patients),
 - Paramètres permettant d'évaluer la qualité de la préparation transfusionnelle avant et pendant la mobilisation et avant le conditionnement chimiothérapique (durée, taux d'Hb totale et d'HbS cibles, délai entre l'arrêt de l'HC et le début de mobilisation), s'agissant d'une étape pouvant influencer la qualité de la mobilisation,

- Description des périodes de mobilisation qui pouvaient être très longues,
- L'impact sur la consommation d'opioïdes de ces patients, reflet de l'altération de la qualité de vie liée aux douleurs.
- L'administration de busulfan à l'étape de conditionnement induit une atteinte gonadique avec risque d'infertilité dont les répercussions ne sont pas neutres, ce médicament pouvant être administré à des patients jeunes (à partir 12 ans). Aussi, la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse doit être abordée avec le patient ou sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est donc recommandé d'envisager des options de préservation de la fertilité telles que la cryoconservation de sperme ou d'ovules avant le traitement si possible.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles issues d'analyses intermédiaires d'une étude non comparative chez des patients âgés de 12 ans à 35 ans, qui restent préliminaires et sources d'incertitudes importantes, il est attendu un impact supplémentaire de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sur la morbidité (survenue de crises vaso-occlusives sévères) des patients les plus sévères ayant déjà bénéficié d'une prise en charge optimale en France, bien que cet impact ne soit pas démontré à ce jour. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. On ne dispose pas de données documentant l'éventuel impact supplémentaire de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique la plus répandue en France.
- La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression trois grandes catégories de manifestations : une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses et une susceptibilité extrême aux infections bactériennes. Chez les patients atteints de drépanocytose, les décès sont essentiellement liés aux complications cérébrales, rénales, cardiaques, pulmonaires et hépatiques. L'espérance de vie est plus basse que dans la population générale et est estimée à environ 50 ans selon des données récentes. Dans les pays où une prise en charge précoce est possible, la mortalité liée à la drépanocytose est inférieure à 5 % avant l'âge adulte.
- Les nombreuses complications de la drépanocytose sévère (CVO, ostéonécroses, rétinopathies, priapismes, asthénie majeure) altèrent la qualité de vie des patients et impactent fortement la sphère relationnelle et familiale. Le syndrome drépanocytaire peut également entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où la prise en charge actuelle de ces patients repose sur :

- La greffe haplo-identique à conditionnement réduit (traitement curatif) : le PNDS précise qu'il s'agit de l'approche qui a été développée en France en l'absence de donneur familial HLA-identique. Néanmoins, cette greffe n'est à ce jour pas accessible à la majorité des patients car pratiquée dans une minorité de centres (freins liés au risque de GVH). Enfin, l'argumentaire du PNDS précise que ces greffes autres que familiales HLA-identiques doivent être préférentiellement réalisées dans le cadre de protocoles prospectifs et qu'elles sont à réserver aux patients atteints des formes les plus sévères en raison du risque de mortalité et morbidité liées au traitement.
- Ou le programme transfusionnel qui est un traitement à visée symptomatique, lourd, qui est envisagé dans l'indication CVO/STA comme un traitement provisoire dont la prolongation expose à des risques et des difficultés importantes : incompatibilités transfusionnelles (allo-immunisation anti-globules rouges, accidents transfusionnels hémolytiques) pouvant mettre en jeu le pronostic vital et surcharge en fer à long terme source de morbi-mortalité importante. De plus, des difficultés majeures de voie d'abord peuvent être observées chez certains patients, essentiellement chez l'adulte. En pratique, en raison de ces différentes contraintes, les indications de programme transfusionnel en cas d'échec à l'HC sont nettement plus restrictives chez l'adulte que chez l'enfant.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qui n'existe pas de traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez les patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vasoocclusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par :

- la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte),
- ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion),

car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la drépanocytose sévère susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité (diminution des CVO sévères et des hospitalisations pour CVO),

- Selon une analyse intermédiaire de l'étude pivot, non comparative, ayant inclus uniquement des patients âgés de 12 à 35 ans, 96,6% des patients ayant reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) (n=29 évaluable) n'ont pas rapporté de CVO sévère pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement principal) et 100% n'ont pas rapporté de CVO ayant nécessité d'hospitalisation conventionnelle pendant 12 mois consécutifs (critère de jugement secondaire). Cependant, ces résultats ne prennent pas en compte les patients sortis d'étude prématurément, avec un critère principal atteint pour 60,9% des patients en prenant en compte ces sorties prématurées dans l'analyse. Il a notamment été rapporté que 19% (n=11/58) des patients mobilisés sont sortis de l'étude avant l'injection de la thérapie génique et un décès après l'administration de CASGEVY(exagamglogène autotemcel) sans que la contribution du busulfan puisse être totalement écartée. De plus, ces résultats ont été observés dans une population dont l'homogénéité en termes de gravité de la maladie ne peut être évaluée du fait d'antécédents de traitements insuffisamment documentés et de l'absence d'informations recueillies sur les atteintes d'organes. Les données disponibles à ce jour sont donc encore limitées au regard des faibles effectifs évalués avec un recul limité et de l'absence de données comparatives versus la prise en charge actuelle. Ces données sont sources d'incertitudes quant au maintien de l'efficacité observée, au caractère curatif de l'exagamglogène autotemcel qui reste à démontrer, aux difficultés de la mobilisation et au profil de tolérance (notamment le risque tumoral théorique). Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'efficacité et documenter le profil de tolérance à plus long terme. Au total, dans le périmètre de l'indication revendiquée, dans un contexte d'AMM conditionnelle et au vu des incertitudes actuelles mais prenant en compte ces premiers résultats encourageants, la Commission considère que le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice clinique dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante uniquement pour les patients âgés de 12 à 35 ans les plus sévères ayant bénéficié d'une prise en charge optimale en France incluant l'hydroxycarbamide, et ce malgré l'absence de données spécifiques dans cette sous-population (non identifiable dans l'étude).
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) dans l'indication :

« Traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez des patients âgés de 12 à 35 ans présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible et dont la sévérité de la maladie est établie par :

- la mise en place d'un programme transfusionnel depuis au moins 6 mois pour épisodes vaso-occlusifs récurrents (population pédiatrique et adulte),
- ET/OU, pour la population adulte seulement, la persistance d'épisodes vaso-occlusifs ayant nécessité une hospitalisation conventionnelle dans l'année (≥ 2 épisodes/an ou ≥ 1 épisode/an ayant nécessité une transfusion),

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce 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 débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

Sans objet.