

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****exagamglogène autotemcel**
CASGEVY 4 à 13 x 10⁶
cellules/mL,
dispersion pour perfusion
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- **β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT)**
- **Adulte / Adolescent / Enfant**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients âgés de 12 ans à 35 ans dans l'indication « traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT), 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 Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des résultats complémentaires demandés.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM (patients de plus de 35 ans).

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La Commission considère que CASGEVY (exagamglogène autotemcel) constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui consiste en des transfusions sanguines régulières associées aux chélateurs de fer administrés à vie, uniquement pour les patients âgés de 12 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.

Conformément aux critères d'inclusion des études, CASGEVY (exagamglogène autotemcel) a été évalué chez des patients ayant notamment les caractéristiques cliniques suivantes :

- Absence de surcharge martiale sévère,
- Absence d'hépatopathie,
- Patient cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 80 % pour les adultes et un score de Lansky ≥ 80 % pour les enfants et adolescents (< 16 ans).
- Des antécédents transfusionnels d'au moins 100 mL/kg/an ou au moins 10 unités de concentré de globules rouges (CGR) par an, au cours des 2 dernières années.

La Commission souligne l'importance de respecter strictement les contre-indications liées au conditionnement myéloablatif par busulfan en raison de sa toxicité.

	Dans la mesure où l'on ne dispose d'aucune donnée chez les patients thalassémiques de plus de 35 ans, permettant notamment d'établir la tolérance du conditionnement myéloablatif, ces patients ne doivent pas être traités par CASGEVY (exagamglogène autotemcel). CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'est pas destiné à être administré immédiatement après le diagnostic ou au début de la prise en charge. Il s'adresse uniquement aux patients ayant bénéficié d'une prise en charge conventionnelle optimale en France en termes de transfusion et de chélation depuis plusieurs années. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée comparant cette nouvelle approche à la prise en charge actuelle de ces patients par transfusions et chélateurs de fer. Le respect strict de toutes les étapes de la procédure de mobilisation et d'aphérèse, ainsi que du conditionnement pré-traitement, est crucial pour maximiser la prise de greffe. Le conditionnement myéloablatif complet à base de busulfan induit un risque de toxicité gonadique avec un risque d'infertilité. La question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse doit être discutée avec le prescripteur et le patient et sa famille (le cas échéant). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible. Le traitement peut être différé en cas de désir de grossesse. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement chez les patients âgés de 12 ans à 35 ans, dans « le traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT), éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM (patients âgés de plus de 35 ans). La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des résultats complémentaires attendus décrits ci-après (cf. 5.6 Demandes de données).
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	➔ Dans le périmètre de remboursement Un progrès thérapeutique dans la stratégie thérapeutique actuelle. Considérant : – les données disponibles démontrant l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme, cliniquement pertinent, avec 92,9 % (IC_{95%} : 80,5 % - 98,5 %) (39/42) des patients ayant reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) qui ont atteint une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois consécutifs (définie par une concentration (moyenne pondérée) d'Hb $\geq$ 9 g/dl sans transfusion), en notant que ce pourcentage était de 86,7 % (IC_{95%} : 73,2 % - 94,9 %) (39/45) en prenant en compte l'ensemble des patients mobilisés (3 patients sortis d'étude pendant la phase de mobilisation). A la date de gel de base de l'étude de suivi, la durée médiane d'indépendance transfusionnelle était de 22,3 mois. mais considérant également : – le caractère préliminaire de ces données, issues d'analyses intermédiaires portant sur un faible effectif de patients évaluables (n=42) suivis sur une courte période, sources de nombreuses incertitudes portant particulièrement sur :

	• le maintien de l'efficacité et la tolérance à plus long terme, notamment le risque tumoral potentiel, au regard du recul médian post-traitement limité à ce jour de 22,8 mois chez 54 patients ayant reçu la perfusion, • l'évolution de la surcharge en fer et de son impact sur les atteintes d'organes qui ne peut être évaluée faute de données suffisantes, • le caractère curatif de cette thérapie génique, avec la persistance d'une dysérythropoïèse non corrigée chez certains patients, • les difficultés de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, nécessitant parfois plusieurs cycles de mobilisation (18,5% des patients dans l'étude), – les incertitudes quant à la pertinence clinique du critère de jugement principal défini par un taux cible d'Hb de 9 g/dl (taux visé en pré-transfusionnel sous traitement conventionnel par transfusions régulières), qui pourrait être insuffisant, du fait que l'Hb produite est de l'HbF dont l'efficacité en termes de libération d'O₂ dans les tissus est moindre que celle de l'HbA, – l'absence de données comparatives permettant d'évaluer l'intérêt de cette thérapie génique en comparaison à la prise en charge actuelle, la Commission considère que CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/mL (exagamglogène autotemcel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (transfusions sanguines associées aux chélateurs à vie). → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement Sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à un maximum d'environ 200 patients dans le périmètre retenu pour le remboursement.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées dans le cadre des obligations liées à l'AMM conditionnelle, avec notamment : – Les résultats finaux de l'étude pivot CLIMB-111, attendus en août 2026, – Les résultats intermédiaires de l'étude de suivi CLIMB-131 attendus en août 2026. De plus, compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite également disposer de données complémentaires comparatives à la prise en charge usuelle de ces patients (a minima versus un contrôle externe), documentant : – les caractéristiques des patients traités, – la description des modalités de traitements dans chacun des groupes et notamment dans le groupe CASGEVY les modalités de préparation transfusionnelle (avec notamment les taux d'Hb pré-transfusionnels et d'HbF sur les 2 dernières années avant traitement, avant mobilisation, avant conditionnement et post-thérapie), – l'efficacité et la persistance dans le temps avec notamment : • L'évolution des paramètres hémolytiques et de dysérythropoïèse, • L'évolution de la charge en fer hépatique et cardiaque, • La survenue de complications d'organes, – la tolérance, notamment à plus long terme incluant les événements hématologiques, – les données de suivi des grossesses. La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence de la β-thalassémie. L'opportunité de recourir à des sources de données déjà existantes, notamment la Banque

Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) et le Registre NaThaY (Registre national des Thalassémies), devront être investigués.

Dans l'éventualité où la comparaison serait réalisée versus des données externes, l'analyse devra être formalisée par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écarter au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe.

Si les études en cours ou prévues, notamment celles demandées par l'Agence Européenne du Médicament ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

Recommandations particulières

Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Considérant les incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance, la complexité de mise en œuvre du traitement, et les spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission recommande que la décision de traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) :

- soit prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétences dans la prise en charge de la bêta-thalassémie. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, en portant une attention particulière au risque d'oncogenèse liée à l'édition génétique et au conditionnement par busulfan ;
- repose sur une décision médicale partagée entre le professionnel de santé et le patient. La Commission souligne la nécessité pour les patients et les aidants d'avoir accès à une information claire et compréhensible sur les avantages et les risques de cette thérapie génique en particulier :
 - le risque d'hypoxie fœtale, compte tenu des incertitudes sur le transfert d'O₂ de la mère vers le fœtus. Il est ainsi primordial que les femmes soient informées (notice d'information) sur les incertitudes quant au déroulement des grossesses à distance de la thérapie,
 - le risque sur la fertilité du traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement, qui implique d'aborder la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	11
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	11
2.2 Prise en charge actuelle	13
2.3 Couverture du besoin médical	17
3. Synthèse des données	17
3.1 Données disponibles	17
3.2 Synthèse des données d'efficacité	18
3.2.1 Etude pivot CLIMB-111	18
3.2.2 Etude d'extension en ouvert CLIMB-131	23
3.2.3 Qualité de vie	25
3.3 Profil de tolérance	25
3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (date d'extraction du 16 avril 2023)	25
3.3.2 Données issues du RCP	27
3.3.3 Plan de gestion des risques	28
3.4 Données d'utilisation	28
3.5 Modification du parcours de soins	28
3.6 Programme d'études	29
4. Discussion	30
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	36
5.6 Demande de données	36
5.7 Autres recommandations de la Commission	37

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 – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription						
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. »						
DCI (code ATC) Présentations concernées	exagamglogène autotemcel (B06AX05) CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion – 1 ou plusieurs flacon(s) de 1,5 mL à 20 mL (CIP : 34009 550 995 7 4)						
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)						
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 l'indication dans la β-thalassémie. La demande d'inscription dans l'indication drépanocytose fait l'objet d'un avis distinct (en cours d'évaluation par la CT). 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 β-thalassémie : 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 β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 111, 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 β-thalassémie dépendante des transfusions.</td><td>31 août 2026</td></tr> <tr> <td>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</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 β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 111, 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 β -thalassémie dépendante des transfusions.	31 août 2026	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	31 décembre 2027
Description	Date						
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 111, 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 β -thalassémie dépendante des transfusions.	31 août 2026						
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	31 décembre 2027						

	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	
	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
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 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 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 est de 3×10^6 cellules CD34⁺/kg de poids corporel. Mobilisation et aphaérèse 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 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. Les cellules non modifiées pourront être nécessaires pour un traitement de rattrapage dans les situations suivantes : altération de CASGEVY après le début du conditionnement myéloablatif et avant la perfusion de CASGEVY, échec de greffe des neutrophiles ou perte du greffon après la perfusion de CASGEVY.

[...]

Conditionnement avant le traitement

Un traitement de conditionnement induisant une myéloablation totale doit être administré avant la perfusion de CASGEVY. Le conditionnement ne doit pas débuter avant que l'ensemble complet de flacons constituant la pleine dose de CASGEVY ait été reçu au centre de traitement qualifié et que la disponibilité des cellules CD34⁺ de secours non modifiées ait été confirmée.

[....]

Il est recommandé de maintenir un taux d'Hb totale ≥ 11 g/dL pendant 60 jours avant le conditionnement myéloablatif.

Le traitement par des chélateurs du fer doit être arrêté au moins sept jours avant le début du conditionnement myéloablatif.

[....]

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.

Populations particulières

Patients âgés de 35 ans et plus

CASGEVY n'a pas été étudié chez les patients âgés de 35 ans et plus. La sécurité et l'efficacité de CASGEVY 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.

Après l'administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) :

Les procédures habituelles de surveillance et de prise en charge des patients après une greffe de CSH, incluant des contrôles de l'hémogramme et des besoins transfusionnels, doivent être suivies après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel).

Les produits sanguins nécessaires au cours des trois premiers mois suivant la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) doivent être irradiés.

La reprise du traitement par des chélateurs du fer après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) peut être nécessaire. Il convient d'éviter l'utilisation de chélateurs du fer non myélosuppresseurs pendant au moins trois mois après la perfusion de CASGEVY et celle de chélateurs du fer myélosuppresseurs pendant aux mois six mois après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). Le cas échéant, la phlébotomie peut être utilisée à la place de la chélation du fer (voir rubrique 4.5).

[....]

Après l'administration de CASGEVY

Les produits sanguins nécessaires au cours des trois premiers mois suivant la perfusion de CASGEVY doivent être irradiés.

La reprise du traitement par des chélateurs du fer après la perfusion de CASGEVY peut être nécessaire. Il convient d'éviter l'utilisation de chélateurs du fer non myélosuppresseurs pendant au moins trois mois après la perfusion de CASGEVY et celle de chélateurs du fer myélosuppresseurs pendant aux mois six mois après la perfusion (voir rubrique 4.5).

Pour plus de précision, 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 bêta-thalassémie transfusion-dépendante (TDT), est de **remplacer l'hémoglobine A (HbA) déficiente par l'hémoglobine fœtale (HbF) afin de compenser le manque ou l'absence de β-globine**. Le traitement utilise un ARN guide pour diriger le complexe CRISPR/Cas9 où il effectue une coupure précise du double brin d'ADN au niveau du site de liaison du facteur de transcription (GATA-1) dans la région activatrice spécifique à la lignée érythroïde du gène BCL11A. L'édition est spécifique. Du fait de l'édition, la liaison de GATA-1 est perturbée 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. **Chez les patients atteints de TDT, cette augmentation de γ-globine corrige le déséquilibre**

	α-globine/non-α-globine, diminuant ainsi l'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse, et augmentant le taux d'hémoglobine totale.
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 : • β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) « 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 », • la drépanocytose « Traitement de la drépanocytose chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso occlusives récurrentes, porteurs du génotype $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta +$ ou $\beta S/\beta 0$, 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 8 décembre 2023: « <i>Treatment of sickle cell disease (SCD) in patients 12 years and older with recurrent vaso occlusive crises (VOCs)</i> », Le 16 janvier 2024: « <i>Treatment of of patients aged 12 years and older with transfusion-dependent β-thalassemia (TDT)</i> ». – 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 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 ».
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 ». Le collège de la HAS a également octroyé une autorisation initiale d'accès précoce post-AMM le 11 juillet 2024² en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante :

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-autorite-sante/decision/2024.0015/DC/SEM)

² 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 (exagamglogène autotemcel). [Haute Autorité de Santé - CASGEVY \(exagamglogène autotemcel\) - Drépanocytose sévère \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-autorite-sante/decision/2024.0187/DC/SEM)

	« 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). » A noter qu'une demande d'inscription dans le cadre du droit commun est en cours d'instruction par la HAS dans l'indication : « 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 ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 17 juillet 2024. • Date d'adoption : 28 août 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La β -thalassémie est une maladie génétique rare, héréditaire, de transmission autosomique récessive, d'expression clinique précoce dans les premiers mois de la vie, due à un défaut de synthèse de la protéine β -globine responsable d'une forte diminution de la production d'hémoglobine fonctionnelle. Les mutations du gène codant pour la β -globine situé sur le chromosome 11, peuvent être classées en 3 grands groupes en fonction de la capacité résiduelle à produire la protéine β -globine ^{3,4,5} :

- les mutations β^0 qui ne permettent aucune production de chaînes β -globine
- les mutations β^+ qui diminuent fortement la production de chaînes β -globine,
- les mutations β^{++} ou mutation silencieuse affectant légèrement la production chaînes de β -globine.

La principale caractéristique clinique de cette maladie est une anémie hémolytique chronique de forme et de gravité hétérogènes, en lien avec la variété du nombre de mutations au niveau moléculaire, avec

³ Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:16-26

⁴ Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:3-15

⁵ Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. Ann Biol Clin (Paris). 2014 Nov-Dec;72(6):639-68

plus de 200 mutations répertoriées à ce jour⁶ ; une liste complète actuelle est disponible sur le site du Globin Gene Server (<http://globin.cse.psu.edu/>).

L'anémie chronique contribue à une érythropoïèse inefficace, une expansion de la moelle osseuse et une hématopoïèse extramédullaire, par exemple dans la rate. La séquestration des globules rouges dans la rate élargie entraîne une anémie plus sévère ainsi qu'une splénomégalie.⁷

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

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)⁸ la classification des β -thalassémies symptomatiques intègre l'existence d'une transfuso-dépendance, il convient de distinguer leur prise en charge, et ce depuis 2017 :

– la β -thalassémie majeure ou thalassémies dépendantes des transfusions (TDT) :

Il s'agit de la forme la plus sévère avec mutation sévère des 2 allèles du gène de la β -globine (β^0 - β^0) qui ne permettent aucune production de β -globine. L'Hb fœtale (HbF) est majoritaire et l'HbA absente ou en quantité très faible. La maladie débute généralement entre 6 et 24 mois et associe une anémie précoce et sévère (Hb < 7 g/dl) microcytaire et hypochrome, une hépato-splénomégalie et parfois un ictère. L'anémie résulte davantage d'une dysérythropoïèse par destruction des érythroblastes médullaires que d'une hémolyse périphérique et peut s'accompagner d'anomalies osseuses cliniques et radiologiques (épaississement du diploé responsable de macrocéphalie, os malaires proéminents, aplatissement de l'arête du nez).

Un programme transfusionnel est nécessaire avant l'âge de 4 ans. En l'absence de transfusion, apparaissent un retard de croissance staturo-pondéral et les conséquences de l'hyperplasie de la moelle osseuse (déformations osseuses crânio-faciales et des os longs), une hépato-splénomégalie.

Chez les patients TDT, les principales complications sont liées à la surcharge en fer post-transfusionnelle, avec des atteintes d'organe (essentiellement cardiaques et hépatiques), des complications endocriniennes (hypogonadisme, hypothyroïdie, diabète), les réactions transfusionnelles et l'allo-immunisation. Dans une revue systématique de la littérature sur le fardeau de la maladie et le traitement de la β -thalassémie transfusion-dépendante (TDT). Les réactions transfusionnelles indésirables et l'allo-immunisation ont été rapportées respectivement chez environ 50% et 10%-20% des patients.⁹

Il s'agit d'une maladie altérant fortement la qualité de vie des patients. D'après une étude du SNDS¹⁰, en 2016, les patients TDT sont venus en hôpital de jour pour transfusion en moyenne 11 fois par an, 26% d'entre eux entre 13 et 17 fois, et 10% plus de 17 fois par an.

– la β -thalassémie intermédiaire ou thalassémies non dépendantes des transfusions (NTDT) :

Elle a une expression clinique très variable et des bases moléculaires hétérogènes avec atteinte constante des 2 allèles du gène de la β -globine mais avec synthèse résiduelle d'hémoglobine (non β^0 - β^0). Chez ces patients l'HbF est augmentée, l'HbA absente ou en quantité très faible et l'HbE le plus souvent majoritaire.

⁶ Origa, R. beta-Thalassemia. Genetics in Medicine. 2017;19(6), 609-19.

⁷ Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet. 2022;399(10343):2310- 24.

⁸ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, juillet 2021.

⁹ Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. Clin Ther. 2020 Feb;42(2):322-337.e2.

¹⁰ Burden of disease, complications and costs of care for transfusion-dependent beta-thalassemia patients in France. A study with the French SNDS Database. Technical Report version 1.0; 25 avril 2019

L'anémie est en règle générale moindre (avec des taux d'hémoglobine à l'état basal très variables d'un patient à l'autre) et peut être asymptomatique pendant plusieurs années. Les besoins transfusionnels inconstants n'apparaissent en général qu'après l'âge de 4 ans, parfois à l'âge adulte compte tenu de la grande variabilité de l'expression clinique. La survie y est meilleure que dans la β -thalassémie majeure mais l'anémie s'aggrave cependant progressivement avec l'âge. Un patient avec une β -thalassémie intermédiaire peut changer de catégorie au cours du temps.

Chez les patients NTDT, les principales complications cliniques sont liées à la dysérythropoïèse.

A noter que d'autres formes résultent de l'association d'une bêta-thalassémie et d'une autre anomalie de l'hémoglobine. L'hétérozygotie composite HbE/bêta-thalassémie est responsable d'une forme le plus souvent intermédiaire (ou NTDT) mais aussi parfois majeure de thalassémie (ou TDT), selon le degré de l'anémie. Cette forme de thalassémie est principalement retrouvée chez des individus originaires d'Asie du Sud-Est.

La **β -thalassémie mineure ou trait thalassémique**, concerne les patients hétérozygotes qui sont le plus souvent asymptomatiques. De façon générale, ils présentent une « pseudo-polyglobulie microcytaire et hypochrome », avec ou sans anémie modérée.

Épidémiologie

D'après le PNDS 2021, les thalassémies figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. Les bêta-thalassémies sont exceptionnelles dans la population d'origine française, à l'exception de la Corse (3 % de sujets porteurs du trait bêta-thalassémique (hétérozygotes)). Le registre national¹¹ a répertorié sur le territoire français plus de 865 patients atteints de formes de gravité majeure ou intermédiaire, principalement originaires d'Europe du Sud, d'Afrique du Nord, d'Asie du Sud-Est et du Moyen-Orient¹². Une analyse menée à partir du SNDS a permis d'identifier 446 patients étaient vivant et atteints de bêta-thalassémie dépendantes des transfusions (TDT) dont 209 étaient âgés de 12 à 35 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

Dans le PNDS de 2021⁸, les objectifs de la prise en charge des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions sont notamment d'améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie des patients et de réduire la morbidité de la maladie par :

- la correction de l'anémie chronique ainsi que de freiner l'érythropoïèse inefficace avec un régime transfusionnel régulier et adapté afin d'assurer une croissance et une activité normales et réduire les manifestations de la dysérythropoïèse¹³,
- la recherche d'un donneur HLA-identique intrafamilial et l'évaluation de la faisabilité d'une GCSH. Celle-ci est proposée de préférence dans la petite enfance,
- la prévention des complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer,

¹¹ Registre national des Thalassémies : <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/registre-des-patients-thalassemiques-en-france>

¹² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, juillet 2021.

¹³ La dysérythropoïèse est à l'origine de plusieurs manifestations pathologiques de la TDT que les transfusions chroniques de globules rouges parviennent en partie à supprimer. Les paramètres mesurant la dysérythropoïèse comprennent la concentration du récepteur soluble de la transferrine dans le sang périphérique, le nombre et/ou la proportion de cellules érythroïdes immatures (réticulocytes et globules rouges nucléés) par rapport aux globules rouges matures dans le sang périphérique.

- le dépistage à un stade présymptomatique et le traitement précoce des atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique,
- le traitement des autres complications de la maladie,
- l'accompagnement des patients tout au long de leur existence en prenant en compte les spécificités médicales et psychologiques aux différents âges.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est actuellement le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. S'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial, il est recommandé de la proposer à un âge précoce, après l'âge de 2 ans, la greffe est proposée rapidement pour en diminuer les risques toxiques et limiter les conséquences de la surcharge en fer. Chez l'adulte, cas de figure rare, l'indication de greffe sera posée au cas par cas en fonction de la présence d'atteintes d'organe pouvant contre-indiquer la préparation myélo-ablative, de la qualité de vie sous traitement conventionnel et des motivations du patient, cela pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique¹⁴. En France, la GCSH conduit à un taux de survie à 15 ans de 86,7 % et un taux de survie sans thalassémie de 69 %¹⁵.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH (75 % d'après les lois de la génétique)¹⁶, le seul traitement disponible à ce jour est un traitement symptomatique reposant sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie de culots de globules rouges (CGR).

Ces transfusions entraînent à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. Les complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) constituent actuellement la première cause de mortalité chez les patients atteints de thalassémie majeure (environ 70% des décès¹⁷).

Les complications infectieuses sont la seconde cause de mortalité chez les patients thalassémiques. Elles sont aussi en grande partie liées aux traitements (transfusions, surcharge en fer, traitements chélateurs, cathéter central et surtout la splénectomie).

L'âge médian au décès est actuellement de 40 ans chez les patients âgés de 12 ans et plus pris en charge pour leur maladie.

A noter que depuis peu en France, la GCSH peut être discutée au cas par cas chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible (10/10) et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur ou retour dans un pays d'origine où la conduite du traitement standard est impossible. Néanmoins, bien que d'après le PNDS de 2021 elle donne à court terme chez l'enfant des résultats de survie sans thalassémie similaires à celles des greffes géno-identiques intrafamiliales, cette pratique reste marginale en France du fait notamment du risque plus important de GVHD chronique et de l'impact sur la qualité de vie qui restent à mieux évaluer¹⁸.

¹⁴ Société française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les béta-thalassémies. Septembre 2011.

¹⁵ Marziali M, Isgrò A, Gaziev J et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009 Dec 26;1(1):e2009027.

¹⁶ Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):680-7.

¹⁷ Pennell D.J, Udelson J.E., Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in β -thalassemia Major : A consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013 ; 128 :281-308.

¹⁸ Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassemias : molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 Nov-Dec ; 72(6) :639-68.

La splénectomie est rarement indiquée chez les patients TDT bien transfusés et réservée alors aux cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 300 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 60 % d'hématocrite) (grade B).

La thérapie génique **ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel)** a obtenu une AMM conditionnelle le 29 mai 2019 chez les patients de plus de 12 ans sans génotype $\beta 0/\beta 0$. La CT lui a octroyé dans son avis d’inscription du 18 mars 2020, **un SMR important et une ASMR III** chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) qui n’ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n’ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible et aux posologies de l’AMM ¹⁹. Néanmoins, l’AMM de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) a été retirée le 15/04/2022 à la demande du laboratoire.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l’évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de CASGEVY (exa-cel) sont les thérapeutiques utilisées pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

➔ Traitements médicamenteux

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d’une allo-greffe de CSH, le seul traitement disponible est un traitement **à visée symptomatique reposant sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux médicaments chélateurs du fer** mentionnés dans le tableau ci-après.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l’évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l’AMM dans le périmètre de l’évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Chélateurs du fer				
DESFERAL (déféroxamine) Novartis Pharma	Hémosidérose secondaire	06/04/2016 (RI)	Important	Sans objet
EXJADE (déférasirox) Novartis Pharma	Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus. Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants : — patients présentant d’autres anémies,	07/05/2014 (RI) 22/01/2014 (EI)	Important	ASMR IV par rapport à déféroxamine (DESFERAL) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus et ASMR III dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine

¹⁹ Avis HAS ZYNTAGLO du 18 mars 2020

	– patients âgés de 2 à 5 ans, – patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). Traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté			(DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté. Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer associée à une thalassémie majeure lorsque déféroxamine est contre-indiquée ou inadaptée), la CT ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.
FERRIPROX (défériprone) Swedish Orphan Biovitrum	FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace	12/04/2000 (INS) 04/04/2018 (EI)	Important Important en association à DESFERAL (déféroxamine) Insuffisant en association à EXJADE (déférasirox)	ASMR I par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure. ASMR IV en association à la déféroxamine (DESFERAL) par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace. En association au déférasirox (EXJADE) : Sans objet

*classe pharmaco-thérapeutique, INS : inscription, EI : extension d'indication, RI : renouvellement d'inscription

REBLOZYL (luspatercept), agent de maturation érythroïde, qui dispose d'une AMM chez les adultes pour le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie dépendante ou non de la transfusion, ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent du fait que son service médical rendu a été jugé insuffisant (**SMR insuffisant**) par la Commission de Transparence (CT) chez les patients TDT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale²⁰. A noter que la CT n'a pas évalué cette spécialité dans l'indication TNDT (remboursement non sollicité par le laboratoire).

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β-thalassémie dépendante aux transfusions. En France, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est réservée aux patients sans comorbidités sévères avec un donneur apparenté HLA-identique intrafamilial disponible. Les patients relevant de l'indication de CASGEVY, sont éligibles à une GCSH mais n'ont pas de donneur HLA géno-identique apparenté, ils ne peuvent donc pas bénéficier d'une allogreffe de CSH. Il peut être discuté de façon exceptionnelle une greffe d'un donneur non

²⁰ Avis HAS REBLOZYL du 16 juin 2021

apparenté HLA compatible, de sang placentaire voire d'un donneur haplo-identique chez les patients dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur. Ces situations étant rares, l'allogreffe de CSH n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de CASGEVY.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), 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 est actuellement partiellement couvert par un traitement symptomatique consistant en des transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges, associées aux chélateurs du fer.

Il persiste un besoin médical non couvert à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'obtenir l'indépendance transfusionnelle et de prévenir les complications liées à la maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'exagamglogène autotemcel (exa-cel) repose sur les résultats intermédiaires de deux études cliniques réalisées chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) :

- **Une étude pivot dite de « phase I/II/III » (CLIMB-111 – NCT03655678)**, multicentrique (13 centres dans 5 pays), simple bras, avec un suivi de 2 ans, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une seule dose d'exagamglogène autotemcel chez environ 45 patients âgés de 12 à 35 ans, atteints de TDT, éligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques mais n'ayant pas de donneur de CSH apparenté HLA compatible disponible.
- **Une étude de cohorte prospective (CLIMB-131 – NCT04208529)**, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'exa-cel, chez les patients ayant reçu ce traitement dans le cadre des autres études du développement, à savoir CLIMB-111 (cf. ci-dessus), CLIMB-121 réalisée chez les patients atteints de drépanocytose sévère, ainsi que CLIMB-141 et CLIMB-151, études du développement d'exa-cel en pédiatrie.

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-111

3.2.1.1 Méthodes

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude dite de phase « phase I/II/III » multicentrique, simple bras, avec un suivi de 2 ans, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'exa-cel chez des patients âgés de 12 à 35 ans atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) éligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais n'ayant pas de donneur de CSH apparenté HLA compatible disponible.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 12 à 35 ans d'âge à la date d'inclusion dans l'étude ;
- Patients atteints de TDT définie de la façon suivante :
 - β -thalassémie homozygote ou hétérozygote composite (incluant β -thalassémie/hémoglobine E [HbE]). A noter que les patients pouvaient être inclus sur la base de leurs antécédents, mais une confirmation du génotype était requise avant l'initiation du conditionnement par busulfan ;
 - Dépendance transfusionnelle définie par des antécédents transfusionnels d'au moins 100 ml/kg/an ou au moins 10 unités de concentré de globules rouges (CGR)/an, au cours des 2 dernières années ;
- 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 :

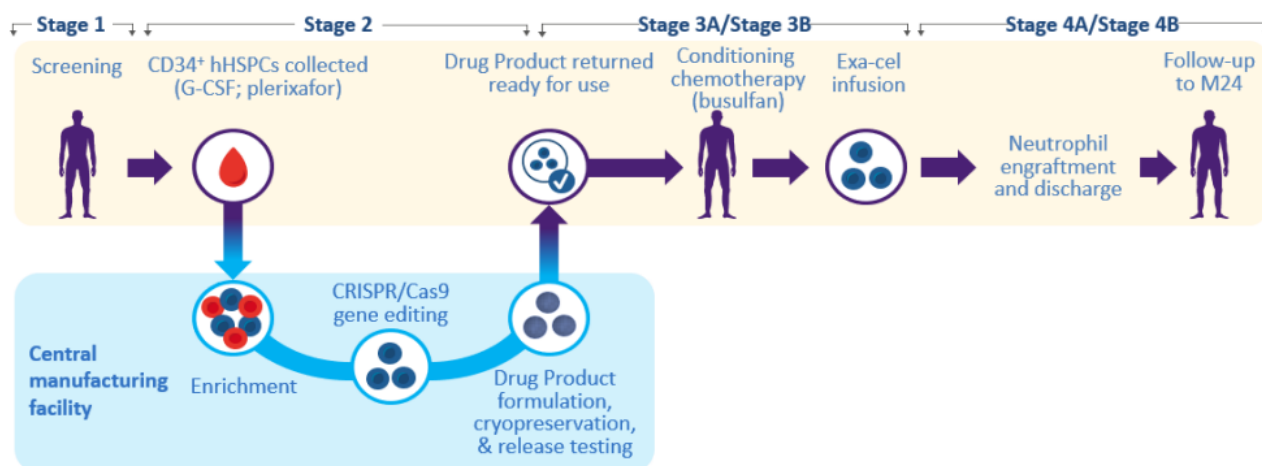
- Présence d'un donneur de CSH apparenté HLA géno-identique 10/10, en bonne santé et volontaire ;
- Antécédents de greffe allogénique de CSH ;
- Patients atteints d' α -thalassémie associée (avec >1 délétion α ou des multiplications α) ;
- Patients atteints de drépanocytose-bêta-thalassémie ;
- Tumeur ou maladie myéloproliférative en cours ou antérieure ; Immunodéficience significative en cours ou antérieure ;
- Antécédents de troubles hémorragiques sévères ;
- Maladie hépatique avancée ;
- T2* cardiaque <10 ms, évalué par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) $<45\%$ par échocardiographie ;
- Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) <60 ml/min/1,73 m² ;
- Capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone $<50\%$ de la valeur prédite ;
- Antécédent de traitement par thérapie génique ou par édition génétique.

L'étude a débuté le 10/09/2018 (1^{er} patient inclus) et est actuellement toujours en cours de suivi. La seconde analyse intermédiaire (AI) prévue au protocole a eu lieu le 06/09/2022. A noter que la première analyse intermédiaire n'a pas été réalisée à la suite des commentaires de l'EMA qui a indiqué que la

demande d'AMM basée sur l'AI1 ne serait pas adéquate pour une approbation. La durée de suivi prévue était de deux ans après la perfusion d'exa-cel.

Le déroulement de l'étude se faisait en 6 phases qui étaient regroupées en 4 étapes (cf. figure 1).

Figure 1 : Déroulement de l'étude (extrait du CSR version 1.0) (à noter CTX001 = exagamglogène autotemcel)



Traitements reçus

L'administration d'exa-cel était précédée d'une étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques CD34⁺ utilisant le G-CSF (filgrastim) associé à partir du 4^e jour de mobilisation au plérixafor (utilisé hors indication approuvée par l'AMM)²¹, suivie d'une aphérèse pour la collecte des cellules permettant la fabrication de l'exa-cel, et d'un conditionnement myéloablatif réalisé avec du busulfan.

Les patients recevaient une perfusion unique d'exa-cel administrée à la dose d'au moins 3x10⁶ cellules CD34⁺ modifiée par kilogramme, 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.

Avant le début de la procédure d'aphérèse et au moins 60 jours avant le début prévu du conditionnement par busulfan, les patients devaient être transfusés pour atteindre l'objectif d'une Hb pré-transfusionnelle ≥11 g/dL. Cette mesure visait à supprimer l'érythropoïèse inefficace et permettre une meilleure prise de greffe.

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, G-CSF/thrombopoïétine en cas de retard de prise de greffe.

²¹ 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.

Critère de jugement

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois (IT12)²² définie par une concentration (moyenne pondérée²³) d'Hb ≥ 9 g/dL pendant au moins 12 mois consécutifs, sans transfusion, au cours des 16 mois post-injection.

Le critère de jugement secondaire principal hiérarchisé était la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant 6 mois (IT6)²² définie par une concentration (moyenne pondérée) d'Hb ≥ 9 g/dL pendant au moins 6 mois consécutifs, sans transfusion.

Il a été estimé qu'un échantillon de 45 sujets fournirait une puissance d'au moins 95 % pour exclure un taux de réponse de 50 % lorsque le véritable taux de réponse est de 80 %, pour les critères d'efficacité primaire et secondaire clé, avec un risque alpha unilatéral de 2,5 %.

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

- Durée de la période sans transfusion chez les patients ayant atteint le critère de jugement principal de l'étude.
- Evolution des concentrations d'HbF (pré-transfusion) au cours du suivi.
- Evolution des concentrations d'Hb totale (pré-transfusion) au cours du suivi.
- Proportion d'allèles présentant la modification génétique prévue, retrouvée dans les leucocytes du sang périphérique et dans les cellules CD34+ de la moelle osseuse.
- Variation des scores de « patients reported outcome » (PROs) au cours du suivi, mesurés à l'aide des questionnaires de qualité de vie (EQ-5D-5L et EQ-5D-Y), FACT-BMT et PedsQL, au cours du suivi²⁴.
- Variation des paramètres de la surcharge en fer au cours du suivi par rapport à l'inclusion incluant :
 - La concentration en fer hépatique (LIC) mesurée par IRM R2,
 - Le T2* cardiaque mesuré par IRM,
 - Modification du taux de ferritine sérique par rapport à baseline au cours du suivi.
- Proportion de patients recevant des chélateurs du fer au cours du suivi.

Certains de ces critères de jugement exploratoires ont été décrits dans cet avis à titre purement descriptifs.

3.2.1.2 Résultats issus d'une analyse intermédiaire (demande de l'European Medicines Agency [EMA] – gel de base du 14 avril 2023) ayant supporté l'AMM

Population de l'étude

Au total, à la date de cette analyse intermédiaire (non prévue au protocole) :

- **59 patients avaient été inclus dans l'étude et tous étaient entrés en phase de mobilisation,**
- 54 avaient reçu le conditionnement et l'exa-cel (population FAS « full analysis set »²⁵),
- 5 patients n'avaient pas reçu l'exa-cel :

²² Pour ces deux critères d'évaluation, la mesure des 6 ou 12 mois sans transfusion débutait 60 jours après la dernière transfusion reçue en traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la maladie.

²³ Moyenne d'Hb pondérée par la proportion du temps écoulé entre deux mesures équivalent à une aire sous la courbe d'évolution de l'Hb au cours des visites.

²⁴ EQ-5D-5L (EuroQol Quality of Life Scale) et FACT-BMT (functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant) pour les patients de plus de 18 ans ; EQ-5D-Y et PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) pour les sujets de moins de 18 ans.

²⁵ Ensemble des patients inclus ayant reçu le traitement par exa-cel

- 3 patients sortis prématurément de l'étude pendant la phase de mobilisation : 1 patient n'a pas souhaité suivre une seconde procédure d'aphérèse, 1 patient avait des inquiétudes concernant la poursuite de sa participation et 1 patient a retiré son consentement.
- 2 patients en attente de traitement.

Parmi les 54 patients ayant reçu exa-cel, 42 (soit 78%) étaient évaluable pour les analyses d'efficacité (population PES « Efficacy set »²⁶) et 23 patients avaient terminé les 2 ans de suivi post-traitement (patients inclus dans l'étude de suivi CLIMB-131).

A cette date, le suivi médian post administration d'exa-cel dans le cadre de l'étude CLIMB-111 était de 22,8 mois pour la population PES (Min-Max : 2,1 –27,1).

Parmi les 54 patients ayant reçu le traitement par exa-cel (population FAS) :

- 46,3 % étaient de sexe féminin, l'âge médian était de 19,5 ans (min : 12 – max : 35) et 35,2 % avaient moins de 18 ans,
- Le génotype de la maladie était β^0/β^0 -like²⁷ pour 61,1 % d'entre eux. Ces données étaient similaires dans la population PES (n=42),
- La médiane (min-max) des unités de culots de globules rouges administrés par an, dans les 2 ans avant la sélection dans l'étude, était de 35,3 unités (min : 11,0 – max : 71,0) et la médiane du nombre annualisé d'épisodes transfusionnels était de 16,5 (min : 5,0 – max : 34,5).

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

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude CLIMB 111 (FAS et PES set : gel de base analyse intermédiaire du 16/04/2023)

	Population Full Analysis data set (FAS) (N=54) n (%) ou médiane (min-max)	Population Efficacy set (PES) (N=42) n (%) ou médiane (min-max)
Âge (années)		
Médiane (Min-Max)	19,5 (12-35)	20,0 (12-35)
[12 – 18 ans[	19 (35,2)	13 (31,0)
[18 – 35 ans]	35 (64,8)	29 (69,0)
Femmes	25 (46,3)	21 (50,0)
Génotype		
β^0/β^0 -like	33 (61,1)	25 (59,5)
β^0/β^0	21 (38,9)	13 (31,0)
$\beta^0/\text{IVS-I-110}$; $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$	12 (22,2)	12 (28,6)
Non- β^0/β^0 -like	21 (38,9)	17 (40,5)
β^+/β^+	4 (7,4)	4 (9,5)
β^+/β^0	12 (22,2)	9 (21,4)
β^E/β^0	5 (9,3)	4 (9,5)
Antécédents de transfusion de CGR par an, sur les 2 dernières années		
Volume annualisé en ml/kg	205,7 (48,3-330,9)	201,0 (115,2-330,9)

²⁶ 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 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.

²⁷ Les génotypes β^0/β^0 -like conduisent à une absence totale ou quasi-totale de production de β -globine.

	Population Full Analysis data set (FAS) (N=54) n (%) ou médiane (min-max)	Population Efficacy set (PES) (N=42) n (%) ou médiane (min-max)
Unités de transfusions de GR	35,3 (11,0-71,0)	35,0 (20,5-71,0)
Episodes de transfusions de GR	16,5 (5,0-34,5)	16,5 (10,5-34,5)
Concentrations d'hémoglobine, g/dL²⁸		
Hb totale	10,2 (6,9 – 14,2)	10,2 (6,9 – 14,2)
HbF,	0,3 (0,0 – 5,8)	0,3 (0,0 – 2,2)
Paramètres de la surcharge en fer		
Concentration hépatique en fer, mg/g	3,5 (1,2-14,0)	3,8 (1,2-14,0)
T2* cardiaque, ms	34,4 (12,4-61,1)	34,8 (12,4-61,1)
Ferritine sérique, pmol/l ²⁹	3 115,0 (584,2-10 837,3)	3 157,0 (584,2-10 337,3)

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

A la date d'extraction du 16/04/2023, **92,9 % (n=39/42)** des patients évaluable avaient atteint l'**indépendance transfusionnelle pendant 12 mois consécutifs (IT12)** ([IC_{95%} : 80,5% - 98,5%]). Ce taux de réponse était statistiquement supérieur à la valeur seuil de 50% prédéfinie au protocole (p<0,0001).

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 :

- Indépendance transfusionnelle à 12 mois (IT12) 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=45)³⁰ : 86,7% (IC_{95%} : 73,2% - 94,9%, 39/45) ;
- Indépendance transfusionnelle à 12 mois (IT12) chez l'ensemble des patients inclus (les patients sortis d'étude prématurément après la mobilisation étaient considérés comme non-répondeurs) (n=45)³¹ : 86,7% (IC_{95%} : 73,2% - 94,9%, 39/45).

A titre informatif, les 3 patients qui ont reçu exa-cel mais qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 mois consécutifs (n=42-39=3) ont cessé de recevoir des transfusions de globules rouges 14,5 mois, 12,2 mois et 21,6 mois après l'administration d'exa-cel. Ils présentaient au gel de base du 16/04/2023 une absence de transfusions depuis 10,3 mois, 7,0 mois et 2,8 mois (mesure excluant la phase de 60 jours après la dernière transfusion reçue), respectivement.

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

Tous les patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle à 12 mois avait également atteint l'indépendance transfusionnelle pendant 6 mois (IT6), à savoir 92,9% (n=39/42) des

²⁸ Concentration d'hémoglobine à l'inclusion : valeur unique correspondant à la concentration d'Hb totale pré-transfusionnelle disponible la plus récente.

²⁹ Taux de ferritine sérique à l'inclusion : valeur unique correspondant à la mesure de la ferritine sérique disponible la plus récente.

³⁰ 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.

³¹ 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.

patients évaluable ([IC_{95%} : 80,5% - 98,5%]). Ce taux de réponse était statistiquement supérieur à la valeur seuil de 50% prédéfinie au protocole (p<0,0001).

Les 3 patients n'ayant pas atteint l'IT12 étaient âgés respectivement de 13, 28 et 30 ans, et tous étaient de génotype $\beta 0/\beta 0$ -like.

A noter que dans la population pédiatrique adolescente (patients ≥ 12 ans et < 18 ans), 12 des 13 sujets inclus (92,3% [IC_{95%} : 64,0% - 99,8%]) dans la population PES avaient atteint l'IT6 et l'IT12.

Critères de jugement secondaires à titre informatif (population PES)

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

Indépendance transfusionnelle

Concernant la restitution de l'érythropoïèse après la perfusion d'exa-cel, le délai médian entre la dernière transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) et la perfusion d'exa-cel pour les 39 patients ayant atteint l'IT12 était de 28,0 jours (min : 11-max : 91).

Pour tous ces patients, l'indépendance transfusionnelle a été maintenue jusqu'à la fin du suivi dans l'étude CLIMB-111. La durée médiane sans transfusion (extraction du 16/04/2023) était de 20,4 mois (min-max : 13,5 ; 24,3)³².

Taux d'hémoglobine

Pour les 42 patients évaluable :

- Les taux médians (min-max) d'Hb totale étaient de 10,2 g/dL (6,9-14,2) à l'inclusion. Au 3^e mois, ces taux étaient de 11,5 g/dL (7,1-17,6) et se sont maintenus avec une médiane de 12,4 g/dL, 13,0 g/dL et 13,5 g/dL pour les mois 6, 12 et 24 respectivement (données disponibles pour seulement 23 patients à 24 mois) ;
- Les taux médians (min-max) d'HbF étaient de 0,3 g/dL (0,0 – 2,2) à l'inclusion et de 8,2 g/dL (0,3-13,0) au mois 3. Ils se sont maintenus avec une médiane ≥ 12 g/dL à partir du mois 9.

La proportion médiane (min-max) d'HbF était de 70,2 % (4,5 – 93,8 %) au 3^e mois et s'est maintenue ≥ 90 % à partir du mois 6 (données disponibles pour seulement 32 patients à 18 mois et 23 patients à 24 mois).

Surcharge en fer

Tous les sujets de la population PES (n=42) présentaient une ferritine sérique élevée à l'inclusion, avec une moyenne (écart-type) de 3785,4 ($\pm 2908,2$) pmol/L. A 24 mois (23 patients ayant atteint cette durée de suivi), la ferritine sérique moyenne (ET) était de 2295,1 ($\pm 1813,9$) pmol/L.

3.2.2 Etude d'extension en ouvert 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 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 des études de son programme de développement.

³² A noter que ce délai n'inclut pas la période de 2 mois après la dernière transfusion

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-111 et 141 incluait des patients atteints de TDT respectivement chez des patients âgés de 12-35 ans et de 2-11 ans et que les deux études CLIMB-121 et CLIMB-151 incluait des patients atteints de drépanocytose sévères respectivement chez des patients 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.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire exploratoire réalisée à la demande de l'EMA et ayant supporté l'AMM, avec une extraction au 16/04/2023.

Critères de jugement d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie

S'agissant d'une étude de tolérance, les critères de jugement de l'efficacité ont été évalués comme critères secondaires et de façon descriptive. Ces critères étaient similaires à ceux de l'étude initiale CLIMB-111.

Population de l'étude

A la date de l'extraction, 23 patients avaient achevé les 2 ans de l'étude CLIMB-111 (soit 39% des patients inclus) et avaient été inclus dans l'étude CLIMB-131 (suivi toujours en cours). Parmi ces 23 patients, seuls 5, tous adultes, avaient atteint 3 ans de suivi (soit 9,3% des patients inclus dans l'étude initiale CLIMB-111 et 21,7% des patients inclus dans cette phase d'extension), avec un suivi maximum de 4,3 ans.

Parmi ces 23 patients, 11 étaient de sexe féminin et 12 de sexe masculin, 12 avaient des génotypes non- β^0/β^0 -like, quatre sujets étaient âgés de 12 à 18 ans et 19 sujets étaient âgés de 18 à 32 ans. Au cours des 2 années précédant l'inclusion dans l'étude « mère » (CLIMB-111), ces patients ont reçu entre 20,5 et 61,0 unités de CGR par an, correspondant à un volume allant de 115,2 à 307,3 mL/kg/an.

Résultats

A la date de l'extraction, l'ensemble de ces 23 patients avait atteint l'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois dans l'étude CLIMB-111 et l'avait maintenue dans l'étude CLIMB-131. Aucun patient n'avait reçu de transfusion au cours du suivi additionnel de l'étude CLIMB-131.

Dans la population PES (n=39 ayant atteint l'IT12), la durée médiane sans transfusions tout en maintenant un taux moyen pondéré d'Hb ≥ 9 g/dL était de 22,3 mois (min : 13,5 mois – max : 48,1 mois), débutant 60 jours après la dernière transfusion de globules rouges et incluant le temps de suivi dans l'étude 131.

Les concentrations d'Hb totale et d'HbF ont été maintenues à long terme pour ces 23 patients, avec une HbF représentant plus de 90% (médiane) de l'Hb totale jusqu'au 48^e mois.

La proportion d'allèles modifiés restait stable dans les leucocytes du sang périphérique (en médiane 66,5% à 24 mois (n=23), 62,2% à 36 mois (n=5) et 73,4% pour le seul patient avec plus de 48 mois de suivi).

3.2.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire dans les études CLIMB-111 et CLIMB-131 à l'aide des questionnaires FACT-BMT et EQ-5D-5L chez les adultes et des échelles PedsQL et EQ-5D-Y (version destinée aux patients pédiatriques) chez les moins de 18 ans³³. Néanmoins, compte tenu du schéma non comparatif et en ouvert des études CLIMB-111 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 (date d'extraction du 16 avril 2023)

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une extraction des données en date du 16/04/2023 (AI intermédiaire réalisée à la demande de l'EMA et ayant supporté l'AMM).

La sécurité d'exa-cel chez les patients adultes et adolescents atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions a été évaluée chez **54 patients inclus dans l'étude en ouvert à un seul bras CLIMB-111 puis 23 patients dans l'étude d'extension de suivi à long terme CLIMB-131, avec un suivi médian depuis l'administration d'exa-cel de 22,8 mois (min : 2,1 mois – max : 51,1 mois) et qui variait de 25,2 à 51,1 mois pour l'étude CLIMB-131.**

Le tableau 3 ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients traités dans l'étude CLIMB 111 depuis l'injection d'exa-cel.

Tableau 3 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude CLIMB-111 (date d'extraction de l'analyse au 16/04/2023)

	CLIMB-111		
	Population totale n=54	≥ 12 et < 18 ans n=19	≥ 18 et ≤ 35 (n=27) n=35
au moins 1 EI, n (%)	54 (100,0)	19 (100,0)	35 (100,0)
au moins 1 EI de grade ≥ 3, n (%)	48 (88,9)	19 (100,0)	29 (82,9)
au moins 1 EIG, n (%)	19 (35,2)	6 (31,6)	13 (37,1)

Abbréviations : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

L'administration d'exa-cel était précédée d'un traitement de mobilisation des CSH dans le sang périphérique par facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et 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, thrombopénie, 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 jugés liés au busulfan et rapportés pendant le conditionnement.

³³ EQ-5D-5L (EuroQol Quality of Life Scale) et FACT-BMT (functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant) 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

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

Parmi les 54 patients, 14 (25,9%) avaient rapporté au moins un EI relié ou possiblement relié à l'exa-cel ; ceux rapportés chez plus d'1 patient ont été une diminution du nombre de lymphocytes CD4 (9,3%, n=5), une diminution du nombre de neutrophiles (5,6%, n=3), des céphalées (3,7%, n=2), une diminution du nombre de plaquettes (3,7%, n=2), une thrombopénie (3,7%, n=2), une lymphopénie (3,7%, n=2) et une diminution du nombre de leucocytes (3,7%, n=2).

Parmi les 54 patients de la population d'analyse de la toxicité (SAS), 35,2% (n=19) des patients ont rapporté au moins 1 EIG. **Les EIG retrouvés chez plus de 5% des patients ont été une maladie veino-occlusive hépatique (n=5, 9,3%) et une pneumonie (n=3, 5,6%). Une hypoxie (n=2, 3,7%), une thrombopénie (n=2, 3,7%) et une infection des voies respiratoires supérieures (n=2, 3,7%) et une infection COVID-19 (n=2, 3,7%) ont également été observées chez plus d'un patient.**

Deux EI graves considérés comme liés ou potentiellement liés à l'exa-cel ont été rapportés chez 2 patients (3,7%) : 1 patient âgé de 23 ans avec lymphohistiocytose hémophagocytaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de pneumonie idiopathique et céphalée, et 1 patient de 13 ans avec prise de greffe retardée et thrombopénie. Ces EIG ont été résolus.

Sept patients (13,0 %) ont présenté un EI de type maladie veino-occlusive (MVO), dont 5 graves. Tous ces événements ont été considérés comme potentiellement liés ou liés au busulfan. A noter que tous les patients avaient reçu un traitement prophylactique de la MVO à partir du conditionnement au busulfan se poursuivant après la perfusion de CASGEVY.

Un EI grave engageant le pronostic vital (hémorragie cérébelleuse et hémorragie sous-arachnoïdienne) est survenu chez un patient atteint de TDT ; il a été imputé au conditionnement myéloablatif par busulfan. Cet EIG était résolu à la date de l'extraction.

D'après le RCP, les profils de tolérance entre les adultes et les adolescents sont apparus similaires.

Concernant l'étude CLIMB-131 ayant inclus 23 patients, ayant plus de 24 mois de suivi disponible après l'administration d'exagamglogène autotemcel, aucun n'a présenté d'événements indésirables (EI) jugé relié à l'exagamglogène autotemcel. Un patient a présenté un EIG de grippe jugé non relié aux traitements.

De plus, aucun patient n'a présenté d'EI classé en tant que, EI tumoral ou atteinte hématologique, après le 24^e mois de suivi.

Prise de greffe

Tous les patients ayant reçu l'exa-cel (n=54) ont obtenu une prise de greffe des neutrophiles et 53 (98,1%) une prise de greffe des plaquettes (la prise de greffe a été obtenue chez un patient après la date de l'analyse intermédiaire).

Le délai médian (min, max) avant prise de greffe des neutrophiles était d'environ 1 mois (29,0 jours (12 - 56), avec 31 jours (19 - 56) chez les adolescents et 29 (12 - 40) jours chez les adultes). Pour 1 patient, un « délai de prise de greffe » a été rapporté comme EI grave car considéré comme plus tardif. A noter que 64,8% des patients ont présenté une infection au cours de la période allant de l'administration d'exa-cel à la fin du suivi et 20,4% ont rapporté des EIG de type infection. Ces derniers étaient tous résolus à la date d'extraction. Les infections les plus fréquentes étaient la COVID-19 (25,9%). D'après le RCP, il n'a pas été observé de corrélation entre les infections et le délai de prise de greffe des neutrophiles.

Le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes (n = 53) était de 44 jours (20 - 200), avec 45 jours (20 - 199) chez les adolescents et 40 jours (24 - 200) chez les adultes. Le délai médian de prise de greffe était plus court chez les patients splénectomisés que chez les patients non splénectomisés. A noter que 68,5% des patients ont présenté des événements de saignement entre l'administration d'exa-cel et la fin du suivi. Les plus fréquents ont été des épistaxis (37 %), des pétéchies (22,2 %) et des hématuries (13,0%). D'après le RCP, il n'a pas été observé de corrélation entre les événements de saignement et le délai de prise de greffe des plaquettes après le traitement par exa-cel.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Aucun décès n'a été observé que ce soit dans l'étude CLIMB-111 que dans l'étude CLIMB-131.

Il est à noter qu'un patient atteint de drépanocytose sévère 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 busulfan et d'une maladie pulmonaire préexistante. La cause du décès a été jugée comme liée à l'insuffisance respiratoire.

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, 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 de ces EI n'a été rapporté au cours de l'étude (19 patients avec un suivi entre 24 et 36 mois et 5 patients avec un suivi de plus de 36 mois mais inférieur à 60 mois).

3.3.2 Données issues du RCP

La sécurité d'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 β -thalassémie dépendante des transfusions ou de drépanocytose ont été traités par exa-cel.

Des effets indésirables graves imputés à l'exa-cel sont survenus chez 2 patients (3,7 %) atteints de TDT : 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. Aucun patient atteint de drépanocytose n'a présenté d'effets indésirables graves imputés à exa-cel.

Un effet indésirable grave engageant le pronostic vital (hémorragie cérébelleuse) est survenu chez un patient atteint de TDT (1,9 %) ; il a été imputé au conditionnement myéloablatif par busulfan. A noter qu'un patient atteint de drépanocytose (2,3 %) est décédé d'une insuffisance respiratoire secondaire à une infection COVID-19. D'après le RCP, l'événement n'était pas lié à l'exa-cel.

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).

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 d'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

Le laboratoire n'a pas présenté de données issues de l'accès précoce.

3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) consiste en une perfusion 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, aphérèse et 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 exagamglogène autotemcel (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),
- Des procédures habituelles de surveillance et de prise en charge des patients après une greffe de CSH, incluant des contrôles réguliers de l'hélogramme et des besoins transfusionnels. À long terme, une évaluation de la persistance de l'efficacité du traitement et une détection de toutes complications tardives, doivent être suivies après la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel). Des précautions spécifiques doivent également être prises après la perfusion, notamment l'irradiation des produits sanguins nécessaires au cours des trois premiers mois suivant la perfusion de CASGEVY (exagamglogène autotemcel).

- Du risque de stérilité chez les hommes et les femmes lié au traitement de conditionnement myéloablatif, devant conduire avant traitement à discuter et le cas échéant à planifier des mesures de préservation de la fertilité (telles que la cryoconservation du sperme ou des ovocytes).

Chez les patients atteints de TDT, ces éléments doivent être mis en regard de la stratégie habituelle basée sur les transfusions sanguines fréquentes et régulières, qui doivent être administrées à vie en association avec une thérapie de chélation du fer.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adultes, Enfant et adolescent

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 de l'exagamlogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus	Rapport final 31 août 2026*
CLIMB-131	Cohorte multicentrique non comparative dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'exagamlogène 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 recrutement (rapport intermédiaire août 2026)*
CLIMB-141	Etude non comparative. Évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'exa-cel chez les enfants âgés de 2-11 ans atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions	En cours de recrutement
Registre	Évaluation de la sécurité et l'efficacité de l'exagamlogène 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

*études demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CLIMB-121	Etude de phase I/II/III non comparative visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamlogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus	Rapport final 31/08/2026*
CLIMB-151	Etude non comparative. Évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'exa-cel chez des enfants âgés de 2-11 ans atteints de drépanocytose sévère	En cours de recrutement*
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 (rapport au 31/12/2027)*
CLIMB-171	Étude de phase 3 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 drépanocytose sévère de génotype β S/ β C	Etude non démarrée (30 juin 2032)*

* études demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle

4. Discussion

Au total, la demande d'inscription de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) chez les patients béta-thalassémiques dépendants des transfusions, âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de CSH sans donneur apparenté HLA compatible disponible repose essentiellement sur les résultats de 2 études cliniques :

- **L'étude pivot de phase I/II/III, simple bras, non comparative (étude CLIMB-111), chez des patients âgés de 12 à 35 ans atteints d'une β -thalassémie dépendante des transfusions.** Les résultats d'une analyse intermédiaire réalisée à la demande de l'EMA, (gel de base d'avril 2023) montrent qu'une indépendance transfusionnelle (définie par un taux (moyenne pondérée) d'Hb ≥ 9 g/dl pendant au moins 12 mois consécutifs (IT12)) a été atteinte pour, **92,9 % ([IC_{95 %} : 80,5 % - 98,5 %]) (n=39/42)** des patients évaluables à cette date. Parmi ces 42 patients, 13 étaient des patients pédiatriques, d'âge médian (min-max) 14 ans (12 – 17), dont, 12 (92,3% [IC_{95 %} : 64,0% - 99,2%]) avaient atteint l'IT12. En considérant l'ensemble des patients mobilisés ayant atteint le suivi pour l'évaluation du critère de jugement principal, le taux de réponses IT12 était de **86,7% (IC_{95 %} : 73,2% - 94,9%, 39/45)** (les patients sortis d'étude prématurément après la mobilisation étaient considérés comme non-répondeurs).
- **Une étude d'extension de suivi au long cours jusqu'à 15 ans (étude CLIMB-131),** toujours en cours de recrutement, a inclut les patients ayant terminé les 2 ans de suivi dans les études « mères ». Parmi les 23 patients issus de l'étude CLIMB-111, seuls 5 patients, adultes, avaient atteint au total 3 ans de suivi (à la date du 16/04/2023 la durée médiane (min, max) de suivi post-administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) était de 22,8 (2,1, 51,1) mois). Les 23 patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois dans l'étude CLIMB-111 l'ont maintenue pendant le suivi additionnel de l'étude CLIMB 131. Dans la population ayant atteint l'IT12 dans l'étude CLIMB-111 (n=39), la durée totale médiane sans transfusions tout en maintenant un taux moyen pondéré d'Hb ≥ 9 g/dL était de 22,3 mois (min : 13,5 mois – max : 48,1 mois).

Les données de tolérance recueillies au cours du développement clinique de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) ont porté sur un total 54 patients avec un suivi de 22,8 mois (min : 2,1 – 51,1 mois). La totalité des patients a rapporté au moins un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents étaient essentiellement des EI hématologiques et gastro-intestinaux ainsi que d'autres EI plus généraux (céphalées, hypokaliémie, arthralgie). Ces EI ont été le plus souvent jugés comme liés au busulfan et rapportés pendant le conditionnement. Les EI graves retrouvés chez plus de 5% des patients incluent une maladie veino-occlusive hépatique (n=5, 9,3%) et une pneumonie (n=3, 5,6%). Des EI graves considérés comme liés ou potentiellement liés à CASGEVY (exagamglogène autotemcel) ont été rapportés chez 2 patients (3,7 %) : 1 patient avec une lymphohistiocytose hémophagocytaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de pneumonie idiopathique et céphalée, et 1 patient avec prise de greffe retardée et thrombopénie. Aucun EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude, et aucun décès ou échec de prise de greffe n'a été rapporté.

Compte tenu du schéma non comparatif des études CLIMB-111 et CLIMB-131, 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 : la comparaison à un groupe contrôle avec la réalisation d'un suivi en parallèle de patients traités avec le traitement standard actuel aurait présenté un intérêt, notamment pour étayer l'impact de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sur la qualité de vie et l'organisation des soins.
- Conformément aux critères d'inclusion, seuls des patients âgés de 12 à 35 ans ont été inclus dans l'étude pivot CLIMB-111. Des données chez les patients de plus de 35 ans sont nécessaire

en raison notamment de la plus grande toxicité liée au conditionnement myéloablatif par busulfan (comme cela est le cas dans les greffes géno-identiques).

- Le recul est encore limité : le suivi après administration est supérieur à 3 ans pour seulement 5 patients (recul maximal de 4,3 ans pour 1 patient adulte et recul maximal de 2,2 ans chez les patients pédiatriques), ce qui introduit des incertitudes quant à la durabilité du maintien des taux d'hémoglobine et aux risques à long terme.
- Bien que les données disponibles ne mettent pas en évidence de risque accru de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou de lymphome, ce risque pourrait survenir à la fois en raison du conditionnement myéloablatif et/ou d'une modification génétique non ciblée (mécanismes off-target de CRISPR/Cas9). Les données de suivi à plus long terme s'avèrent primordiales pour mieux caractériser ce risque.
- Les données sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'évolution de la surcharge en fer et son impact sur les atteintes d'organes.
- Il existe un risque de mobilisation insuffisante et de mauvaise tolérance des traitements de la mobilisation (bien que moindre que pour les patients atteints de drépanocytose sévère) avec 3 patients sortis d'étude pendant la phase de mobilisation et 18,5% des patients qui ont eu plus d'un cycle de mobilisation et d'aphérèse (8 patients (14,8 %) ont eu 2 cycles et 2 patients (3,7 %) ont eu 4 cycles d'aphérèse et de mobilisation sur les 54 patients de la population FAS). De plus, il existe des incertitudes concernant le rendement (nombre de cellules réinjectées aux patients sur le nombre de cellules recueillies) avec une grande variabilité d'un patient à l'autre (de 5% à 60% avec une moyenne de 21%).
- L'absence de description des périodes de mobilisation qui pouvaient être très longues et variables selon les patients avec un délai médian de 51 jours (allant de 6 à 163 jours) entre l'inclusion dans l'étude et la première mobilisation, et de 169 jours (allant de 89 à 733 jours) entre la première mobilisation et la perfusion d'exa-cel.
- Le critère de jugement principal était défini par une concentration d'Hb ≥ 9 g/dL (moyenne pondérée) pendant au moins 12 mois consécutifs, sans transfusion. Ce taux d'Hb est cliniquement pertinent lorsqu'il s'agit d'HbA car il s'agit du taux visé en pré-transfusionnel sous traitement conventionnel. L'Hb produite à la suite de l'administration de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) étant de l'HbF dont l'efficacité en termes de libération d'oxygène dans les tissus est moindre que celle de l'HbA (affinité augmentée de l'HbF pour l'oxygène), on peut s'interroger sur la pertinence clinique de ce seuil d'Hb pour les patients traités par CASGEVY (exagamglogène autotemcel). Il existe ainsi une incertitude quant à son effet « curatif » si le taux d'Hb obtenu post-traitement s'avérait insuffisant, avec un risque potentiel de survenue d'une dysérythropoïèse à moyen et long terme (déformations, hématopoïèse extramédullaire, hyperabsorption digestive de fer, hémolyse).
- Tous les patients inclus dans l'étude pivot étaient traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et devaient être cliniquement stables. De ce fait, CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'est pas destiné à être administré d'emblée à tout patient nouvellement diagnostiqué atteint de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) mais aux patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.
- 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, avant le traitement si possible, des options de préservation de la fertilité telles que la cryoconservation de sperme ou d'ovules.

- Compte tenu du mécanisme d'action de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) et de l'affinité accrue pour l'oxygène de l'HbF par rapport à l'HbA, des incertitudes subsistent quant au transfert d'O₂ de la mère au fœtus. Il est donc primordial d'informer les femmes, via une notice d'information, des incertitudes concernant le déroulement des grossesses après la thérapie génique d'autant plus qu'aucune donnée sur la grossesse n'est actuellement disponible.

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, il est attendu un impact supplémentaire de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sur la morbidité en termes d'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois. Toutefois, cet impact est restreint aux seuls patients âgés de 12 ans à 35 ans et n'est pas transposable aux patients âgés de plus de 35 ans non évalués dans l'étude. L'impact sur la mortalité ou 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

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre du remboursement

Les données disponibles à ce jour, issues d'une analyse intermédiaire d'une étude non comparative dans une population âgée de 12 à 35 ans, sont encore limitées en raison des faibles effectifs évalués et du faible recul dont on dispose. Il existe des incertitudes quant au caractère curatif de l'exagamglogène autotemcel, non démontré à ce jour, avec un risque potentiel de survenue d'une dysérythropoïèse à moyen et long terme si le taux d'Hb obtenu en post-traitement s'avérait insuffisant (notamment lié à l'affinité plus grande de l'Hb F pour l'oxygène). De plus, les difficultés de la mobilisation peuvent conduire à un échec de cette nouvelle approche (avec 3 patients sortis d'étude après mobilisation) et des incertitudes quant au maintien de l'efficacité observée sur l'indépendance transfusionnelle, à la tolérance à plus long terme et au potentiel curatif (hémolyse persistante chez certains patients).

Ainsi, au regard des données disponibles et des incertitudes actuelles, la Commission considère que CASGEVY (exagamglogène autotemcel) constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui consiste en des transfusions sanguines régulières associées aux chélateurs de fer administrés à vie, uniquement pour les patients âgés de **12 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.

Conformément aux critères d'inclusion des études, CASGEVY (exagamglogène autotemcel) a été évalué chez des patients ayant notamment les caractéristiques cliniques suivantes :

- Absence de surcharge martiale sévère,
- Absence d'hépatopathie,
- Patient cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 80 % pour les adultes et un score de Lansky ≥ 80 % pour les enfants et adolescents (< 16 ans),
- Des antécédents transfusionnels d'au moins 100 mL/kg/an ou au moins 10 unités de concentré de globules rouges (CGR) par an, au cours des 2 dernières années.

La Commission souligne l'importance de respecter strictement les contre-indications au conditionnement myéloablatif par busulfan en raison de sa toxicité.

Dans la mesure où l'on ne dispose d'aucune donnée chez les patients thalassémiques de plus de 35 ans, permettant notamment d'établir la tolérance du conditionnement myéloablatif, ces patients ne doivent pas être traités par CASGEVY (exagamglogène autotemcel).

CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'est pas destiné à être administré immédiatement après le diagnostic ou au début de la prise en charge. Il s'adresse uniquement aux patients ayant bénéficié d'une prise en charge conventionnelle optimale en France en termes de transfusion et de chélation depuis plusieurs années.

A ce jour, aucune donnée ne compare cette nouvelle approche par rapport à la prise en charge actuelle de ces patients.

Le respect strict de toutes les étapes de la procédure de mobilisation et d'aphérèse, ainsi que du conditionnement pré-traitement, est crucial pour maximiser la prise de greffe. Le conditionnement myéloablatif complet à base de busulfan induit un risque de toxicité gonadique avec un risque d'infertilité. Il est recommandé de discuter de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (le cas échéant). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible. Le traitement peut être différé en cas de désir de grossesse.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

➔ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Compte tenu de l'absence de données disponibles à ce jour chez les patients âgés de plus de 35 ans conformément aux critères d'inclusion de l'étude PIVOT, CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'a pas de place dans ces situations.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 à savoir le **traitement symptomatique par transfusions de concentrés de globules rouges associés aux chélateurs de fer**.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La bêta-thalassémie est une maladie grave responsable d'une anémie sévère et précoce en cas de forme majeure dont le traitement conventionnel actuel repose sur un programme transfusionnel, à vie. Les principales complications de la maladie sont liées à la surcharge en fer post-transfusionnelle, avec à long terme une atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) et une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. Elle est responsable d'une fatigabilité importante du fait de l'anémie altérant fortement la qualité de vie des patients.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative, bien que son efficacité à long terme ne soit pas encore totalement démontrée.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - **important chez les patients âgés de 12 à 35 ans,**

- **non établi chez les patients âgés de plus de 35 ans** faute d'évaluation dans cette population.
- Il s'agit d'une alternative au traitement symptomatique conventionnel de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), à savoir les transfusions sanguines associées aux chélateurs de fer administrés à vie, uniquement pour les patients âgés de 12 à 35 ans dépendants aux transfusions éligibles à une greffe de CSH mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital et de la faible prévalence de la bêta-thalassémie dépendante des transfusions,
- du besoin médical partiellement couvert par les transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients en termes de dépendance transfusionnelle, avec selon les données à court terme issus d'une analyse intermédiaire de l'étude pivot 92,9 % (n=39/42) des patients évaluables ayant atteint l'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois consécutifs (86,7% (n=39/45) lorsque l'ensemble des patients mobilisés est pris en compte),
 - des incertitudes concernant le caractère curatif (persistance d'une érythropoïèse inefficace pour la moitié des patients) et le maintien de l'efficacité à long terme,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité ou sur la qualité de vie ;
- de l'impact de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie du patient (cf. 3.5 "Modification du parcours de soins") du fait :
 - des différentes étapes nécessaires avant l'administration du traitement (mobilisation, aphérèse et conditionnement),
 - de l'hospitalisation nécessaire en secteur protégé,
 - de l'administration du traitement uniquement dans des centres spécialisés,
 - de la nécessité d'une coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par exagamglogène autotemcel,
 - des procédures habituelles de surveillance et de prise en charge des patients après une autogreffe de CSH,
 - du risque de stérilité chez les hommes et les femmes lié au traitement de conditionnement myéloablatif, devant conduire avant traitement à discuter et le cas échéant à planifier des mesures de préservation de la fertilité,

qui doivent être mis en regard de la stratégie habituelle basée sur des transfusions sanguines fréquentes et régulières, qui doivent être administrées à vie en association avec une thérapie de chélation du fer,

CASGEVY (exagamglogène autotemcel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CASGEVY 4 à 13×10^6 cellules/mL (exagamglogène autotemcel) est :

- important dans l'indication « 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 »,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM (patients âgés de 35 ans et plus).

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de CASGEVY 4 à 13×10^6 cellules/mL (exagamglogène autotemcel) dans l'indication « traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) uniquement 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 » sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription de de CASGEVY 4 à 13×10^6 cellules/mL (exagamglogène autotemcel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM (patients âgés de 35 ans et plus).

La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des résultats des résultats complémentaires attendus (cf. 5.6 Demandes de données).

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

➔ Dans le périmètre du remboursement

Considérant :

- les données disponibles démontrant l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme, cliniquement pertinent, avec 92,9 % des patients ayant reçu CASGEVY (exagamglogène autotemcel) qui ont atteint une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois consécutifs (définie par un taux d'Hb (moyenne pondérée) ≥ 9 g/dl sans transfusion), en notant que ce pourcentage était de 86,7% en prenant en compte l'ensemble des patients mobilisés (3 patients sortis d'étude pendant la phase de mobilisation),

mais considérant également :

- le caractère préliminaire de ces données issues d'analyses intermédiaires portant sur un faible effectif de patients (n=42) suivis sur une courte période, sources de nombreuses incertitudes portant particulièrement sur :
 - le maintien de l'efficacité et la tolérance à plus long terme, notamment le risque tumoral potentiel, au regard du recul médian post-traitement limité à ce jour à 22,8 mois chez 54 patients,
 - l'évolution de la surcharge en fer et de son impact sur les atteintes d'organes qui ne peut être évaluée faute de données suffisantes,
 - le caractère curatif de cette thérapie génique, avec la persistance d'une dysérythropoïèse non corrigée chez certains patients,
 - les difficultés de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, nécessitant parfois plusieurs cycles de mobilisation,

- les incertitudes quant à la pertinence clinique du critère de jugement principal défini par un taux cible d'Hb de 9 g/dl (taux visé en pré-transfusionnel sous traitement conventionnel par transfusions régulières), qui pourrait être insuffisant, du fait que l'Hb produite est de l'HbF dont l'efficacité en termes de libération d'O₂ dans les tissus est moindre que celle de l'HbA,
- l'absence de données comparatives permettant d'évaluer l'intérêt de cette thérapie génique en comparaison à la prise en charge actuelle,

la Commission considère que CASGEVY 4 à 13 x 10⁶ cellules/mL (exagamglogène autotemcel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 5.2).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de CASGEVY (exagamglogène autotemcel) est représentée par les patients âgés de 12 ans à 35 ans, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible.

Une analyse menée sur le Registre national des Thalassémies (NaThalY) en octobre 2023 à la demande du laboratoire, a permis d'identifier 446 patients vivants correspondant aux critères de β -thalassémie dépendante aux transfusions (définie dans le registre par plus de 8 transfusions/an)³⁴. Parmi ceux-ci, 209 étaient âgés de 12 à 35 ans (46,8%) dont 206 sans donneur HLA compatible identifié.

A noter qu'en pratique, le traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) pourrait être considéré comme non approprié pour certains de ces patients notamment eu regard à la toxicité du conditionnement myéloablatif à base de busulfan.

La population cible est ainsi estimée à un maximum d'environ 200 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours ou planifiées dans le cadre des obligations liées à l'AMM conditionnelle, avec notamment :

- les résultats finaux de l'étude pivot CLIMB-111, attendus en août 2026,
- les résultats intermédiaires de l'étude de suivi CLIMB-131 attendus en août 2026.

De plus, compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite également disposer de **données complémentaires comparatives** à la prise en charge usuelle de ces patients (a minima versus un contrôle externe), documentant :

- les caractéristiques des patients traités,
- la description des modalités de traitements dans chacun des groupes et notamment dans le groupe CASGEVY (exagamglogène autotemcel), l'efficacité de la mobilisation (nombre de

³⁴ Registre national des Thalassémies (NaThalY). APHM. Rapport d'octobre 2023 sur la description de la population TDT en France réalisé par le registre à la demande du laboratoire (extraction de juin 2023).

cycles, nombre de cellules de CD34+ recueillies et injectées), les modalités de préparation transfusionnelle (avec notamment les taux d'Hb pré-transfusionnels et d'HbF sur les 2 dernières années avant traitement, avant mobilisation, avant conditionnement, et post-thérapie),

- l'efficacité et la persistance dans le temps avec notamment :
 - l'évolution des paramètres hématologiques et de dysérythropoïèse,
 - l'évolution de la charge en fer hépatique et cardiaque,
 - la survenue de complications d'organes,
- la tolérance, notamment à plus long terme incluant les événements hématologiques,
- les données de suivi des grossesses.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence de la β -thalassémie. L'opportunité de recourir à des sources de données déjà existantes, notamment la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) et le Registre Na-ThalY (Registre national des Thalassémies), devront être investigués.

Dans l'éventualité où la comparaison serait réalisée versus des données externes, l'analyse devra être formalisée par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écarter au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe.

Si les études en cours ou prévues, notamment celles demandées par l'Agence Européenne du Médicament ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Considérant les incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance, et les spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que la décision de traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) :

- soit prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétences dans la prise en charge de la β -thalassémie. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière le risque d'oncogenèse liée à l'édition génétique et au conditionnement par busulfan ;
- repose sur une décision médicale partagée entre le professionnel de santé et le patient. La Commission souligne la nécessité pour les patients et les aidants d'avoir accès à une information claire pour comprendre les avantages et les risques de cette thérapie génique en particulier :

- compte tenu des incertitudes sur le transfert d'O₂ de la mère vers le fœtus, il est ainsi primordial que les femmes soient informées (notice d'information) sur les incertitudes quant au déroulement des grossesses à distance de la thérapie,
- le risque sur la fertilité du traitement par CASGEVY (exagamglogène autotemcel) en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement, qui implique d'abord la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.