

Décision n°2022.0295/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Bristol Myers Squibb pour la spécialité BREYANZI, reçue le 11 avril 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 22 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 9 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 9 mai 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressée par la HAS les 3 juin et 1^{er} juillet 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 8 juillet 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 19 août 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BREYANZI, dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

Le laboratoire Bristol Myers Squibb s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas). Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %). Le LMPGCB constitue une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B et 6% des LDGCB).

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament compte-tenu de la supériorité de BREYANZI démontrée dans une étude de phase III en termes de survie sans événement, de taux de réponse complète et de survie sans progression, versus la stratégie de prise en charge qui consiste en une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification + autogreffe de CSH.
- Dès lors que la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

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

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

Breyanzi 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion

du laboratoire Bristol Myers Squibb

dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Article 2

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

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 septembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lisocabtagene maraleucel (liso-cel)
**BREYANZI 1,1 à 70×10^6
cellules/mL / 1,1 à 70×10^6
cellules/mL,**

Dispersion pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022

- Lymphome
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication(s)	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	7
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5. Conclusions de la Commission	18
6. Recommandation de la Commission	18
7. Informations administratives et réglementaires	19

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de **BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), dispersion pour perfusion**, dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

BREYANZI contient du lisocabtagene maraleucel, une association de deux types de globules blancs du patient (lymphocytes T CD4+ et lymphocytes T CD8+). Ces lymphocytes T ont été génétiquement modifiés en laboratoire afin de produire une protéine appelée récepteur antigénique chimérique (CAR). Le CAR peut se fixer sur le CD19, une protéine qui se trouve à la surface des cellules cancéreuses. Lorsque BREYANZI est administré au patient, les lymphocytes T modifiés se fixent aux protéines CD19 présentes sur les cellules cancéreuses et les tuent, contribuant ainsi à éliminer le cancer de l'organisme.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 19/08/2022 uniquement dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ». Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication restreinte par rapport à la demande du laboratoire (donc hors lymphome folliculaire de grade 3B).

A noter que BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) a obtenu une AMM le 04/04/2022 dans l'indication : « traitement des patients atteints de LDGCB, de LMPGCB ou de LF3B, en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins **deux traitements antérieurs** ». Le laboratoire a fait part du fait qu'il ne sollicitera pas le remboursement de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans cette indication en 3^{ème} ligne, considérant que le besoin médical étant déjà couvert par deux autres spécialités à base de cellules CAR-T.

La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce en 2^{ème} ligne. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'extension d'indication auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) n'a pas fait l'objet d'ATU de cohorte.

2. Indications

➔ **Indication revendiquée pour la demande d'autorisation d'accès précoce : 2^{ème} ligne**

Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Sous-indications pour lesquelles l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :

« Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). »

Sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité n'étaient pas fortement présumées (non incluses dans le présent avis de la CT) : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). »

➔ **Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce : 3^{ème} ligne**

Traitement des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins **deux traitements antérieurs**.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

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

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas¹). On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH.¹

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %²) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus)¹. Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome

¹ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

folliculaire de type B qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (TFL). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé.

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018 à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme.² L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic.

Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) peut être défini comme une entité clinique survenant dans le médiastin antérieur à partir des cellules B de la zone médullaire thymique (avec ou sans autres localisations) et histologiquement similaire au LDGCB. Il s'agit d'une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B et 6% des LDGCB) qui a été reconnue comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immuno-histochimique. Le LMPGCB est retrouvé de manière plus fréquente chez la femme, et affecte surtout les jeunes adultes (âge médian de 35 ans).

Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphomes double ou triple hit, est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6).³

La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (*International Prognostic Index*) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

Les options thérapeutiques^{4,5} proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

- ➔ En **1ère ligne**, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission.
- ➔ En **2ème ligne**, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend

² Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

³ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.

⁴ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 116-25

⁵ NCCN Guidelines Version 4.2021. B-Cell Lymphomas

de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose (intensification) dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable il convient de proposer dans un premier temps une **chimiothérapie de « rattrapage »** généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP⁶, R-ICE⁷ ou R-GDP⁸) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une **chimiothérapie haute dose (intensification)**⁹ et d'une **ACSH**.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, notamment en raison de l'âge, de l'état général et/ou des comorbidités, les mêmes protocoles de chimiothérapie de rattrapage peuvent être utilisés (notamment R-DHAP) ou des protocoles adaptés (type R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16). Aucune de ces immunochimiothérapies recommandées aujourd'hui chez les patients non-candidats à une chimiothérapie intensive ne dispose d'une AMM.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation précoce sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en **2ème ligne et plus** (patients réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de 1ère ligne) dans le traitement des patients atteints de LDGCB, LHGCB ou de LMPGCB et éligibles à une ACSH.

4.2.2.1 Médicaments

Chez les patients en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie et **éligibles** à une autogreffe de CSH, la prise en charge actuelle repose sur un **protocole de chimiothérapie de rattrapage** à adapter à la situation et au profil du patient (R-DHAP, R-ICE, R-GDP), utilisé hors AMM suivi, en cas de réponse, d'un protocole d'ACSH comprenant un protocole de **chimiothérapie à haute dose d'intensification** (ex : protocole BEAM).

A noter que le Collège de la HAS a octroyé le 13 juillet 2022¹⁰ à la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques fait partie du schéma thérapeutique de prise en charge standard des LNH à cellules B agressifs en rechute ou réfractaire chez les patients éligibles.

⁶ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

⁷ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

⁸ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

⁹ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358972/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament.

4.2.3 Traitements appropriés

Les protocoles de chimiothérapie de rattrapage et de chimiothérapie à haute dose ne sont pas considérés comme des traitements appropriés suffisants au regard de l'apport de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) démontré dans une étude de phase III comparative versus traitement standard (résultats décrits ci-après) faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) n'est pas considérée comme un traitement approprié dans la mesure où il s'agit d'une alternative thérapeutique médicamenteuse accessible seulement dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM.

Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 19/08/2022 que l'efficacité et la sécurité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce ou dans la sous-indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LHGCB ou d'un LMPGCB, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité et de parcours de soins au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude TRANSFORM, de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport au traitement standard de 2ème ligne.

4.5.2.1 Efficacité

Etude TRANSFORM

Méthode

Il s'agit d'une étude clinique de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport au traitement standard de 2ème ligne¹¹ chez des patients adultes atteints de LNH agressifs à cellules B, **réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de 1ère ligne** et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir les traitements suivants :

→ Groupe BREYANZI :

- une perfusion unique de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) administrée à la dose de 100×10^6 cellules au jour 29,
- précédée d'une chimiothérapie d'attente (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) et d'une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement d'une durée de 3 jours (par cyclophosphamide et fludarabine) avant de recevoir 2 à 7 jours ensuite le lisocabtagene maraleucel.

→ Groupe contrôle :

Tous les patients recevaient une chimiothérapie de rattrapage de **3 cycles** au choix de l'investigateur parmi les protocoles R-GDP¹², R-DHAP¹³ ou R-ICE¹⁴, suivie en cas de réponse favorable (complète ou partielle), d'une chimiothérapie d'intensification à haute dose (*HDCT* : *high dose chemotherapy*, protocole BEAM¹⁵) suivi d'une autogreffe de CSH (*HSCT* : *hematopoietic stem-cell transplantation*).

Deux critères de stratification de la randomisation ont été définis :

- **la réponse au traitement de 1ère ligne** (maladie stable, progression, réponse partielle ou réponse complète avec rechute dans les 3 mois versus réponse complète avec rechute après 3 mois ou plus)
- **le score pronostique IPI ajusté sur l'âge à l'inclusion** (sAAIPI) : faible (0 à 1) versus haut (2 à 3)

¹¹ Le standard de traitement chez les patients éligibles à la greffe, après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement comprend une immuno-chimiothérapie de rattrapage (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP au choix de l'investigateur) suivie en cas de réponse par une chimiothérapie à haute dose (intensification) et d'une autogreffe de CSH.

¹² Protocole à base de rituximab + gemcitabine + dexaméthasone + cisplatine

¹³ Protocole à base de rituximab + dexaméthasone + cytarabine à haute dose + cisplatine

¹⁴ Protocole à base de rituximab + ifosfamide + carboplatine + étoposide

¹⁵ Protocole BEAM : carmustine 300 mg/m² à J1, étoposide 200 mg/m² de J2 à J5, cytarabine 200 mg/m² de J2 à J5 et melphalan 140 mg/m² à J6).

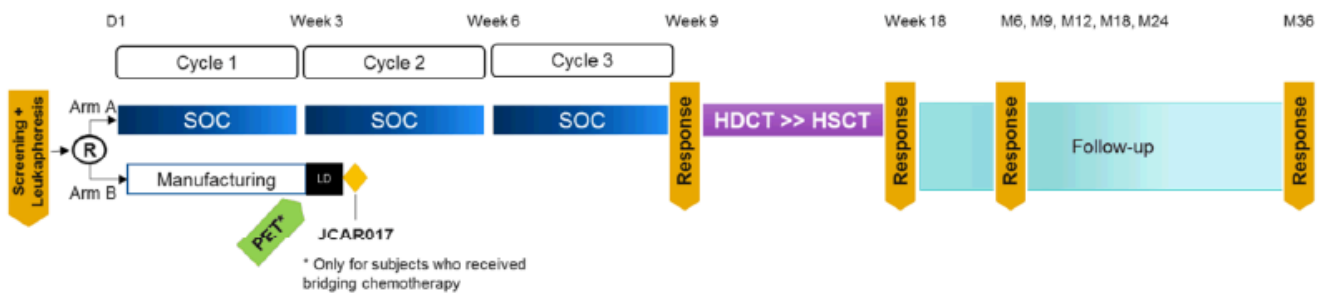


Figure 1. Schéma de l'étude TRANSFORM

Un cross-over du groupe contrôle vers le groupe BREYANZI était autorisé sur demande de l'investigateur dans trois situations :

- Non atteinte de réponse complète ou partielle suite aux 3 cycles d'immunochimiothérapie / 9 semaines post-randomisation (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) ou
- Progression de la maladie ou
- Besoin d'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux suite à une efficacité insuffisante (absence de réponse complète) au cours des 18 semaines post-randomisation.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés ≥ 18 ans et ≤ 75 ans,
- Diagnostic histologiquement confirmé de LDGCB sans autre spécification (*Not Otherwise Specified* - NOS) de novo ou évoluant d'un LNH indolent, de LHGCB avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6, de LMPGCB, de lymphome à grandes cellules B riche en cellules T et histiocytes (LBRCTH) ou de LF3B.
- Patients réfractaires ou en rechute précoce (rechute entre 3 et 12 mois) à un traitement de 1ère ligne incluant un anticorps anti-CD20 et une anthracycline,
- Score ECOG ≤ 1 ,

L'étude clinique a exclu les patients non éligibles pour une greffe de CSH, ceux qui avaient reçu un traitement avec un médicament de thérapie génique ou une thérapie ciblant le CD19 et ceux présentant des antécédents ou la présence d'une pathologie du SNC.

Le critère de jugement principal était la **survie sans événement (SSE - EFS)** définie comme le délai entre la randomisation et la date d'un premier événement¹⁶. L'évaluation était réalisée par un comité de revue indépendant (CRI). L'analyse principale de la SSE était réalisée sur la population ITT¹⁷ et devait être réalisée 9 semaines après la randomisation (après 3 cycles de traitement standard dans le groupe contrôle et après 5 semaines dans le groupe BREYANZI).

Certains critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés selon la séquence hiérarchique suivante :

1. **taux de réponse complète** : évalué par le CRI et défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète;
2. **survie sans progression (SSP ou PFS)** : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par le CRI d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;

¹⁶ Décès toutes causes confondues, progression de la maladie, non atteinte d'une réponse complète ou partielle à la semaine 916 ou instauration d'un nouveau traitement anticancéreux pour cause d'efficacité insuffisante

¹⁷ incluant l'ensemble des patients ayant été randomisés dans un des deux groupes de traitement.

- 3. survie globale (SG ou OS) :** définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues.

A noter que d'autres critères secondaires ont également été testés (notamment des critères de qualité de vie) mais sont considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests et au caractère ouvert de l'étude.

Résultats

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une deuxième **analyse intermédiaire** prévue au protocole (date de *cut-off* : 8 mars 2021), réalisée lorsqu'environ 80% des événements de survie sans événement (critère de jugement principal) avaient été observés. Le suivi médian des patients était alors de **6,2 mois** dans les groupes de l'étude.

Effectifs

A la date de *cut-off* du 8 mars 2021, 184 patients ont été randomisés dont 92 patients dans chaque groupe (population ITT) :

– **Parmi les 92 patients randomisés dans le groupe BREYANZI : 96,7 % (n= 89/92) ont effectivement reçu le traitement** (2 patients randomisés n'ont pas eu de chimiothérapie lymphodéplétive et 1 patient a reçu un produit non conforme), 69 avaient terminé la période de traitement, 12 étaient encore inclus dans la période de traitement et 11 patients avaient arrêté le traitement. Parmi les 11 patients ayant arrêté le traitement, la principale raison était la rechute de la maladie (n=6). Aucun patient dans du groupe BREYANZI n'a reçu de greffe de CSH.

– **Parmi les 92 patients randomisés dans le groupe contrôle :** Pratiquement tous les patients (**n = 91/92) ont reçu une chimiothérapie de rattrapage** (63,7 % ont reçu R-ICE pendant une durée médiane de 62 jours, 19,8 % ont reçu R-GDP pendant une durée médiane de 61,5 jours et 16,5 % ont reçu R-DHAP pendant une durée médiane de 46 jours). Au total, à l'issue des 3 cycles d'immunochimiothérapie, 47,3 % (n=43/91) ont reçu une chimiothérapie d'intensification à haute dose puis **46,2% (42 patients) une autogreffe CSH.**

Parmi les 91 patients ayant reçu la chimiothérapie de rattrapage, 48 patients (52,7%) ont arrêté le traitement avant de recevoir la chimiothérapie d'intensification. Pour 40 d'entre eux, la raison était liée à l'entrée dans le groupe crossover (dont 22 après 3 cycles de chimiothérapie de rattrapage).

Parmi ces patients, 27 patients ont terminé la période de traitement, 10 patients étaient encore dans la période de traitement et 55 patients avaient arrêté le traitement (la principale raison d'arrêt étant le manque d'efficacité (n=26)).

– **50 patients du groupe contrôle (n=50/92 ; 54,3%) ont été autorisés à réaliser un cross-over** vers le groupe BREYANZI, en moyenne 3,16 mois après la randomisation : 72% (n=36) en raison d'une progression de la maladie, 16% (n=8) du fait d'une réponse suboptimale et 12% (n=6) pour cause de rechute. Parmi ces 50 patients autorisés au cross-over, **46 (92%) ont effectivement reçu BREYANZI** (1 patient ayant reçu un produit non conforme et 3 patients n'ayant finalement pas reçu liso-cel) :

- 80% (n=40) des patients ont terminé la période de cross-over
- 6% (n=3) des patients sont toujours en cours,
- 12% (n=6) ont arrêté le traitement pour cause de rechute de la maladie (8% ; n=4) et décès (4% ; n=2).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 59,0 ans (min-max : 20-75 ans) et 66,8% des patients (n=123/184) étaient âgés de < 65 ans. La majorité des patients était des hommes (57,1%).

Au total, 73,4 % (n=135) des patients randomisés dans l'étude avaient une maladie réfractaire primaire et 26,6 % (n=49) étaient en rechute. Tous les patients inclus avaient un ECOG 0 (52,2 %) ou 1 (46,2 %) conformément aux critères d'inclusion. Seulement 1,6 % étaient de stade ECOG 2.

Le type de lymphome non hodgkinien (LNH) était hétérogène : 117 (63,6%) patients avaient un LDGCB (dont 8,2% avaient un lymphome transformé d'un LNH indolent) tandis que 23,4% avaient un LHGCB ; 9,8% avaient un LMPGCB ; 2,7% avaient un LBRCTH et seulement 0,5% (1 seul patient) avaient un LF3B.

Concernant le sous type de LNH, 23,4% (n=43/184) avaient un lymphome double hit ou triple hit.

Les patients avaient principalement une maladie au stade Ann Arbor de IV pour 100 patients (54,3%), III pour 31 patients (16,8 %), II pour 31 patients (16,8 %) et I pour 22 patients (12,0%).

Le pourcentage des patients ayant un score IPI ajustée sur l'âge à l'inclusion (sAAIPI) de 2-3 était de 39,7 %.

98,8% des patients avaient reçu une ligne de traitement antérieur par anthracyclines, et 99,5% par anticorps anti-CD20 dont 67,4% des patients avaient reçus 6 cycles pour le traitement de 1^{ère} ligne. La meilleure réponse obtenue lors du traitement de 1^{ère} ligne concernait une réponse partielle pour 81 patients (44,0%).

Des déviations importantes au protocole ont été rapportés chez 9,8% (n=18/184) des patients randomisés (9 patients dans chaque groupe) principalement pour cause d'EI grave ou réaction grave inattendue suspectée non rapportés selon la réglementation (8,7 % versus 9,8 %).

Tableau 1. Caractéristiques des patients (population ITT ; étude TRANSFORM)

	Liso-cel (N=92)	Groupe contrôle			Total (N=184)
		Total (N=92)	Sans cross-over (N=42)	Avec cross-over (N=50)	
Age, ans					
Médiane (Min-Max)	60,0 (20-74)	58,0 (26-75)	57,0 (26-72)	58,5 (29-75)	59,0 (20-75)
< 65 ans, n (%)	56 (60,9)	67 (72,8)	30 (71,4)	37 (74,0)	123 (66,8)
65-74 ans, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)	12 (28,6)	11 (22,0)	59 (32,1)
≥ 75 ans, n (%)	0	2 (2,2)	0	2 (4,0)	2 (1,1)
Sexe, n (%)					
Hommes	44 (47,8)	61 (66,3)	25 (59,5)	36 (72,0)	105 (57,1)
Indice de comorbidité spécifique de l'autogreffe de CSH, mois					
Médiane (Min-Max)	1,0 (0-7)	1,0 (0-5)	0,0 (0-5)	1,5 (0-5)	1,0 (0-7)
Score ECOG, N (%)					
0	47 (51,1)	49 (53,3)	23 (54,8)	26 (52,0)	96 (52,2)
1	44 (47,8)	41 (44,6)	17 (40,5)	24 (48,0)	85 (46,2)
2	1 (1,1)	2 (2,2)	2 (4,8)	0	3 (1,6)
Type de LNH, n (%)					
LDGCB	60 (65,2)	57 (62,0)	28 (66,7)	29 (58,0)	117 (63,6)
LHGCB	22 (23,9)	21 (22,8)	7 (16,7)	14 (28,0)	43 (23,4)

LMPGCB	8 (8,7)	10 (10,9)	4 (9,5)	6 (12,0)	18 (9,8)
LBRCTH	1 (1,1)	4 (4,3)	3 (7,1)	1 (2,0)	5 (2,7)
LF3B	1 (1,1)	0	0	0	1 (0,5)
Sous-type de LDGCB n (%)					
de novo	53 (57,6)	49 (53,3)	25 (59,5)	24 (48,0)	102 (55,4)
Transformé d'un LNH indolent	7 (7,6)	8 (8,7)	3 (7,1)	5 (10,0)	15 (8,2)
Sous type de LNH basé sur la translocation chromosomique, n (%)					
Lymphome double hit	9 (9,8)	14 (15,2)	4 (9,5)	10 (20,0)	23 (12,5)
Lymphome triple hit					20 (10,9)
Lymphome non double/triple hit	13 (14,1)	7 (7,6)	3 (7,1)	4 (8,0)	141 (76,6)
	70 (76,1)	71 (77,2)	35 (83,3)	36 (72,0)	
Stade clinique d'Ann Arbor, n (%)					
I	8 (8,7)	14 (15,2)	7 (16,7)	7 (14,0)	22 (12,0)
II	16 (17,4)	15 (16,3)	8 (19,0)	7 (14,0)	31 (16,8)
III	18 (19,6)	13 (14,1)	5 (11,9)	8 (16,0)	31 (16,8)
IV	50 (54,3)	50 (54,3)	22 (52,4)	28 (56,0)	100 (54,3)
Ancienneté du diagnostic, mois					
Médiane (Min-Max)	7,6 (2-21,5)	7,9 (2,5-63,5)	9,4 (2,5-18,1)	7,1 (3,3-63,5)	7,7 (2-63,5)
Délai médian entre l'événement et la randomisation, mois (Min-Max)					
Initiation du traitement systémique précédent	6,4 (1,4-20,3)	6,1 (1,0-21,3)	7,9 (1-17)	5,6 (2,1-21,3)	6,3 (1-21,3)
Dernière rechute	1,2 (0,1-5,9)	1,1 (0,3-7,7)	1,2 (0,6-4,7)	1,1 (0,3-7,7)	1,2 (0,1-7,7)
Délai entre la réponse complète confirmée au cours de la première ligne de traitement et la rechute, mois					
Médiane (Min-Max)	5,9 (1,8-12,4)	5,1 (0,5-18,5)	5,6 (2,6-10,9)	3,2 (0,5-18,5)	5,7 (0,5-18,5)
Statut de la réponse au traitement de première ligne, n (%)					
Réfractaire	67 (72,8)	68 (73,9)	25 (59,5)	43 (86,0)	135 (73,4)
Rechute	25 (27,2)	24 (26,1)	17 (40,5)	7 (14,0)	49 (26,6)
Statut de la réponse à la chimiothérapie du traitement de première ligne, n (%)					
Chimioréfractaire	25 (27,2)	18 (19,6)	6 (14,3)	12 (24,0)	43 (23,4)
Chimiosensible	67 (72,8)	74 (80,4)	36 (85,7)	38 (76,0)	141 (76,6)
Meilleure réponse obtenue lors du traitement de première ligne, n (%)					
Réponse complète	30 (32,6)	28 (30,4)	18 (42,9)	10 (20,0)	58 (31,5)
Réponse partielle	36 (39,1)	45 (48,9)	18 (42,9)	27 (54,0)	81 (44,0)
Maladie stable	7 (7,6)	5 (5,4)	3 (7,1)	2 (4,0)	12 (6,5)
Progression	18 (19,6)	13 (14,1)	3 (7,1)	10 (20,0)	31 (16,8)
Non évaluable	1 (1,1)	1 (1,1)	0	1 (2,0)	2 (1,1)
Antécédents de radiothérapie, n (%)					
Oui	9 (9,8)	9 (9,8)	3 (7,1)	6 (12,0)	18 (9,8)
Médicaments anticancéreux systémiques reçus précédemment, n (%)					
Anthracyclines*	91 (98,9)	98 (98,9)	42 (100)	49 (98,0)	182 (98,9)
Anticorps anti-CD20*	91 (98,9)	92 (100)	42 (100)	50 (100)	183 (99,5)
Méthotrexate	23 (25,0)	30 (32,6)	10 (23,8)	20 (40,0)	53 (28,8)

Nombre de cycles reçus pour le traitement de 1ère ligne, n (%)					
≤3	8 (8,7)	4 (4,4)	2 (4,8)	2 (4,0)	12 (6,5)
4	7 (7,6)	11 (12,0)	4 (9,5)	7 (14,0)	18 (9,8)
5	4 (4,3)	5 (5,4)	2 (4,8)	3 (6,0)	9 (4,9)
6	64 (69,6)	60 (65,2)	27 (64,3)	33 (66,0)	124 (67,4)
>6	9 (9,8)	10 (10,9)	6 (14,3)	4 (8,0)	19 (10,3)
Manquant	0	2 (2,2)	1 (2,4)	1 (2,0)	2 (1,1)

CSH = Cellules souches hématopoïétiques, LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B, LMPGCB = lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, LBRCTH = Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T et histiocytes, LF3B = Lymphome folliculaire de grade 3B, LHGCB = Lymphome de haut grade à cellules B.

Conditions d'utilisation

Environ 63% des patients (n=58/92) du groupe BREYANZI ont reçu un traitement d'attente avant l'administration de BREYANZI (« *bridging therapy* ») pour cause de charge tumorale élevée (30,4%) et de progression rapide (25%). Les plus utilisés ont été R-ICE (31,5% ; n=29), puis R-GDP (17,4% ; n=16) et enfin R-DHAP (14,1% ; n=13). Seuls 2 patients ont arrêté l'étude avant de recevoir la chimiothérapie de lymphodéplétion. 97,8% (n=90/92) des patients du groupe BREYANZI ont reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion.

La dose médiane administrée de liso-cel a été de $99,9 \times 10^6$ cellules CD4+/CD8+ dans un délai médian de **34 jours** après la randomisation (min-max : 24 ; 104). Le délai médian entre la fin de la chimiothérapie de lymphodéplétion et l'administration de liso-cel était de 4 jours.

Le délai médian de fabrication de liso-cel (entre la leucaphérèse et la mise à disposition du produit fini) était de 26 jours.

Chez les 47 patients randomisés dans le groupe traitement standard et ayant réalisé un cross-over, liso-cel a été administré à une dose médiane de $99,9 \times 10^6$ cellules CD4+/CD8+ dans un délai médian de **15 jours** après la date du cross-over.

Critère de jugement principal : survie sans événement (SSE) - population ITT

Au total, 98 événements étaient survenus chez 35 patients (38 %) du groupe BREYANZI et chez 63 patients (68,5 %) du groupe traitement standard.

La médiane de SSE évaluée par le CRI a été de **10,1 mois** (IC_{95%} [6,1 ; NA]) dans le groupe liso-cel versus **2,3 mois** (IC_{95%} [2,2 ; 4,3]) dans le groupe traitement standard, soit un gain de 7,8 mois avec liso-cel. La supériorité de liso-cel en termes de SSE a été démontrée par rapport au traitement standard (**HR=0,349 ; IC_{95%} [0,229 ; 0,530] ; p<0,0001**) sur la population d'analyse en ITT. La borne supérieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes a été inférieure au seuil prédéfini (0,55).

Les types des événements survenus sont : progression (28,3 % versus 42,4 %), non atteinte d'une réponse complète à 9 semaines (4,3 % versus 18,5 %), instauration d'une nouvelle ligne de traitement (3,3% versus 5,4 %), et décès (2,2 % versus 2,2 %).

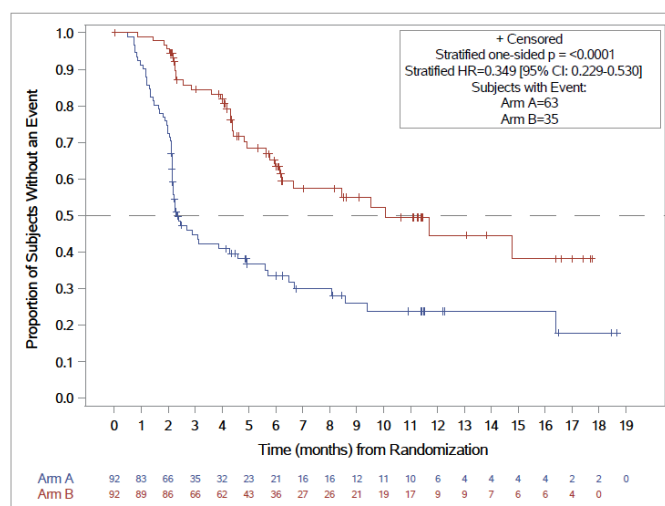


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement (SSE) (population ITT ; étude TRANSFORM)

Une analyse de sensibilité du critère principal prédéfinie au protocole a été réalisée sur la population ITT. Les résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, sont cohérents avec ceux observés dans la population ITT.

Critères de jugements secondaires hiérarchisés

1. Taux de réponse complète (TRC) – population ITT

Le taux de réponse complète a été plus élevé dans le groupe liso-cel par rapport au groupe contrôle : 66,3% (IC95% : 55,7 ; 75,8) versus 39,1% (IC95% : 29,1 ; 49,9) ; $p < 0,0001$.

2. Survie sans progression (SSP) – population ITT

Un total de 71 événements de progression étaient survenus : 28 (30,4 %) dans le groupe BREYANZI et 43 (46,7%) dans le groupe traitement standard.

La médiane de SSP évaluée par le CRI a été de **14,8 mois** (IC_{95%} [6,6 ; NA]) dans le groupe liso-cel et de **5,7 mois** (IC_{95%} [3,9 ; 9,4]) dans le groupe traitement standard, soit un gain absolu de 9,1 mois en faveur de BREYANZI (**HR=0,406** ; IC_{95%} [0,25 ; 0,66] ; $p=0,0001$).

Le taux de SSP à 6 mois était de 69,4% versus 47,8% et de 52,3% versus 33,9% à 12 mois.

3. Survie globale (SG)

Les données de SG n'étaient pas matures à la date de l'analyse sur le critère de jugement principal. A la date de *cut-off*, 37 décès ont été observés : 13 décès (14,1 %) dans le groupe BREYANZI et 24 décès (26,1%) dans le groupe traitement standard. **Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes** (HR = 0,509 ; IC_{95%} = [0,258 - 1,004] ; $p= 0,0257$ supérieur au seuil prédéfini qui était de 0,012 selon la procédure de dépense de l'alpha d'O'Brien Fleming). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe BREYANZI (IC95% = [15,8 ; NA]) et était de 16,4 mois dans le groupe traitement standard (IC95% = [11,0 ; NA]).

Persistance du CAR-T

Aucun patient parmi les 25 patients n'a pu être évalué sur la présence de > 1 % de cellules contenant le transgène liso-cel au 11^{ème} mois et 12^{ème} mois.

4.5.2.2 Tolérance

A la date de *cut-off* du 8 mars 2021, 183 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement) : 92 dans le groupe BREYANZI et 91 dans le groupe contrôle.

Un résumé des résultats de tolérance est présenté dans le tableau suivant :

	Liso-cel (N=92)		Traitement standard (N=91)		Cross-over (N=47)	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Au moins 1 événement indésirable (EI), n (%)	92 (100)	85 (92,4)	90 (98,9)	79 (86,8)	44 (93,6)	32 (68,1)
Patients présentant au moins 1 EIG, n (%)	44 (47,8)	-	44 (48,4)	-	13 (27,7)	-

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement a été de 95,7% (n=88) dans le groupe liso-cel vs 92,3% (n=84) dans le groupe traitement standard, avec respectivement 89,1% (n=82) et 78,0% (n=71) de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 lié au traitement.

Les types d'EI liés au traitement étaient globalement les mêmes dans les 2 groupes, représentés majoritairement par des EI hématologiques notamment en relation avec la nature myélosuppressive des chimiothérapies administrées. Le seul EI fréquemment retrouvé dans le groupe liso-cel et absent dans le groupe traitement standard était le syndrome de relargage des cytokines, effet typique des thérapies CAR-T.

Un effectif de 44 patients dans chaque groupe (47,8% du groupe liso-cel et 48,4% du groupe de traitement standard) a présenté au moins un EI grave. Les EIG liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) étaient la neutropénie (7,6%) et le SRC (13%) dans le groupe liso-cel et la neutropénie fébrile (9,9%) dans le groupe contrôle.

A la date de l'analyse, 37 décès ont été rapportés (20,1%) :

- Parmi les 92 patients traités dans le groupe liso-cel, 13 (14,1 %) patients sont décédés.
- Quarante-quatre des 91 sujets traités dans le groupe contrôle n'ont pas effectué de crossover pour recevoir le liso-cel et 8 (18,2 %) d'entre eux sont décédés.
- Quarante-sept patients du groupe contrôle ont reçu du liso-cel lors du crossover et 16 (34,0 %) d'entre eux sont décédés.

La cause principale de décès était liée à la progression de la maladie ou à une complication liée à la maladie (9,1% dans le groupe contrôle ; 19,1% dans le groupe crossover et 7,6% dans le groupe BREYANZI). Dans tous les groupes, les décès sont le plus souvent survenus durant la période de suivi post-traitement. Aucun décès survenu durant l'étude TRANSFORM n'a été considéré comme lié au traitement.

Événements indésirables d'intérêt

Plusieurs EI d'intérêt particulier ont été analysés ; ces derniers étaient plus fréquents chez les patients ayant reçu liso-cel (90,2% ; n=83) par rapport à ceux ayant reçu le traitement standard (74,7% ; n=68).

Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Parmi les patients ayant reçu le traitement par le liso-cel, **la moitié des patients a présenté un syndrome de relargage des cytokines** (45 patients (48,9%) dans le groupe BREYANZI et 23 patients (48,9%) dans le groupe Crossover) ; majoritairement de grade 1 (37% dans le groupe BREYANZI et

34% dans le groupe Crossover) avec un seul cas de grade 3 dans le groupe liso-cel et un seul cas de grade 4 dans le groupe cross-over.

Ces SRC survenaient après l'administration de liso-cel en médiane dans les 3 jours (groupe Crossover) à 5 jours (groupe BREYANZI) ; la durée médiane de l'évènement a été de 4 jours (groupe BREYANZI) à 6 jours (groupe Crossover).

Ce syndrome était souvent associé à d'autres EI tels qu'une fièvre (47,8% (n=44)), une hypotension (9,8% ; n=9) et des céphalées (4,3%).

Parmi les patients ayant présenté un SRC, 21 patients (22,8%) du groupe BREYANZI et 15 patients (31,9%) du groupe crossover ont nécessité l'utilisation d'un traitement anti-cytokine tel que le tocilizumab (1 dose en médiane) et/ou environ 13% des patients de chaque groupe ont nécessité l'utilisation de corticostéroïdes (durée médiane de 3,5 jours dans le groupe liso-cel et 7,0 jours dans le groupe cross-over) et/ou de vasopresseurs (durée médiane d'un jour) chez un patient du groupe cross-over.

Evènements neurologiques

Les toxicités neurologiques identifiées par l'investigateur étaient rapportées chez **12,0%** (n=11) des patients du groupe liso-cel, avec 4 cas (4,3%) de grade ≥ 3 (EI non recherché dans le groupe traitement standard). Aucune toxicité neurologique identifiée par l'investigateur de grade 5 n'a été rapportée. La durée médiane de survenue était de 11 jours et la durée médiane de résolution était de 6 jours. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient l'aphasie et les tremblements chez 4,3% (n=4) des patients et l'encéphalopathie, les vertiges, les céphalées et l'état confusionnel chez 2,2% (n=2) des patients. Parmi les 11 patients ayant présenté une neurotoxicité identifiée par l'investigateur, 7 avaient reçu du tocilizumab (n=1) ou des corticoïdes (n=6) pour traiter l'évènement. Aucun patient n'avait reçu de vasopresseurs.

4.5.3 Plan de développement

D'après le laboratoire, aucune autre étude n'est prévue dans le périmètre concerné par la demande d'accès précoce faisant l'objet de ce présent avis. Une étude de phase II est actuellement en cours mais concerne des patients **non éligibles** à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport à une séquence thérapeutique composée d'une chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivie, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches chez 184 patients adultes atteints de LNH agressifs à cellules B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (critère de jugement principal : **10,1 mois** (IC_{95%} [6,1 ; NA]) dans le groupe liso-cel versus **2,3 mois** (IC_{95%} [2,2 ; 4,3]) dans le groupe traitement standard, **HR=0,349 ; IC95% [0,229 ; 0,530] ; p<0,0001**)), de taux de réponse complète et de survie sans progression (critères de jugement secondaires hiérarchisés).
- du profil de tolérance principalement d'ordre hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) et marqué par des neurotoxicités (12% des patients) et des syndromes de relargage des cytokines (49% des patients) principalement de grade 1 (37%) ;

Et malgré :

- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale mais tenant compte de l'immaturation de ces données liée au faible nombre de décès survenus et de la possibilité d'un crossover pour les patients éligibles,
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- l'impossibilité de déterminer spécifiquement l'apport et la place du traitement par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'autogreffe de cellules souches chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication pour laquelle l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament compte-tenu de la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) démontrée versus la stratégie de prise en charge qui consiste en une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification + autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement, de taux de réponse complète et de survie sans progression, dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert.
- Dès lors que la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 9 mai 2022 Date de l'avis de l'ANSM : 19 août 2022 Date d'examen et d'adoption : 31 août 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) 1,1 à 70x10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70x10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion Flacons Code UCD actuel : Non disponible
Demandeur	Bristol-Myers Squibb SAS
Classification ATC	Non disponible

BREYANZI 1,1 à 70x10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70x10⁶ cellules/mL,, 31 août 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr