

Décision n°2023.0314/DC/SEM du 7 septembre 2023 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 7 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité BREYANZI ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB pour la spécialité BREYANZI, reçue le 6 juin 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 juin 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 septembre 2023 ;

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 folliculaire de grade 3B (LF3B) et éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le nombre de nouveaux cas de lymphome diffus à grandes cellules B a été estimé en France en 2018 à plus de 5 000 nouveaux cas. La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois et 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.
- Il n'existe pas de traitement approprié compte tenu de la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) comparativement à la stratégie de prise en charge chez les patients ayant un Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapie de rattrapage utilisés hors AMM, en 2^{ème} ligne, chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSH. MINJUVI (tafasitamab) n'est pas considéré comme un traitement approprié, chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSH, dans la mesure où les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II L-MIND sont différents des patients concernés par l'indication de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans la mesure où la majorité (75%) était en rechute tardive (après 12 mois) et la moitié a reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), n'est pas considéré comme un traitement approprié chez les patients

éligibles ou non éligibles à l'autogreffe de CSH dans la mesure où son accessibilité est restreinte compte tenu de la disponibilité limitée des slots de productions.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

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

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

BREYANZI
1,1-70x10⁶ cellules/mL / 1,1-70x10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion

du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) et éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne »,

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

Article 2

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

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 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 7 septembre 2023.

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

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B)
- Secteur : Hôpital

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 – [Date]

Synthèse de l'avis

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH. »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante

Il n'existe pas de traitement approprié.

➔ **Chez les patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB), lymphome médiastinal primitif à grande cellules B (LMPGCB) et les lymphomes folliculaires de grade 3 B (LF3B), non éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie**

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), ayant obtenu un avis favorable au remboursement le 15/02/2023 et étant disponible via une procédure d'accès précoce post-AMM, n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où son accessibilité est restreinte compte tenu de la disponibilité limitée des slots de productions.

MINJUVI (tafasitamab) dispose d'un accès précoce depuis le 27 janvier 2022 et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement dans l'indication en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en 2ème ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH. Néanmoins, les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II L-MIND sont différents des patients concernés par l'indication de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans la mesure où la majorité (75%) était en rechute tardive (après 12 mois) et la moitié a reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs.

Enfin, considérant l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM, en 2ème ligne, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH, ils ne sont pas considérés comme un traitement approprié.

➔ **Chez les patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3 B (LF3B) éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie :**

Il n'existe pas de traitements appropriés chez ces patients dans l'indication considérée 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 en cas de réponse d'une intensification + autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (et de taux de réponse complète et survie sans progression), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert.

A noter que seul BREYANZI a une AMM chez les patients atteints de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et ceux atteints de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B).

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

BREYANZI 1,1-70x10⁶ cellules/mL (Lisocabtagene maraleucel) (liso-cel), dispersion pour perfusion, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	8
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2	Prise en charge actuelle	9
2.3	Couverture du besoin médical	12
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Etude Pivot TRANSFORM avis du 31 août 2022)	13
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'accès précoce	13
3.3	Profil de tolérance	16
3.4	Programme d'études	20
4.	Discussion	20
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2	Absence de traitement approprié	21
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5	Recommandations	23

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (code ATC non attribué) 1,1-70x10 ⁶ cellules/mL/1,1-70x10 ⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion – 1 à 4 flacons de 4,6 ml de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+ (CIP : 34009 550 895 3 7)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 04/04/2022 « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique. » Extension d'indication : 28/04/2023 « BREYANZI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. ». Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 2.4) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers : – Accès précoce octroyé le 08/09/2022 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM à savoir : « 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) ».

	A noter que la présente demande d'accès précoce intègre les patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) et les patients non-éligibles à une autogreffe de CSH. – Médicament de thérapie innovante (MTI) : BREYANZI est un type de médicament de thérapie innovante dénommé « produit de thérapie génique ». Il s'agit d'un type de médicament qui agit en apportant des gènes dans le corps.
Posologie dans l'indication évaluée	Breyanzi doit être administré dans un établissement de santé qualifié. Le traitement doit être instauré sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par Breyanzi. Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient avant la perfusion de Breyanzi. [...] Posologie Breyanzi est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4 du RCP). Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans un ou plusieurs flacon(s). La dose cible est de 100×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs (pour un ratio cible de 1:1 de composants cellulaires CD4+ et CD8+) dans un intervalle compris entre 44 et 120×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose. [...] <i>Prémédication</i> Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphenhydramine (25 à 50 mg par voie intraveineuse ou orale) ou par un autre antihistaminique H1 est recommandée 30 à 60 minutes avant la perfusion de Breyanzi. Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité de Breyanzi (voir rubrique 4.4 du RCP). <i>Surveillance après perfusion</i> • Les signes et symptômes d'un éventuel syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion. L'hospitalisation doit être envisagée dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques. • Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion. • Il doit être demandé aux patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion . « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ciblant par son récepteur le CD19.
Mécanisme d'action	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.)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est pris en charge en Allemagne. Il est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, Pays-bas, Belgique, Espagne et Italie. Pour les Etats-Unis, une AMM a été octroyée le 24/06/2022 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) incluant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) : Réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie ; ou Réfractaires ou en rechute suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en raison de comorbidités ou de l'âge. »
Autres indications de l'AMM	BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est également indiqué dans « le 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 ». Le remboursement dans cette indication n'a pas été sollicitée par le laboratoire.
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré AMM par le collège de la HAS¹, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 08/09/2022 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).» Il s'agit de l'indication de l'AMM. A noté qu'elle ne concernait pas l'indication suivante : Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH. Cette autorisation a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM par la HAS en date du 07/09/2023 dans le cadre d'une continuité de la prise en charge, suite à l'obtention de l'AMM. Une demande de renouvellement de cet accès précoce est en cours d'évaluation dans cette indication

¹ Décision du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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). 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 LNH².

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %³) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus). 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 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. 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) est 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)⁴.

Enfin, le lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) est une forme agressive du lymphome folliculaire qui survient dans 2,5 à 5% des cas. Son évolution clinique est similaire à celle du LDGCB et une transformation histologique vers un LDGCB fréquente.

² Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

³ 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

⁴ 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

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement des patients adultes atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB et de LF3B 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^{5,6} 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 l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

La stratégie thérapeutique des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB et LF3B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) repose sur :

- En première 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 deuxième ligne,

Selon les recommandations de l'ESMO (2015)⁵ :

- chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend 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-DHAP **Erreur ! Signet non défini.**, R-ICE ou R-GDP), suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)⁷ et d'une ACSH.

Selon les nouvelles recommandations américaines (National Comprehensive Cancer Network) NCCN 2023⁶ :

- chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, la stratégie thérapeutique dépend du délai de rechute du patient :
- chez les patients en rechute dans les 12 mois ou réfractaire primaire (indication du présent dossier) et éligibles à un traitement par CAR-T, l'axicabtagène ciloleucel (YESCARTA) ou le lisocabtagène maraleucel (BREYANZI) constitue une alternative thérapeutique.

⁵ 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.

⁶ NCCN Guidelines Version 4.2021. B-Cell Lymphomas.

⁷ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

- MINJUVI (tafasitamab) constitue également une option thérapeutique chez les patients non éligibles à l'autogreffe.
- chez les patients non éligibles à un traitement par CAR-T, il est recommandé soit d'inclure les patients dans une étude clinique, soit de les traiter par un traitement de deuxième intention (principalement des chimiothérapies), soit de leur apporter des soins palliatifs (radiothérapie, soins de support).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Chez les patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB, et LF3B non éligibles à une autogreffe de CSH :

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
Anticorps monoclonal anti-CD19				
MINJUVI (tafasitamab) INCYTE BIOSCIENCES France	MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).	30/03/2022 (inscription)	Avis conditionnel favorable au remboursement en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B uniquement : - en 2^e ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), - et en 3^e ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCART. Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3^e ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCART. La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de MINJUVI (tafasitamab) notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.	ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle
CART-cells				
YESCART (axicabtagene ciloleucel) GILEAD SCIENCES	YESCART est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de	15/02/2023 (Extension d'indication)	IMPORTANT	ASMR III dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de

haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires

haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimioimmunothérapie, ou qui y sont réfractaires

- MINJUVI (tafasitamab) dispose d'un accès précoce depuis le 27 janvier 2022⁸ et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement dans l'indication en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, **en 2^e ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH.**
- YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu :

Un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce pré-AMM le 13/07/2022⁹ dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), 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 » ;

Une AMM le 14/10/2022 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires ».

Un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce le 16/02/2023¹⁰ dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

La CT a octroyé dans son avis du 15/02/2023¹¹ **un SMR important et une ASMR III à YESCARTA** dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

A noter que YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) qui a obtenu une AMM le 14/10/22 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude TRANSFORM de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) (date de début d'inclusion : 26/07/2018) compte tenu d'un développement concomitant.

- un protocole de chimiothérapie de rattrapage à adapter à la situation et au profil du patient (R DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16) chez les patients non candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure lorsqu'il est envisagé.

⁸ [Décision du 27 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA](#)

⁹ [Décision du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA](#)

¹⁰ [Décision du 16 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCARTA](#)

¹¹ [Décision du 15 février 2023 de la commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé de la spécialité YESCARTA](#)

POLIVY (polatuzumab) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSH, mais son service médical a été jugé insuffisant par la CT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale¹². Il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

Chez les patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3 B (LF3B) éligibles à une autogreffe de CSH :

L'autogreffe des CSH précédée d'une chimiothérapie haute dose est proposée **aux patients éligibles** [ayant 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)] et ayant répondu à la chimiothérapie de rattrapage.

A noter que seul BREYANZI a une AMM chez les patients atteints de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et ceux atteints de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il subsiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) chez les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de **grade 3B (LF3B) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH** et chez les patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B **non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH**, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne repose sur les données suivantes transmises par le laboratoire :

1) Données précédemment évaluées par la commission lors de l'avis du 31/08/2022 :

- **l'étude TRANSFORM** : étude pivot de phase III multicentrique (TRANSFORM), randomisée en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI par rapport au traitement standard de 2^e ligne (chimiothérapie de « rattrapage » à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une autogreffe de CSH) chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont les données ont été mises à jour au 13/05/2022.

2) Nouvelles données fournies chez des patients atteints de LNH à cellules B agressifs, réfractaires ou en rechute suivant un traitement de première ligne et inéligibles à une autogreffe de CSH :

¹² [Décision du 07 décembre 2022 de la commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé de la spécialité POLIVY](#)

- **l'étude TRANSCEND PILOT** : étude de phase II, multicentrique, en ouvert, monobras, conduite chez 93 patients (dont 61 ayant reçu le traitement) et dont l'objectif était d'évaluer l'activité antitumorale, la pharmacocinétique et la tolérance du liso-cel chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **l'étude TRANSCEND WORLD** : étude de phase II multicentrique, en ouvert, monobras, conduite chez 32 patients (27 ayant reçu le traitement) et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de liso-cel.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (Etude Pivot TRANSFORM avis du 31 août 2022)

Les données cliniques transmises par le laboratoire reposent sur une analyse actualisée à 17,5 mois de l'étude TRANSFORM (*cut-off* au 12 mai 2022) déjà soumise à la Commission lors de la demande d'accès précoce pré-AMM (avis de BREYANZI du 08 septembre 2022)¹³.

Il s'agissait d'une étude clinique de phase III, randomisée en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI (lisocabtegene maraleucel) par rapport au traitement standard de deuxième ligne (chimiothérapie de rattrapage +/- ASCH) chez des patients adultes atteints de LNH agressifs à cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et **éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**.

Dans cette étude **seul 1 patient atteint de lymphome folliculaire de grade 3B a été inclus**. Ce patient a obtenu une réponse complète au moment de la date de *cut-off* d'extraction des données. Compte tenu de cette population d'étude non représentative des patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3B (effectif extrêmement faible), les résultats de cette étude ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'accès précoce

3.2.2.1 Etude TRANSCEND-PILOT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'activité antitumorale, la pharmacocinétique et la tolérance du liso-cel chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien à cellules B, réfractaires ou ayant rechuté après une chimiothérapie et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient :

- Patients âgés ≥ 18 ans
- Patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif à cellules B récidivant ou réfractaire avec la confirmation histologique suivante à la rechute : lymphome diffus à grandes

¹³ [BREYANZI Commission de Transparence \(avis du 08/09/2022\)](#)

cellules B (LDGCB), non spécifié (*Not otherwise specified* NOS ; de novo ou transformé), lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6 avec histologie DLBCL (lymphome double/triple hit [DHL/THL]), et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) selon la classification 2016 de l'OMS.

- **Patients dont le traitement antérieur comprend une seule ligne d'immuno-chimiothérapie** incluant une anthracycline et un anticorps anti-CD20.
- **Patients inéligibles à une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** (compte tenu de leur âge, état générale et/ou comorbidités) tout en ayant une fonction organique adéquate pour un traitement par CAR-T¹⁴.
- Score ECOG ≤ 2

Les principaux critères d'exclusion des patients étaient :

- Patients présentant une tumeur maligne primaire du système nerveux central (SNC)
- Antécédents d'une autre tumeur maligne primaire qui n'est pas en rémission depuis au moins 2 ans.
- Traitement antérieur par une thérapie ciblant le CD19

La durée de l'étude a été de 4 ans et 5 mois avec un suivi de 24 mois post-injection de CART-cells. L'étude a débuté le 26/07/2018 (1^{er} patient inclus) et le recueil du critère d'évaluation principal pour tous les patients a eu lieu le 24/09/2021.

Traitements reçus

Les patients inclus dans l'étude ont reçu le traitement de l'étude à savoir une perfusion unique de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) à la dose de 100×10^6 cellules (50×10^6 cellules T CAR CD8+ et 50×10^6 cellules T CAR CD4+) entre 2 et 7 jours suivant une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement (par cyclophosphamide et fludarabine d'une durée de 3 jours).

Population de l'étude

Au total, parmi 93 patients screenés, 74 ont reçu une leucaphérèse et parmi eux, 61 ont reçu la perfusion de liso-cel conforme. La médiane de l'âge chez les 61 patients traités était de 74 ans, avec approximativement 43% des patients âgés de plus de 75 ans. Chez ces 61 sujets, 41 remplissaient 1 critère de non-éligibilité à la transplantation, 17 remplissaient 2 critères, et 3 patients en remplissaient 3.

Il est à noter qu'un seul patient atteint de lymphome LF3B a été inclus et aucun patient atteint de lymphome médiastinal.

Le score ECOG avant la chimiothérapie de lymphodéplétion était de 0 pour 29,5% des patients, de 1 pour 44,3% et de 2 pour 26,2% d'entre eux. Les patients étaient atteints majoritairement de LDGCB (54%), suivi par les LBHG (30%), les lymphomes folliculaires transformés (15%) et les LF3B (2%). Par ailleurs, le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'administration de liso-cel était de 13,6 mois. Tous les patients avaient reçu un traitement de première ligne par anthracycline et anticorps anti-CD20. La maladie était réfractaire pour 54,1% des patients et en rechute pour 45,9% (rechutes précoces ≤ 12 mois (21%) ou plus tardives > 12 mois (25%)).

¹⁴ A noter que pour être inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques les patients devaient répondre à au moins un des critères suivants : âge ≥ 70 ans, score ECOG = 2, fonction pulmonaire altérée définie par une capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone [DLCO] ≤ 60 % ajustée en fonction de la concentration d'hémoglobine spécifique au sexe, fonction cardiaque altérée : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % par échocardiographie ou scanner MUGA réalisé dans les 4 semaines précédant la détermination de l'éligibilité, clairance de la créatinine calculée (CICr) (Cockcroft et Gault) < 60 ml/min et/ou aspartate aminotransférase (AST)/alanine aminotransférase (ALT) $> 2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN).

Résultats

Les résultats présentés ci-dessous sont issus de l'analyse principale (date d'extraction des données au 24/09/2021).

– Critère de jugement principal

Le taux de réponse globale (TRG)¹⁵ selon les critères de Lugano 2014, sur la base de l'évaluation d'un Comité d'évaluation indépendant (CRI), a été de 80,3% [IC95% [68,2% ; 89,4%] dont 33 réponses complètes et 16 réponses partielles.

– Critères de jugement secondaires à titre informatif

Le taux de survie globale était de 79,9% [IC95% : 67,3 – 88,1] à 6 mois, de 70 % [IC95% : 56,1 – 80,3] à 12 mois pour diminuer à 61,1% [IC 95% : 45,4 -73,5] à 18 mois.

3.2.2.2 Etude TRANSCEND-WORLD (cohort 2)

Objectif et schéma de l'étude

L'étude TRANSCEND-WORLD est une étude de phase II monobras, incluant 7 cohortes. L'objectif de la cohorte 2 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du liso-cel chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B, réfractaires ou ayant rechuté après une chimiothérapie et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient :

- patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B NOS [*Not Otherwise Specified*] (de novo ou transformé d'un lymphome folliculaire), de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B [classification OMS 2016] non éligibles à la transplantation
- patients en échec de première ligne incluant une anthracycline et du rituximab (ou un autre anti-corps ciblant le CD20).
- pour les patients ayant une maladie transformée, le sujet devait avoir reçu au moins une ligne de traitement systémique pour cette maladie transformée. Les différentes lignes de traitement n'incluaient pas celles reçues pendant la forme indolente de la maladie.

L'étude a débuté le 05/06/2018 (1^{er} patient inclus).

Traitements reçus

Les patients inclus dans l'étude ont reçu le traitement de l'étude à savoir une perfusion unique de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) à la dose de 100×10^6 cellules (50×10^6 cellules T CAR CD8+ et 50×10^6 cellules T CAR CD4+) entre 2 et 7 jours suivant une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement (par cyclophosphamide et fludarabine d'une durée de 3 jours).

Population de l'étude

Trente-deux sujets ont reçu un leucaphérèse et parmi eux 27 patients ont été traités par liso-cel. Sur ces 27 sujets, 16 remplissaient 1 critère de non-éligibilité à l'autogreffe, 10 remplissaient 2 critères et

¹⁵ TRG enregistrée depuis le traitement par BREYANZI jusqu'à la progression de la maladie, la fin de l'étude, le début d'un autre traitement anticancéreux ou le retraitement par BREYANZI

un, 3 critères. Le critère le plus fréquent était l'âge ≥ 70 ans (24 [88,8 %] sujets), suivi de l'ECOG = 2 (9 [33,3 %] sujets) et de la clairance de la créatine < 60 ml/min (3 [11,1 %] sujets).

Le tableau 3 ci-dessous décrit les caractéristiques des patients de l'étude TRANSCEND-WORLD.

Il est à noter qu'un seul patient atteint de lymphome LF3B a été inclus et aucun patient atteint de lymphome médiastinal. Dans la population traitée par liso-cel (n=27), les patients avaient un âge médian de 74 ans avec 48% des patients âgés de plus de 75 ans. Le score ECOG avant la chimiothérapie de lymphodéplétion était de 0 pour 11% des patients, de 1 pour 70% et de 2 pour 19% des patients.

Les patients étaient majoritairement atteints de LDGCB (66,7%), suivi par les LBHG (29,6%), et les LF3B (3,7%, n=1 patient). Par ailleurs, le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'administration de liso-cel était de 12,6 mois.

Tous les patients ont reçu un traitement de première ligne par anthracycline et anticorps anti-CD20. La maladie était réfractaire pour 44,4% des patients et en rechute pour 55,6% (avec des rechutes précoces ≤ 12 mois [29,6%] ou plus tardives >12 mois [25,9%]).

Résultats

La date de l'extraction de la base pour l'analyse finale était le 02/03/2022.

– Critère de jugement principal

Le taux de réponse globale était de 63,0 % (IC95% [42,4 ; 80,6]) dont 13 patients (48,1%) avec une réponse complète et 4 (14,8%) avec une réponse partielle.

– Critères de jugement secondaires à titre informatif

Le taux de survie globale était de 66,7% à 6 mois et de 54,2 % à 12 mois.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, EQ-5D-5L.

Néanmoins, le taux de remplissage limité des questionnaires de l'étude TRANSFORM n'a pas permis de comparer les deux groupes de l'étude. Compte tenu, du schéma non comparatif des études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD, les résultats sont purement descriptifs.

Ainsi, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

Le tableau 2 ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients dans le groupe des patients traités par liso-cel dans les trois études détaillées ci-dessus (à savoir les études TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) était de plus de 95% dans les trois études et pour les EIG allait de 30% à 48% en fonction de l'étude.

Tableau 2. Tolérance générale (population de tolérance) – Etude TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND WORLD [TRANSFORM extraction de base 13/05/2023, TRANSCEND-WORLD (extraction de base du 02/03/2022) ; TRANSCEND-PILOT (extraction de base du 24/09/2021)]

Variables	TRANSFORM Population traitée par liso-cel (n=92)	TRANSCEND-PILOT Population traitée par liso-cel (n=61)	TRANSCEND WORLD Population traitée par liso- cel (n=27)
au moins 1 EI, n (%)	92 (100)	59 (96,7)	26 (96,3)
au moins 1 EI de grade 3-4, n (%)	85 (92,4)	46 (75,4)	24 (88,9)
au moins 1 EI de grade 5, n (%)		2 (3,3)	1 (3,7)
au moins 1 EIG, n (%)	44 (47,8)	20 (32,8)	8 (29,6)

Abbréviation : EI = Événement indésirable, EIG = Événement indésirable grave, SRC = Syndrome de relargage des cyto-
kines.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Le nombre de décès par étude était de 66 dans l’étude TRANSFORM (28 dans le groupe liso-cel, 9 dans le groupe traitement standard et 29 dans le groupe traitement standard ayant effectué le cross-over), 42 dans l’étude TRANSCEND-PILOT, et 12 dans l’étude TRANSCEND-WORLD.

La cause principale de décès était liée à la progression de la maladie dans toutes les études et étaient de 19%, 23% et 34 % respectivement pour les études TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT, TRANSCEND-WORLD.

Événements indésirables d’intérêt particulier (EIIP)

Les types d’EIIP les plus souvent rapportés étaient les mêmes selon les études à savoir le syndrome de relargage cytokinique, les toxicités neurologiques identifiées par l’investigateur, et les cytopénies prolongées.

Pour l’étude TRANSFORM, les EIIP étaient plus fréquents chez les patients ayant reçu du liso-cel (90,2% ; n=83) par rapport à ceux ayant reçu le traitement standard (75,8% ; n=69).

Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Le SRC était un des EI les plus fréquents dans les trois études chez les patients traités par liso-cel. Dans le groupe standard de l’étude TRANSFORM aucun patient n’a présenté de SRC.

Le tableau 3 ci-dessous détaille la proportion de patients ayant présenté un syndrome de relargage cytokinique pour chacune des études ainsi que les EI associés les plus fréquemment rapportés. Les SRC rapportés étaient majoritairement de grade 1-2. Aucun SRC de grade 5 n’a été rapporté.

Le délai médian de survenue des SRC suivant l’administration de liso-cel allait de 3 à 5 jours selon les études.

Tableau 3. Syndrome de relargage cytokinique (population traitée par liso-cel) [TRANSFORM 13/05/2023, TRANSCEND-WORLD (extraction de base du 02/03/2022) ; TRANSCEND-PILOT (extraction de base du 24/09/2021)]

	TRANSFORM	TRANSCEND-PILOT (n=61)	TRANSCEND-WORLD (n=27)
	liso-cel (n=92) n (%)		
Survenue d'un SRC	45 (48,9)	23 (37,7)	13 (48,1)

Grade du SRC				Evènements
Grade 1-2	44 (47,8)	22 (36,1)	13 (48,1)	
Grade 3-4	1 (1)	1 (1,6)	0 (0)	
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
El associés les plus fréquents				
Fièvre	44 (47,8)	21 (34)	13 (48,1)	
Hypotension	9 (9,8)	10 (16)	3 (11,1)	

Evènements neurologiques

Les toxicités neurologiques décrites ont été identifiées par l'investigateur et définies comme les neurotoxicités issues des classes de système d'organes SOC Affections du système nerveux/Affections psychiatriques.

Pour l'étude TRANSFORM les toxicités neurologiques ont été rapportées chez 64,1% (n=59) des patients dans le groupe liso-cel et chez 62,6% (n=57) des patients dans le groupe traitement standard. Les événements étaient de grades 3-4 chez 13,0% (n=12) des patients dans le groupe liso-cel et 9% (n=8) des patients dans le groupe standard. Un événement grave est apparu chez 5,4% (n=5) des patients dans le groupe liso-cel et 5,5% (n=5) dans le groupe de traitement standard. Aucune toxicité neurologique identifiée par l'investigateur de grade 5 n'a été rapportée.

Pour l'étude TRANSCEND-PILOT, les toxicités neurologiques sont survenues en cours de traitement chez 54,1% (n=33) des patients dans la SOC affections du système nerveux et 36,1% (n=22) des patients dans la SOC affections psychiatriques. Les événements étaient de grades ≥ 3 chez 6,6% (n=4) et 4,9% (n=3) des patients, respectivement, et graves chez 1,6% (n=1) et 4,9% (n=3) des patients, respectivement.

Pour l'étude TRANSCEND WORLD, les toxicités neurologiques étaient rapportées chez 14,8% (n=4) des patients en cours de traitement dont 3 (11,1%) ayant présenté une neurotoxicité de grade 1 et 1 (3,7%) une neurotoxicité de grade 3. Aucune toxicité neurologique identifiée par l'investigateur de grade 4 ou 5 n'a été rapportée.

Cytopénies prolongées

Pour l'étude TRANSFORM, les cytopénies prolongées étaient définies comme les cytopénies de grades ≥ 3 évaluées au 35^e jour après l'administration de liso-cel ou de l'initiation du traitement standard. La proportion de patients ayant présenté des cytopénies prolongées était de 43,5% (n=40) dans le groupe liso-cel contre 3,3% (n=3) dans le groupe traitement standard.

Pour les études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND WORLD, les cytopénies prolongées de grade ≥ 3 identifiées au 29^e jour post-administration de liso-cel ont été rapportées chez respectivement 29,5% (n=18) et 18,5% (n=5) des patients.

Les cytopénies étaient toutes de grade 3-4 quelle que soit l'étude et aucune de grade 5 n'a été identifiée dans aucune des 3 études.

Infections sévères

Dans l'étude TRANSFORM, la proportion de patients ayant présenté des infections sévères (grades ≥ 3) était de 15,2% (n=14) dans le groupe liso-cel versus 20,9% (n=19) dans le groupe traitement standard. Pour les études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD, les infections sévères (grades ≥ 3) en cours de traitement étaient rapportées respectivement chez 6,6% (n=4) et 11,1% (n=3) des patients. Les patients inclus dans l'étude TRANSCEND-PILOT ont présenté des infections bactériennes pour 2 d'entre eux et les deux autres des infections virales à COVID-19. Les 3 infections rapportées de l'étude TRANSWORLD étaient des infections bactériennes.

Aucune infection de grade 5 n'a été rapportée pour l'étude TRANSCEND-WORLD alors que les infections virales à COVID-19 rapportées dans l'étude TRANSCEND-PILOT étaient de grades 5.

Enfin, dans l'étude TRANSFORM, deux EIIP d'évolution fatale ont été rapportés : un dans le groupe traitement standard et un dans le groupe liso-cel. Un patient dans le groupe traitement standard est décédé suite à une septicémie rapportée comme non reliée au traitement et un patient du groupe liso-cel est décédé suite à un syndrome myélodysplasique.

D'après les PBRER (rapports périodiques de pharmacovigilance), couvrant la période de référence du 05/02/2022 au 04/02/2023 :

Au cours de la période concernée par ces PBRER (du 05/02/2022 au 04/02/23), un nouveau signal d'œdème cérébral dans la population pédiatrique atteinte de leucémie aiguë lymphoblastique a été identifié. Aucun lien de causalité n'a été établi avec le produit. Le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé acceptable dans les indications approuvées (données jugées confidentielles par le laboratoire).

Le résumé des risques du PGR européen de liso-cel (version 2.4 du 28/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Risques importants, informations manquantes et mesures additionnelles de réduction des risques

Risques importants identifiés	Syndrome de relargage des cytokines
	Toxicité neurologique
	Infections
	Hypogammaglobulinémie
	Syndrome d'activation des macrophages / lymphohistiocytose hémophagocytaire
	Syndrome de lyse tumorale
	Cytopénie, incluant l'insuffisance médullaire
Risques importants potentiels	Affections auto-immunes
	Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte
	Tumeurs secondaires / oncogenèse insertionnelle
	Œdème cérébral
	Génération de lentivirus compétents pour la réplication
	Immunogénicité
	Transmission d'agents infectieux
	Réduction de la viabilité de BREYANZI® en raison d'une manipulation inappropriée du produit
Informations manquantes	Impact sur la grossesse et l'allaitement
	Tolérance à long terme
	Tolérance chez les patients âgés < 18 ans
	Tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans

3.4 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
JCAR017-BCM-005	Non interventionnelle, post-autorisation, basée sur les données de registres (suivi et sévérité des effets indésirables)	2043
GC-LTFU-001	Suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité des patients exposés aux lymphocytes T génétiquement modifiés.	2039

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) repose sur :

Chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe

- Deux études non comparatives dont les résultats ont montré respectivement un taux de réponse globale de 80,3% (IC95% [68,2% ; 89,4%]) dans l'étude TRANSCEND PILOT conduite chez 61 patients ayant reçu le traitement et un taux de réponse globale de 63,0% (IC95% [42,4 ; 80,6]) dans l'étude TRANSCEND-WORLD conduite chez 27 patients ayant reçu le traitement.

Chez les patients atteints de LF3B et éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe

- Des nouvelles données de suivi de l'étude randomisée, ouverte, TRANSFORM déjà évaluées par la commission de la transparence, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) par rapport au traitement standard de 2^e ligne chez des patients adultes atteints de LNH agressifs, réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de 1^{ère} ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ayant montrée la supériorité de BREYANZI par rapport au bras standard (chimiothérapie de rattrapage +/- ASCH) en termes de survie sans événement (SSE) critère principal de jugement, taux de réponse complète et survie sans progression.

La portée de ces résultats est limitée par :

- le caractère non comparatif et purement descriptif des études réalisées chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe (TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD) conduisant à une incertitude importante sur les résultats d'efficacité observés et un faible niveau de preuve.
- pour l'indication chez les patients LF3B éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe, l'inclusion d'un patient unique dans l'étude randomisée de phase III TRANSFORM.
- l'absence d'inclusion de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) l'inclusion d'un patient LF3B dans les deux études non comparatives. L'inclusion d'un patient LF3B et de 10% de patients atteints de LMPGCB dans l'étude randomisée de phase III TRANSFORM.
- l'absence de bénéfice démontré en terme de survie globale par rapport au bras standard dans l'étude comparative de phase III TRANSFORM
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie,

- la possibilité dans l'étude TRANSFORM (étude randomisée de phase III) du crossover du groupe standard (chimiothérapie de rattrapage + autogreffe) vers le groupe expérimental (BREYANZI) qui rend plus difficile l'interprétation des résultats
- un profil de tolérance principalement marquée par des neurotoxicités et des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et en ligne avec le profil de tolérance connu de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication suivante : « BREYANZI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochemiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. »

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le nombre de nouveaux cas de lymphome diffus à grandes cellules B a été estimé en France en 2018 à plus de 5 000 nouveaux cas. La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois et 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.

5.2 Absence de traitement approprié

➔ **Chez les patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB), lymphome médiastinal primitif à grande cellules B (LMPGCB) et les lymphomes folliculaires de grade 3 B (LF3B), non éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie :**

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), ayant obtenu un avis favorable au remboursement le 15/02/2023 et étant disponible via une procédure d'accès précoce post-AMM, n'est pas considéré comme un traitement approprié dans la mesure où son accessibilité est restreinte compte tenu de la disponibilité limitée des slots de productions.

MINJUVI (tafasitamab) dispose d'un accès précoce depuis le 27 janvier 2022 et la CT a rendu un avis conditionnel favorable au remboursement dans l'indication en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en 2ème ligne de traitement, non-éligibles à une ACSH. Néanmoins, les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II L-MIND sont différents des patients concernés par l'indication de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans la mesure où la majorité (75%) était en rechute tardive (après 12 mois) et la moitié a reçu au moins 2 lignes de traitements antérieurs.

Enfin, considérant l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM, en 2ème ligne, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome haut grade à cellules B (LHGCB) non éligibles à l'autogreffe de CSH, ils ne sont pas considérés comme un traitement approprié.

➔ **Chez les patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3 B (LF3B) éligibles à une autogreffe de CSH, en échec (réfractaires ou en rechute) dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie :**

Il n'existe pas de traitements appropriés chez ces patients dans l'indication considérée 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 en cas de réponse d'une intensification + autogreffe de CSH, en termes de survie sans événement (et de taux de réponse complète et survie sans progression), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert.

A noter que seul BREYANZI a une AMM chez les patients atteints de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et ceux atteints de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée est susceptible d'être innovant compte tenu :

- des données actualisées de l'étude TRANSFORM qui ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères de l'éligibilité à l'accès précoce chez les patients éligibles à l'autogreffe avec une démonstration de la supériorité de BREYANZI par rapport au bras standard (chimiothérapie de rattrapage +/- autogreffe) en terme de survie sans événement.
- des résultats de deux études non comparatives (TRANSCEND PILOT et WORLD), menée chez respectivement 61 et 27 patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe qui montre que respectivement 80,3% (IC95% [68,2 ; 89,4]) et 63,0% (IC95% [42,4 ; 80,6]) des patients ayant reçu BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) ont obtenu une réponse globale.
- du profil de tolérance principalement d'ordre hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) et marqué par des neurotoxicités (de 15 à 64%) et des syndromes de relargage des cytokines principalement (de 38 à 49%).

Et malgré :

- le caractère non comparatif et purement descriptif des études réalisées chez les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe (TRANSCEND PILOT et TRANSCEND-WORLD) conduisant à une incertitude sur les résultats d'efficacité observés mais considérant l'absence de consensus concernant l'appréciation de l'éligibilité ou non à l'autogreffe qui est laissée à la décision du médecin,
- l'absence de bénéfice démontré en terme de survie globale dans l'étude comparative de phase III TRANSFORM mais considérant le pourcentage non négligeable de patient du bras standard ayant reçu un CAR-T en 3^e ligne après progression ou réponse insuffisante

- le faible effectif de patients atteints du sous-type LF3B (1 patient dans chacune des 3 études) compte tenu du fait que cette forme rare est traitée de la même façon que les autres lymphomes diffus à grandes cellules B.
- l'impossibilité de déterminer spécifiquement l'apport et la place du traitement par BREYANZI dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'autogreffe de cellules souches chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, qui ont reçu effectivement l'autogreffe
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le périmètre de l'indication AMM suivant :

« Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH et des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB ou LF3B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de 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.

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