

ACCES PRECOCE
RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE N°1
BREYANZI® 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL
Dispersion pour perfusion (lisocabtagene maraleucel)

PERIODE DU 08-Septembre-2022 AU 08-Mai-2023

I. Introduction

Le 08 septembre 2022, le Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé à la spécialité BREYANZI® 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion (lisocabtagene maraleucel, abréviation liso-cel), une autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM 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 (LHGB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

En date du 28 avril 2023, la Commission Européenne a approuvé l'extension d'indication de la spécialité BREYANZI® dans 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) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne ».

II. Données recueillies

Les données recueillies et décrites dans le présent résumé du rapport de synthèse d'AAP de BREYANZI® sont extraites du registre DESCAR-T du LYSARC sur la période du 08 septembre 2022 au 01 mars 2023 (date de gel de base du registre DESCAR-T).

Comme convenu avec la HAS et afin de renseigner sur la dynamique d'inclusion, les données issues de DESCAR-T sont complétées par une synthèse des données démographiques issues des fiches de demandes d'accès au traitement (DAT) du PUT-RD, complétées par les médecins sur la période du 02 mars 2023 au 08 mai 2023. Ces données complémentaires sont présentées à titre purement descriptif et informatif dans le rapport de synthèse d'AAP mais pas dans le présent résumé du rapport de synthèse d'AAP.

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au 01 mars 2023 (date de l'exportation des données du registre DESCAR-T), la population d'analyse comptait 10 patients. Aucune demande d'accès au traitement n'a été refusée par BMS. Parmi ces 10 patients, 2 ont été exposés au traitement BREYANZI® et 8 constituaient la population des patients en

attente d'exposition. Parmi ces 8 patients, 2 patients avaient une commande de BREYANZI® mais n'étaient pas encore perfusés et 6 n'avaient pas encore de commande de BREYANZI®.

Caractéristiques générales des patients

L'âge médian était de 49,5 ans pour les patients exposés à BREYANZI® (n=2) et de 66 ans pour les patients de la population d'analyse (n=10). Parmi les 10 patients de la population d'analyse, 7 (70%) étaient des hommes et 6 (60%) étaient âgés de plus de 65 ans, contre 39 % dans l'essai TRANSFORM. Le poids des patients de la population d'analyse était de 51 à 89 kg avec un poids médian de 82,5 kg.

Caractéristiques de la maladie

La plupart des patients de la population d'analyse avait un stade ECOG entre 0 et 1 (85,7%). La LDH (lactate déshydrogénase) était supérieure à la normale chez 42,9% des patients et le stade d'Ann Arbor était de III-IV chez 85,7 % des patients.

Tous les patients dont les données étaient complètes avaient rechuté dans l'année suivant la fin de leur chimiothérapie de première ligne et aucun d'entre eux n'avait reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).

Dans la population des patients exposés, le diagnostic de la maladie rapporté au moment de l'indication de BREYANZI® était un LDGCB pour les deux patients.

Caractéristiques des prescripteurs

Au 1^{er} mars 2023, 7 centres spécialisés ont été formés et qualifiés pour administrer BREYANZI®. Au total, 5 centres ont participé à la collecte de données DESCAR-T, dont 1 avec des patients exposés à BREYANZI®. En effet, les deux patients exposés à BREYANZI® sont issus du même centre : le CHU de Montpellier.

Les CHU de Nantes et de Henri Mondor à Créteil n'ont pas participé à la collecte des données du registre DESCAR-T pendant la période du 08 septembre 2022 au 01 mars 2023.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 10 patients de la population d'analyse, BREYANZI® a été commandé pour 4 d'entre eux (40%). Le délai médian entre la commande de BREYANZI® et la réception était de 51,5 jours (Q1-Q3 : 47-56).

Parmi les 4 patients avec une commande de BREYANZI®, tous ont accompli une procédure de leucaphérèse qui a duré une journée. BREYANZI® a été administré à 2 des 4 patients, les 2 autres patients étant en attente d'administration. Aucun défaut de fabrication ni retard d'administration n'a été signalé.

Les délais médians entre :

- la RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) et la leucaphérèse était de 19,5 jours (min; max : 12; 27) ;
- la leucaphérèse et l'administration de BREYANZI® était de 49 jours (Q1-Q3 : 48-50).

Les 2 patients exposés ont reçu un traitement d'attente (*bridging therapy*) qui consistait en une chimiothérapie à base de platine associée à un anticorps monoclonal (anticorps anti-CD20). L'un des patients exposés à BREYANZI® avait une maladie évolutive après le traitement d'attente et l'autre avait une maladie stable.

La durée médiane du traitement d'attente (c'est-à-dire entre la date de début du premier traitement d'attente et la date de fin du dernier traitement d'attente) était de 7,5 jours (min; max : 0*; 15) (*Un des deux patients a débuté et arrêté le traitement d'attente le même jour).

Le délai médian entre la RCP et le début de la thérapie d'attente était de 26 jours (min; max : 18; 34).

Les 2 patients exposés ont subi une lymphodéplétion avant l'administration de BREYANZI® avec une combinaison de fludarabine et de cyclophosphamide. Au moment de la lymphodéplétion, les 2 patients exposés avaient une maladie volumineuse (>5cm) et étaient soit ECOG 0 soit 1. La plus grande masse médiane du lymphome était de 7,6 cm (min; max : 5; 10). Aucune hypogammaglobulinémie n'a été observée.

Le délai médian entre :

- la RCP et la lymphodéplétion était de 63 jours (min; max : 56; 70) ;
- le dernier médicament reçu avant la lymphodéplétion (c'est-à-dire le dernier jour du traitement d'attente) et la lymphodéplétion était de 28,5 jours (min; max : 20; 37).

II.3. Données d'efficacité

Parmi les 2 patients exposés, un seul patient était évaluable et a été inclus dans l'analyse de la réponse. Au mois 1, la présence de cellules CAR-T a été détectée dans le sang périphérique chez ce patient et une réponse complète à BREYANZI® a été observée.

Le délai d'obtention de la réponse chez ce patient était de 1,02 mois.

La durée de la réponse et la survie n'ont pas été analysées.

II.4. Données de qualité de vie

La qualité de vie est évaluée via le questionnaire EORTC-QLQ-C30.

Les 2 patients exposés avaient rempli le questionnaire de qualité de vie au moment de la lymphodéplétion. Un seul patient avait rempli le questionnaire de qualité de vie au mois 1.

Compte-tenu du nombre extrêmement limité de questionnaires complétés, aucune analyse n'a été réalisée.

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

II.5.1 Données issues du registre DESCAR-T

Au cours de la période couverte par le rapport statistique du registre DESCAR-T, sur la population de tolérance (n=2), 1 (50,0%) patient avait présenté des toxicités spécifiques aux thérapies CAR-T, dont un SRC et une toxicité neurologique. Par ailleurs, 1 (50,0%) patient avait présenté une toxicité hématologique persistante (neutropénie). Aucun décès n'a été rapporté.

II.5.2 Données issues de la base de pharmacovigilance Bristol Myers Squibb

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 8 septembre 2022 au 8 mai 2023), un cas a été reçu par Bristol Myers Squibb (initial) correspondant à 2 effets indésirables rapportés chez 1 patient exposé.

Parmi ces 2 effets indésirables reçus sur la période, tous étaient attendus et graves. Aucun cas d'évolution fatale ou ayant mis en jeu le pronostic vital n'a été rapporté. Aucun cas de

grossesse/allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été signalé. Aucune situation particulière n'a été rapportée.

Les PTs rapportés dans ce cas étaient le Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) (SOC : Affections du système nerveux) et le syndrome de relargage des cytokines (SOC : Affection du système immunitaire).

A noter qu'au cours de la période couverte par ce rapport, aucun patient n'a reçu de produit hors spécifications (*OOS - Out of specification*).

Le faible nombre de cas de pharmacovigilance signalés sur la période ne permet pas d'établir de conclusion sur le profil de sécurité connu de BREYANZI®.

III. Conclusion

Ce premier rapport de synthèse d'AAP du 08 septembre 2022 au 08 mai 2023 de BREYANZI® est basé sur les données du registre DESCAR-T du LYSARC recueillies pendant la période du 08 septembre 2022 (début de l'octroi de l'AAP) au 01 mars 2023 (date de l'exportation des données du registre DESCAR-T).

Au cours de cette période, 10 demandes d'accès au traitement ont été réalisées, aucune demande n'a été refusée par le laboratoire, les 10 patients ont été inclus selon les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

Parmi les 10 patients inclus, 2 ont été exposés au traitement BREYANZI®, 1 seul patient était évaluable à 1 mois et a obtenu une réponse complète.

Les données de pharmacovigilance portent à la fois sur les données du registre DESCAR-T du LYSARC pendant la période du 8 septembre 2022 au 1er mars 2023, et sur les données saisies dans la base de pharmacovigilance Bristol Myers Squibb au cours de la période concernée par ce rapport, du 8 septembre 2022 au 8 mai 2023.

Le faible nombre de cas de pharmacovigilance signalés sur la période ne permet pas d'établir de conclusion sur le profil de sécurité connu de BREYANZI®.

Concernant les données internationales de pharmacovigilance analysées via le PBRER n°1 et le PBRER n°2, un nouveau signal de sécurité a été identifié, clos et réfuté par Bristol Myers Squibb sur la période concernée par ce rapport, et il n'y a pas d'évolution du profil de sécurité de BREYANZI®.

En conclusion, les données DESCAR-T sont extraites moins de 5 mois après l'ouverture de l'accès précoce et environ 1 mois et demi après la perfusion du premier patient (le 17 janvier 2023). Par conséquent, les données recueillies et décrites sont pour l'instant limitées et avec un suivi court. Des analyses plus approfondies concernant l'efficacité, la tolérance et l'impact de BREYANZI® sur la qualité de vie sont nécessaires avec l'augmentation de la durée du suivi et la collecte de données supplémentaires mise en place via le registre DESCAR-T du LYSARC, et seront disponibles dans les rapports suivants.