

ACCES PRECOCE
RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE N°2
BREYANZI® 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1-70 × 10⁶ cellules/mL
Dispersion pour perfusion (lisocabtagene maraleucel)

PERIODE DU 09-Mai-2023 AU 06-Avril-2024

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) ».

Cette autorisation a été renouvelée le 7 septembre 2023. De plus, une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée le 7 septembre 2023 dans le « *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* ».

Ces deux indications d'accès précoce couvrent la totalité de l'indication de BREYANZI® qui a été approuvée par la Commission Européenne le 28 avril 2023 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 présentées dans ce rapport proviennent du registre DESCAR-T du LYSARC et couvrent la période du 16 février 2023 au 5 février 2024. De plus, des données descriptives issues des fiches de DAT du PUT-RD, complétées par les médecins sur la période du 06 février 2024 au 06 avril 2024 ont été ajoutées en tant que données complémentaires dans ce rapport.

Le rapport de synthèse de l'AAP (N°2) présente les données sur la période concernée et sur la période cumulée de l'accès précoce de BREYANZI® :

- Période concernée du 09 mai 2023 au 06 avril 2024 (soit dès la fin de la période couverte par le premier rapport)
- Période cumulée du 08 septembre 2022 au 06 avril 2024 (soit dès le début de l'AAP jusqu'à la fin de la période concernée)

Dans cette section seule la population incluse sur la période cumulée sera décrite, toutes les informations concernant la période concernée sont décrites dans le rapport DESCAR-T du LYSARC soumis concomitamment au rapport d'accès précoce n°2 de BREYANZI.

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

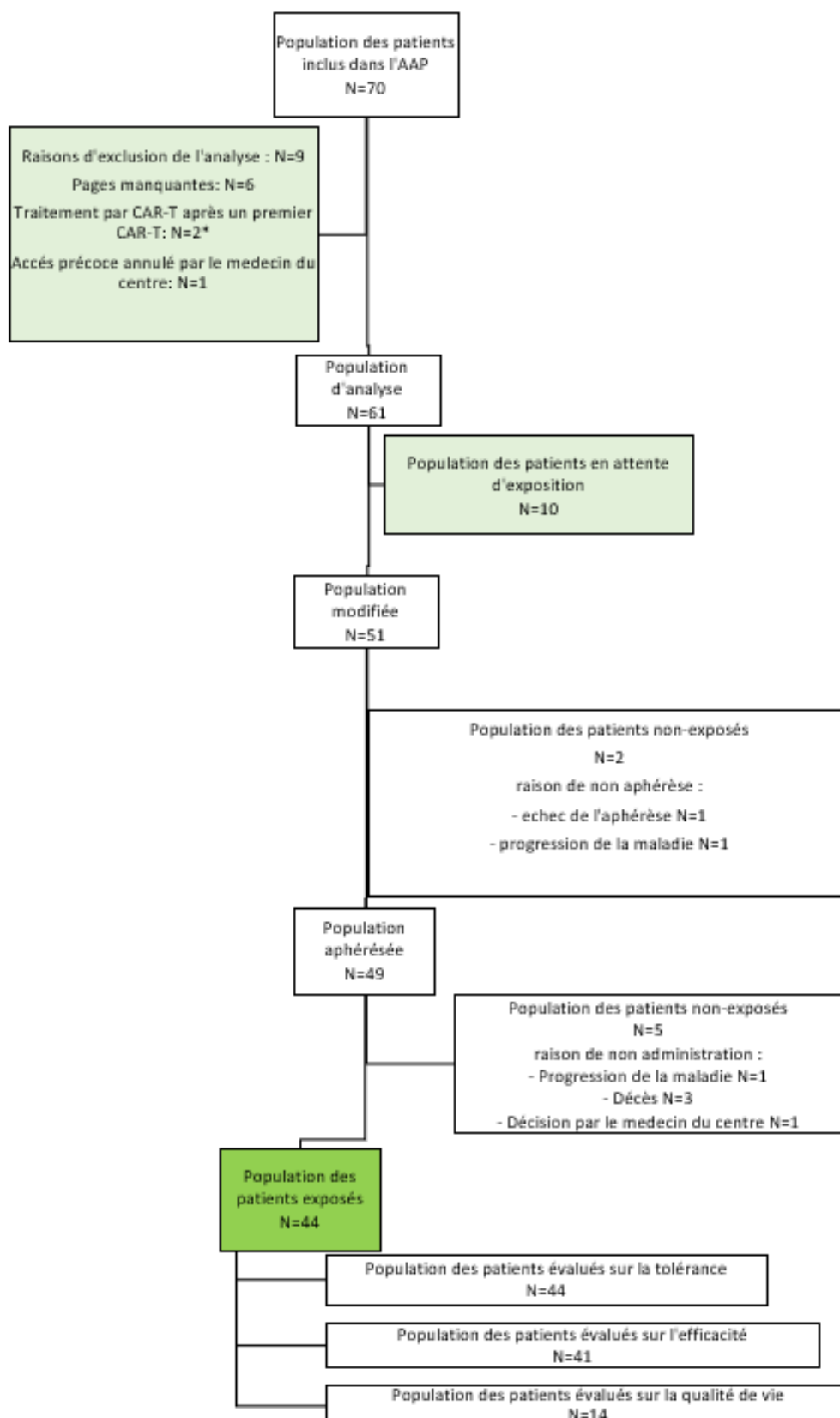
Au cours de la période cumulée du 08 septembre 2022 au 05 février 2024 (date de l'exportation des données du registre DESCAR-T), 70 patients ont fait l'objet d'une DAT. Aucune DAT n'a été refusée par Bristol Myers Squibb.

Dans la population des patients inclus dans Autorisation Accès Précoce (AAP), 9 patients ont été exclus de l'analyse, 6 patients en raison de pages manquantes dans les dossiers du registre DESCAR-T, 2 en raison d'une perfusion antérieure de CAR-T (1 patient avec 4 lignes de traitement antérieures et 1 CAR-T précédent, 1 patient avec 3 lignes de traitement antérieures et 2 CAR-T précédents), et 1 demande a été annulée sur décision du médecin. Actuellement 10 patients sont en attente d'exposition au traitement. Au total 49 patients ont été aphérésés.

La population décrite dans ce rapport correspond à l'ensemble des patients de la population modifiée (N=51). Parmi eux, 44 ont été exposés à BREYANZI® et 7 patients non-exposés au traitement : 2 pour

progression de la maladie, 1 pour échec de l'aphérèse, 3 pour décès et 1 patient en raison de la décision du médecin.

Figure 1: Disposition des patients (Période cumulée) Source : TFL-V2-10 Avril24-figure3.3-1



Caractéristiques générales des patients

Sur la période cumulée, l'âge médian était de 65 ans pour les patients exposés à BREYANZI® (n=44) et de 66 ans pour les patients de la population modifiée (n=51). Parmi les 51 patients de la population modifiée, 32 (62,7%) étaient des hommes et 28 (54,9%) étaient âgés de plus de 65 ans. Durant la période cumulée, le suivi médian depuis la confirmation de l'éligibilité était de 6,1 mois [IC 95% 4,4% ; 8,1%] et 3,5 mois [IC 95% 1,9% ; 6,1%] depuis la première perfusion de BREYANZI.

Caractéristiques de la maladie

Dans la période cumulée, parmi les patients de la population modifiée (N=51) la majorité des patients 74,5%, (n=38) étaient évalués à un stade ECOG entre 0 et 1. De plus, 58,8% des patients (n=30) présentaient un taux de LDH supérieur à la normale, et 78,4% (n=40) des patients présentaient une maladie classée au stade III-IV selon la classification d'Ann Arbor.

Parmi les patients dont l'état de la maladie était connu avant la RCP (n = 50), 35 (70,0 %) présentaient une maladie réfractaire et 15 (30,0 %) ont eu une rechute (données manquantes pour 1 patient). Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 1 (min ; max : 1 ; 2) (n=50), avec des informations manquantes pour 1 patient. Seuls deux patients dans la population exposée et un patient dans la population non exposée avaient reçu deux lignes de traitement antérieurs. Ces patients avaient reçu une ligne de traitement pour un lymphome indolent avant la transformation, répondant ainsi au critère d'une ligne de traitement antérieure pour le lymphome indolent transformé.

Au total, 92,2% des patients avaient reçu un traitement d'attente (thérapie de bridging) avant la perfusion de BREYANZI®. L'histologie prédominante rapportée était le LDGCB pour 64,7%(n=33) des patients. De plus, 56,9% (n=29) des patients présentaient au moins une comorbidité selon le score HCT-CI.

Caractéristiques des prescripteurs

A la date d'export de la base, 12 centres spécialisés ont été formés et qualifiés pour administrer BREYANZI®. Au total, 10 centres ont participé à la collecte des données DESCAR-T, dont 8 avec des patients exposés à BREYANZI®

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

A la date de l'export, 44 patients avaient été exposés à BREYANZI. Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de BREYANZI® était de 50 jours (Q1-Q3 : 47-56), et le délai médian entre la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la perfusion de BREYANZI® était de 68 jours (Q1-Q3 : 61-76). Parmi les 44 patients exposés à BREYANZI tous ont eu une lymphodéplétion avant l'administration de BREYANZI® et parmi les 44 patients exposés, 42 (95,5%) ont reçu un traitement d'attente.

II.3. Données d'efficacité

II.3.1 Réponse au traitement

Parmi les 44 patients exposés 41 patients avaient eu une visite de suivi à 1 mois *et correspondaient à la population des patients évalués sur l'efficacité (tableau 1)* :

- Le taux de réponse globale à 1 mois était de 87,8% (36 patients) ;
- Le taux de réponse complète à 1mois était de 61,0 % (25 patients) ;
- Le meilleur taux de réponse globale était de 92,7 % (38 patients) [IC 95 % 80,1 % ; 98,5 %] et le délai médian pour obtenir le meilleur taux de réponse globale était de 1,02 mois [Q1-Q3 : 0,9-1,2] ;
- Le meilleur taux de réponse complète était de 73,2 % (30 patients) [IC 95% 57,1% ; 85,3%] et le délai médian pour obtenir le meilleur taux de réponse complète était de 1,0 mois [Q1-Q3 : 0,9-1,2]

Tableau 1 : Réponse au traitement après la première administration de BREYANZI (période cumulée)

	Population des patients évalués sur l'efficacité**			
	N = 41			
	M1 N=41	M3 N=29	M6 N=17	1 an N=5
Taux de réponse globale (TRG)* IC à 95%	36 (87,8%) [73,8% ; 95,9%]	18 (62,1%) [42,3% ; 79,3%]	11 (64,7%) [38,3% ; 85,8%]	1 (20,0%) [0,5% ; 71,6%]
Taux de réponse complète (TRC) IC à 95%	25 (61,0%) [44,5% ; 75,8%]	16 (55,2%) [35,7% ; 73,6%]	10 (58,8%) [32,9% ; 81,6%]	1 (20,0%) [0,5% ; 71,6%]

* Définis par le taux de réponse complète et le taux de réponse partielle ** Population évaluable : Tous les patients traités par BREYANZI® avec au moins une visite de suivi pour l'efficacité ou qui sont décédés avant la première évaluation. IC : intervalle de confiance

II.3.2 Survie

Durant la période cumulée, le suivi médian depuis l'éligibilité était de 6,1 mois [IC 95% 4,4% ; 8,1%] et 3,5 mois [IC 95% 1,9% ; 6,1%] depuis la première perfusion de BREYANZI. Parmi la population des patients exposée (N = 44), la médiane de la survie globale n'a pas été atteinte tandis que la survie globale médiane dans la population des patients non exposés (N = 7) était de 2,9 mois. Durant cette période, 4 patients sont décédés représentant 9,1% de la population exposée et 57,1% de la population non exposée, tous pour progression de la maladie.

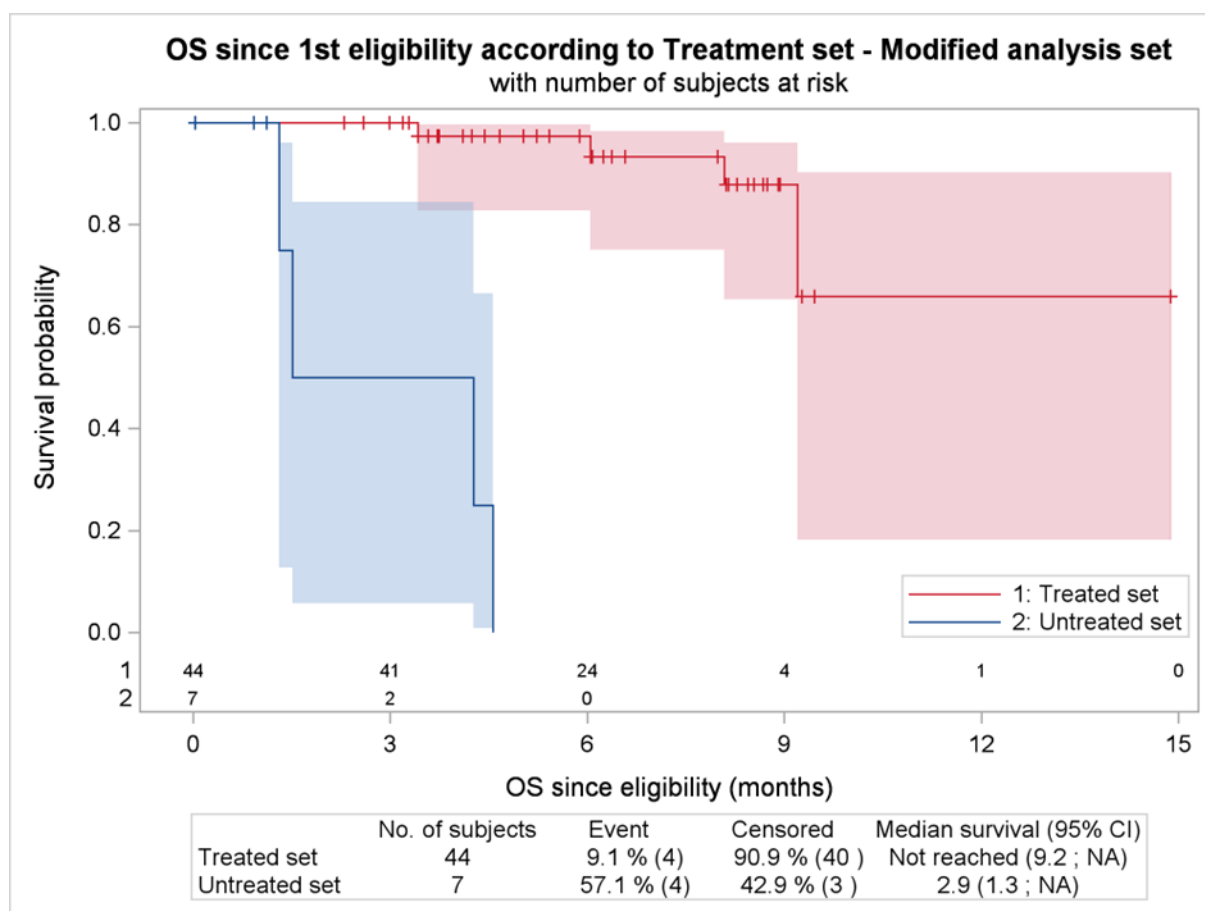


Figure 2: Survie Globale

II.4. Données de qualité de vie

Parmi les 44 patients ayant eu une lymphodéplétion, un questionnaire sur la qualité de vie a été remis à 38 patients lors de la lymphodéplétion, à 33 patients après 1 mois de suivi, à 24 patients après 3 mois de suivi et à 9 patients après 6 mois de suivi. Seuls 14 patients de l'ensemble des patients exposés (n=44) ont rapporté des données sur la qualité de vie.

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

II.5.1 Données issues du registre DESCAR-T

Au cours de la période concernée couverte par le rapport statistique du registre DESCAR-T, sur la population des patients évalués sur la tolérance (n=37), 20 (54,1%) patients ont présenté des toxicités spécifiques aux thérapies CAR-T. Parmi ces 20 patients, tous ont présenté un syndrome de relargage des cytokines, 2 ont présenté des neurotoxicités et aucun n'a présenté de syndrome d'activation des macrophages. Deux patients sont décédés : la cause de décès rapportée est la progression de la maladie.

Au cours de la période cumulée couverte par le rapport statistique du registre DESCAR-T, sur la population des patients évalués sur la tolérance (n=44), 23 (52,3%) patients ont présenté des toxicités spécifiques aux thérapies CAR-T. Parmi ces 23 patients, tous ont présenté un syndrome de relargage des cytokines, 3 ont présenté des neurotoxicités et aucun n'a présenté de syndrome d'activation des macrophages. Quatre patients sont décédés : la cause de décès rapportée est la progression de la maladie.

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

Sur la période concernée par ce rapport (du 9 mai 2023 au 06 avril 2024), aucun cas n'a été reçu par Bristol Myers Squibb.

Sur la période concernée par ce rapport, 1 patient a reçu le traitement en dehors des spécifications du produit (« OOS - Out of Specification ») : la pureté de la lignée de cellules T CD3+CD4+ se situait en dessous du seuil minimal de 89%.

Sur la période cumulée (du 08 septembre 2022 au 06 avril 2024), 1 cas a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 2 effets indésirables chez 1 patient exposé. Parmi ces 2 effets indésirables reçus sur la période, tous étaient graves et attendus. Aucun cas d'évolution fatale ou ayant mis en jeu le pronostic vital n'a été rapporté.

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 rapport présente les données des deux autorisations d'accès précoces accordées à BREYANZI®

- Post- AMM renouvelée le 07 Septembre 2023 dans le « *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)* ».
- Post -AMM octroyée le 07 Septembre 2023 dans le : « *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* ».

Les données présentées dans ce rapport proviennent du registre DESCAR-T du LYSARC et couvrent la période du 16 février 2023 au 5 février 2024. De plus, des données descriptives issues des fiches de DAT du PUT-RD, complétées par les médecins sur la période du 06 février 2024 au 06 avril 2024 ont été ajoutées en tant que données complémentaires dans ce rapport.

Sur la période cumulé 70 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées par Bristol Myers Squibb. Dans la population des patients inclus dans l'AAP, 9 patients ont été exclus de l'analyse, 6 patients en raison de pages manquantes dans les dossiers du registre DESCAR-T, 2 en raison d'une perfusion antérieure de CAR-T (1 patient avec 4 lignes de traitement antérieures et 1 CAR-T précédent, 1 patient avec 3 lignes de traitement antérieures et 2 CAR-T précédents), et 1 demande a été annulée sur décision du médecin. Actuellement 10 patients sont en attente d'exposition au traitement. La population décrite dans ce rapport correspond à l'ensemble des patients de la population modifiée (N=51). Parmi eux, 44 ont été exposés à BREYANZI® et 7 patients non-exposés au traitement : 2 pour progression de la maladie, 1 pour échec de l'aphérèse, 3 pour décès et 1 patient en raison de la décision du médecin.

Sur la période cumulée, l'âge médian était de 65 ans pour les patients exposés à BREYANZI® et de 66 ans pour les patients de la population modifiée. Parmi les 51 patients de la population modifiée, 28 (54,9%) étaient âgés de plus de 65 ans. Le suivi médian depuis la confirmation de l'éligibilité était de 6,1 mois [IC 95% 4,4% ; 8,1%] et 3,5 mois [IC 95% 1,9% ; 6,1%] depuis la première perfusion de BREYANZI. La distinction entre les patients éligibles et non éligibles à la greffe dans les données n'était pas possible dans le registre DESCAR-T (données non collectées). Les résultats d'efficacité dans cette population semblaient globalement comparables à ceux observés dans les études cliniques, avec un taux de réponse globale de 92,7% et un taux de réponse complète de 73,2%.

Les données de pharmacovigilance portent à la fois sur les données du registre DESCAR-T du LYSARC (sur la période concernée du 16 février 2023 au 5 février 2024 et sur la période cumulée du 8 septembre 2022 au 5 février 2024) et sur les données saisies dans la base de pharmacovigilance Bristol Myers Squibb au cours de la période concernée par ce rapport (sur la période concernée du 9 mai 2023 au 6 avril 2024 et sur la période cumulée, du 8 septembre 2022 au 6 avril 2024).

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°3 et le PBRER n°4, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié par Bristol Myers Squibb, et il n'y a pas d'évolution du profil de sécurité de BREYANZI®.

En conclusion, environ un an et demi après la mise à disposition de BREYANZI® en accès précoce et des données collectées dans le cadre du registre DESCAR-T et bien que, la distinction entre les patients éligibles et non éligibles à la greffe dans les données n'était pas possible dans le registre DESCAR-T, les caractéristiques des patients, les caractéristiques de la maladie, des prescripteurs, ainsi que l'utilisation et l'efficacité de BREYANZI® semblent être cohérentes avec les résultats rapportés dans les essais cliniques. Cependant, l'interprétation des données de survie restent immatures en raison de la faible durée de suivies. Les résultats concernant la qualité de vie n'ont pas été rapporté car non disponible. Plus de données en vie réelle sont nécessaires pour confirmer ces résultats.