

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

lisocabtagene maraleucel

**BREYANZI 1,1-70x10<sup>6</sup>  
cellules/mL / 1,1-70x10<sup>6</sup>  
cellules/mL,**

dispersion pour perfusion

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 décembre 2025

- Lymphome folliculaire
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est un traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut être précisée.</p> <p>En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) doivent avoir une espérance de vie et un état général compatible avec ces délais.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service</b>	<b>Pas de progrès dans la prise en charge.</b>

<b>médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, suggérant un taux de réponse globale de 97,0 % (IC<sub>95%</sub> [91,6 % ; 99,4 %]) dont 94,1 % (IC<sub>95%</sub> [87,5 % ; 97,8 %]) de réponse complète ;</li> <li>– de l'incertitude sur les estimations de l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe fournie, et de la faiblesse méthodologique des comparaisons indirectes réalisées, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative disponible était possible ;</li> <li>– du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et à moyen terme ;</li> <li>– des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme du fait du délai de suivi limité à près de 42 mois ;</li> </ul> <p>la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), 1,1-70 x 10<sup>6</sup> cellules/mL/1,1-70 x 10<sup>6</sup> cellules/mL dispersion pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents disponibles en 3e ligne et plus.</p>
<b>Population cible</b>	<p>La population cible est estimée au maximum à environ 880 patients par an.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– à être destinataire des résultats de l'analyse finale TRANSCEND-FL ;</li> <li>– la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à BREYANZI dans le traitement de 3<sup>e</sup> ligne chez les patients atteints de lymphome folliculaire, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T.</li> </ul> <p>La Commission réévaluera BREYANZI (lisocabtagene maraleucel sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.</p> <p>Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement ;</li> <li>– les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection ;</li> <li>– les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection ;</li> <li>– la persistance du CAR T ;</li> <li>– le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient ;</li> <li>– les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure ;</li> <li>– le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...).</li> </ul> <p>La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes &lt; 10 %.</p>

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

### **Recommandations particulières**

#### **→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

L'utilisation de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire), comme relayé par les associations de patients et d'usagers.


#### **→ Autres demandes**

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR T et aux risques encourus par le patient.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>8</b>
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
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>12</b>
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude TRANSCEND FL	13
3.2.2 Comparaisons indirectes	18
3.3 Profil de tolérance	22
3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (étude TRANSCEND-FL)	22
3.3.2 Données de tolérance issues des PBRER	23
3.3.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques	24
3.3.4 Données issues du RCP	24
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
<b>4. Discussion</b>	<b>27</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>29</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	29
5.3 Service Médical Rendu	29
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	30
5.5 Population cible	31
5.6 Demande de données	32
5.7 Autres recommandations de la Commission	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Décembre 2025

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> : « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique ».</p> <p><i>BREYANZI est également indiqué après au moins deux lignes de traitement systémique chez les 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) (cf. AMM initiale ci-dessous). Le remboursement dans cette indication n'a pas été sollicité par le laboratoire.</i></p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>lisocabtagene maraleucel (L01XL08)</p> <p><b>BREYANZI 1,1 à 70x10<sup>6</sup> cellules/mL / 1,1 à 70x10<sup>6</sup> cellules/mL, dispersion pour perfusion</b></p> <p>– 1 à 4 flacons de 4,6 ml de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+ (CIP : 34009 550 895 3 7)</p>
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 04/04/2022</p> <p>« 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. »</p> <p>Extension d'indication : 28/04/2023</p> <p>« 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 immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. »</p> <p><b>Extension d'indication : 12/03/2025</b></p> <p><b>« BREYANZI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. »</b></p> <p>Extension d'indication : 21/11/2025</p> <p>« Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). »</p> <p>Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 6.1)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament en réserve hospitalière (RH)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament de prescription réservée aux spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul> <p>– <b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament de thérapie innovante (MTI)</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>Breyanzi doit être administré dans un établissement de santé qualifié.</p> <p>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.</p> <p>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 [...].</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>Breyanzi est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).</p> <p>Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans un ou plusieurs flacon(s).</p> <p>La dose cible est de <math>100 \times 10^6</math> 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 <math>120 \times 10^6</math> lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose.</p> <p>[...]</p> <p><i>Prémédication</i></p> <p>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.</p> <p>Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité de Breyanzi (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Surveillance après perfusion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 2 semaines après la perfusion.</li> <li>– Il doit être demandé aux patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 2 semaines après la perfusion.</li> </ul> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) ciblant par son récepteur le CD19.
<b>Mécanisme d'action</b>	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).

	<p>Le CAR peut se fixer sur le CD19, une protéine qui se trouve à la surface des cellules cancéreuses. Lorsque BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) 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.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est en cours d'évaluation en Allemagne, Belgique, Espagne et Italie et au Pays-Bas dans l'indication évaluée. Il est également en cours d'évaluation au Royaume-Uni.</p> <p>Pour les Etats-Unis, une extension d'AMM a été octroyée le 15/05/2024 dans une indication superposable à celle validée par l'EMA « <i>Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received 2 or more prior lines of systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s)</i> »</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a déjà évalué BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication suivante « 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) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (avis du 20/09/2023<sup>1</sup>).</p> <p>A noter qu'un accès précoce avait également été initialement octroyé à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) » le 08 septembre 2022<sup>2</sup> et renouvelé une fois<sup>3</sup>. Un deuxième accès précoce avait été octroyé à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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 »<sup>4</sup>. Ces indications n'entrent plus actuellement dans le dispositif d'accès précoce depuis l'inscription au Journal Officiel.</p>

<sup>1</sup> HAS. Avis de Commission de la transparence du 20/09/2023 relatif à la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20349\\_BREYANZI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20349\\_EPI790.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20349_BREYANZI_PIC_INS_AvisDef_CT20349_EPI790.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Décision n° 2022.0295/DC/SEM du 08 septembre 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Disponible en ligne : [Microsoft Word - DC 2022 0295 SEM AP92 BREYANZI CD 20220908 VD.docx](#)

<sup>3</sup> HAS. Décision n° 2023.0310/DC/SEM du 07 septembre 2023 du Collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Disponible en ligne : [Microsoft Word - DC 2023 0310 SEM AP RENOUVELLEMENT BREYANZI AP242 CD 20230907 VD](#)

<sup>4</sup> HAS. Décision n° 2023.0314/DC/SEM du 07 septembre 2023 du Collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Disponible en ligne : [Microsoft Word - DC 2023 0314 SEM AP BREYANZI AP243 CD 20230907 VD](#)



## Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
  - Date d'examen : 26 novembre 2025.
  - Date d'adoption : 10 décembre 2025.
- Contributions de parties prenantes : Oui – Contribution écrite de l'Association ELLyE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir.
- Expertise externe : Oui

## 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 matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi).

On distingue de nombreux types de LNH, différenciés selon l'aspect anatomopathologique des cellules et la lignée cellulaire dont ils dérivent.

Le lymphome folliculaire (LF) représente environ 20 % des LNH<sup>5</sup> et est la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %)<sup>6</sup>.

Le grade histologique des LF est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des formes indolentes, ainsi que généralement ceux de grade 3a, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des formes agressives traitées comme des lymphomes diffus à grandes cellules B<sup>7</sup>.

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

La présentation clinique du lymphome folliculaire se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

Les lymphomes folliculaires peuvent se transformer en forme aggressive de LNH, notamment en lymphomes diffus à grandes cellules B.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans<sup>8</sup>. Une étude monocentrique conduite aux Etats-Unis a suggéré que la survie diminue après chaque rechute rapportant une médiane de survie globale estimée à 11,7 ans en 2<sup>e</sup> ligne, à 8,8 ans en 3<sup>e</sup> ligne et à 5,3 ans en 4<sup>e</sup> ligne<sup>9</sup>.

<sup>5</sup> Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019)

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 13/09/2020 relatif à la spécialité REVLIMID (lénalidomide). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18570\\_REVLIMID\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18570.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18570_REVLIMID_PIC_EI_AvisDef_CT18570.pdf)

<sup>7</sup> Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021)

<sup>8</sup> Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie- 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

<sup>9</sup> Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020)



## Épidémiologie

En 2018, en France, l'incidence du lymphome folliculaire a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme<sup>10</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Lorsque la masse tumorale est faible, une stratégie de surveillance active est préconisée et certains patients peuvent ainsi être suivis pendant plusieurs années sans qu'un traitement ne soit nécessaire.

L'instauration d'un traitement repose sur la présence de signes d'évolutivité clinique, tels qu'un syndrome inflammatoire, une élévation des LDH ou de la beta-2-microglobuline ou encore un retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG ainsi que l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Conformément aux recommandations nationales<sup>11</sup> et internationales (européennes de l'ESMO<sup>12</sup> et américaines du NCCN<sup>13</sup>) :

En **première ligne** de traitement, les options thérapeutiques reposent sur une immunoconjointurothérapie, c'est-à-dire une association d'un anticorps anti-CD20, principalement le MABTHERA (rituximab), à une chimiothérapie de type : R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone), R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou R-bendamustine majoritairement (rituximab et bendamustine), suivie par un traitement d'entretien à base de rituximab<sup>14</sup>. Un traitement par rituximab en monothérapie peut, dans certaines situations, être envisagé (hors AMM) et l'association avec le REVLIMID (lénalidomide) peut également être proposée (hors AMM).

En alternative au rituximab, GAZYVARO (obinutuzumab) est également utilisé en induction, associé à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab<sup>15</sup>.

En cas de non-réponse ou de progression, un traitement de **deuxième ligne** est proposé. Il dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de rémission de la ligne précédente ainsi que de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles à partir de la deuxième ligne reposent sur :

- une nouvelle immunoconjointurothérapie à base de rituximab ou d'obinutuzumab, associé à un schéma de type CHOP, CVP ou bendamustine<sup>16,17</sup>,
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,

<sup>10</sup> Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>11</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : [https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel\\_complet\\_version\\_finale\\_sfh200820091\\_0.pdf](https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf)

<sup>12</sup> Eyre TA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 36(11):1263-1284 (2025). Disponible en ligne : [https://www.annalsofmedicine.org/article/S0923-7534\(25\)00911-1/fulltext](https://www.annalsofmedicine.org/article/S0923-7534(25)00911-1/fulltext)

<sup>13</sup> National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas, version 2.2025. Disponible en ligne : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 18/07/2012 relatif à la spécialité MABTHERA (rituximab). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera\\_llc\\_18072012\\_avis\\_ct12226.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_llc_18072012_avis_ct12226.pdf)

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 18/04/2018 relatif à la spécialité GAZYVARO (obinutuzumab). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16455\\_GAZYVARO\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT14555.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16455_GAZYVARO_PIC_EI_Avis3_CT14555.pdf)

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 08/11/2006 relatif à la spécialité MABTHERA (rituximab). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-3446\\_mabthera.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-3446_mabthera.pdf)

<sup>17</sup> HAS. Avis de Commission de la Transparence du 08/03/2017 relatif à la spécialité GAZYVARO (obinutuzumab). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15477\\_GAZYVARO\\_PIC\\_EI\\_AvisPostAud\\_CT15477.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15477_GAZYVARO_PIC_EI_AvisPostAud_CT15477.pdf)

- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, CVP ou bendamustine n'est pas réalisable, le rituximab peut être utilisé seul ou en association au lénalidomide<sup>18,6</sup>. Par ailleurs, l'association tafasitamab + rituximab + lénalidomide constitue également une option de traitement chez les patients ayant reçu au moins un traitement à base d'anticorps anti-CD20 (hors AMM).

A noter que les recommandations américaines du NCCN 2025<sup>13</sup> mentionnent l'obinutuzumab en monothérapie ou en association au lénalidomide comme une option thérapeutique en 2ème ligne (hors AMM).

**En troisième ligne et plus**, la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) peut être administrée à un patient si son état général et son espérance de vie sont compatibles avec cette procédure<sup>19</sup>. Un traitement par ZYDELIG (idélalisib) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)<sup>20</sup>. De plus, au regard des recommandations internationales, un traitement non réalisé en seconde ligne de traitement peut être utilisé ; selon les recommandations européennes<sup>12</sup>, il peut s'agir des associations rituximab + lénalidomide, tafasitamab + rituximab + lénalidomide, ou du rituximab en monothérapie.

La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficie d'un avis favorable au remboursement<sup>21</sup> en quatrième ligne et plus.

A noter qu'en plus de ces thérapies, l'epcoritamab, le tazemetostat, le mosunetuzumab, et l'association zanubrutinib + obinutuzumab peuvent également être proposées.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>CAR T anti-CD19</b>				
KYMRIA (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire <b>après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.</b>	07/12/2022 (Extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) Gilead Sciences	Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, <b>après au moins trois lignes de traitement systémique.</b>	18/01/2023 (Extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence du 04/11/1998 relatif à la spécialité MABTHERA (rituximab).

<sup>19</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 07/12/2022 relatif à la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19871\\_KYMRIA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19871.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19871_KYMRIA_PIC_INS_AvisDef_CT19871.pdf)

<sup>20</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/06/2015 relatif à la spécialité ZYDELIG (idélalisib). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13930\\_ZYDELIG\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT13930.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13930_ZYDELIG_PIC_INS_Avis3_CT13930.pdf)

<sup>21</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/01/2023 relatif à la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-9896\\_YESCARTA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19896\\_EPI762.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-9896_YESCARTA_PIC_INS_AvisDef_CT19896_EPI762.pdf)

### Anticorps anti-CD20

MABTHERA (rituximab) et biosimilaires Roche	En monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV <b>en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.</b>	04/11/1998	Non disponible	Non disponible
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) <b>en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.</b>	08/03/2017 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge

### Chimiothérapie

ADRIBLASTINE (doxorubicine) et génériques Pfizer	Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.	26/11/2003 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison
ONCOVIN (vincristine) et génériques EG Labo - Laboratoires Eurogenerics	En polychimiothérapies dans les lymphomes non hodgkiniens.	18/10/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible
ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques Baxter	Traitement [...] des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible
LEVACT (bendamustine) et génériques Mundipharma	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont <b>progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.</b>	29/06/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible

### Inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ)

ZYDELIG (idélalisib) Gilead Sciences	En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à <b>deux lignes de traitement antérieures.</b>	17/06/2015 (inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge
---	---	-----------------------------	-----------	---------------------------------

### Autre Immunosuppresseur

REVLIMID (légalidomide) Bristol-Myers Squibb Pharma	En association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) <b>préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).</b>	23/09/2020 (Extension d'indication)	Faible	ASMR V dans la prise en charge
--	--	--	--------	--------------------------------

Bien que :

- COPIKTRA (duvélisib) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs ;
- LUNSUMIO (mosunetuzumab) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs ;
- et que BRUKINSA (zanubrutinib) dispose d'une AMM en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs ;

ces spécialités ne sont pas retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 19/01/2022<sup>22</sup>, du 22/11/2023<sup>23</sup> et du 17/07/2024<sup>24</sup>).

A noter que KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont obtenu leur AMM respectivement le 29/04/2022 et le 21/06/2022. Ainsi ces deux spécialités n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de phase 2 de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) (date de début des inclusions : 14/07/2020) compte tenu d'un développement concomitant.

### → Traitements non-médicamenteux

Dans les rechutes du LF, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechute précoce intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives 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 réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique repose sur les données suivantes transmises par le laboratoire :

<sup>22</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19/01/2022 relatif à la spécialité COPIKTRA (duvélisib). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19495\\_COPIKTRA\\_PIC\\_INS\\_Avisd%C3%A9f\\_CT19495.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19495_COPIKTRA_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19495.pdf)

<sup>23</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2023 relatif à la spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20288\\_LUNSUMIO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20288.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20288_LUNSUMIO_PIC_INS_AvisDef_CT20288.pdf)

<sup>24</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/07/2024 relatif à la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20785\\_BRUKINSA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20785.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20785_BRUKINSA_PIC_EI_AvisDef_CT20785.pdf)

- Une étude de phase 2 (TRANSCEND FL - NCT04245839) non comparative, multicentrique, multi-cohortes, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lisocabtagene maraleucel chez 170 patients adultes présentant un lymphome folliculaire ou un lymphome de la zone marginale (LZM), réfractaire ou en rechute.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux comparaisons indirectes dont l'objectif étaient :

- de comparer l'efficacité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) *versus* KYMRIAH (tisagenlecleucel), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et LUNSUMIO (mosunetuzumab), via une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire de troisième ligne et plus (3L+) ;
- de comparer l'efficacité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) *versus* une cohorte historique (ECA – External Control Arm).

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude TRANSCEND FL

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 non comparative, multi-cohortes (schéma de type 'basket'), multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lisocabtagene maraleucel (liso-cel) **chez 4 cohortes de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (3 cohortes) ou un lymphome de la zone marginale (1 cohorte), réfractaire ou en rechute.**

Le déroulement de l'étude se faisait en 3 étapes : une phase pré-thérapeutique (pré-sélection et leucaphérèse), le traitement (lymphodéplétion et injection des CAR T) et un suivi de 5 ans post-injection de CAR T. L'étude a débuté le 14/07/2020 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27/01/2023.

Tous les patients devaient être soit réfractaires, soit avoir rechuté après leur dernière thérapie, **et aucune limite de temps spécifique après la fin des traitements précédents n'était requise pour l'inclusion** dans l'étude.

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient :

- patients âgés de  $\geq 18$  ans ;
- **patients atteints de lymphome folliculaire (grade 1, 2 ou 3a) ou de lymphome de la zone marginale, réfractaire ou en rechute confirmé localement dans les 6 mois précédant la sélection ;**
- **la tumeur devait être réfractaire ou en rechute, selon l'évaluation de l'investigateur, en accord avec les définitions suivantes :**
  - **en rechute après l'obtention d'une réponse complète ou partielle initiale sous un traitement antérieur,**
  - **réfractaire avec maladie stable ou progression de la maladie comme meilleure réponse obtenue sous un traitement antérieur ;**
- les patients atteints de lymphome folliculaire devaient avoir une maladie mesurable par TEP selon les critères de Lugano modifiés ;
- les patients devaient avoir reçu, selon la cohorte à laquelle ils ont été assignés :
  - cohorte 1 (lymphome folliculaire de 4<sup>e</sup> ligne et plus) : au moins 3 lignes de traitement systémique antérieur. Au moins une de ces lignes devait être une association d'un anticorps anti-CD20 et d'un agent alkylant. Une greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) était autorisée comme ligne de traitement antérieure ;

- cohorte 2 (lymphome folliculaire de 3<sup>e</sup> ligne) : 2 lignes de traitement systémique antérieur. Au moins une de ces lignes devait être une association d'un anticorps anti-CD20 et d'un agent alkylant. Une greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) était autorisée comme ligne de traitement antérieure ;
- cohorte 3 (lymphome folliculaire de 2<sup>e</sup> ligne) : 1 ligne de traitement systémique antérieur comprenant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant. Un groupe de patients "POD24", définis comme ayant une maladie progressive dans les 24 mois suivant le diagnostic et ayant reçu un traitement dans les 6 mois suivant le diagnostic initial de lymphome folliculaire, est inclus dans cette cohorte ;
- cohorte 4 (lymphome de la zone marginale de 3<sup>e</sup> ligne et plus) : au moins 2 lignes de traitement systémique antérieur. Au moins une de ces lignes devait être une association d'un anticorps anti-CD20 et d'un agent alkylant OU le patient devait être en rechute post-GCSH.

**Les cohortes 3 et 4 n'étant pas comprises dans l'indication actuelle. Elles ne seront pas décrites dans le présent dossier.**

- score de performance ECOG de 0 ou 1 ;
- **fonction organique suffisante définie par un fonctionnement de la moelle osseuse adéquat selon l'investigateur pour recevoir une chimiothérapie lymphodéplétive.**

Les principaux critères d'exclusion des patients étaient :

- signes actuels ou antécédents de lymphome diffus à grande cellules B/lymphome folliculaire composite, ou de lymphome folliculaire transformé ;
  - patients avec un sous-type de lymphome folliculaire duodénal (selon la classification de l'OMS) ;
  - atteinte tumorale au niveau du système nerveux central (SNC) uniquement (les patients avec une atteinte tumorale du SNC secondaire étaient autorisés) ;
  - antécédents d'un autre cancer primaire qui n'a pas été en rémission pendant au moins 2 ans, à l'exception de certains cancers non-invasifs ;
- traitement par alemtuzumab dans les 6 mois précédant la leucaphérèse ou traitement par fludarabine ou cladribine dans les 3 mois précédant la leucaphérèse.

## Traitements reçus

Les patients de l'étude ont reçu une perfusion unique de liso-cel à la dose de  $100 \times 10^6$  cellules CAR T, administrée entre 2 et 7 jours suivant une chimiothérapie lymphodéplétive de conditionnement (par cyclophosphamide et fludarabine d'une durée de 3 jours).

Les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente et seuls les patients avec une maladie encore métaboliquement active après ce traitement d'attente pouvaient recevoir les CAR T.

## Population de l'étude

Au total, parmi les 154 patients éligibles atteints de lymphome folliculaire en 2<sup>e</sup> ligne et plus (cohortes 1 + 2 + 3) 139 ont reçu la leucaphérèse **dont 114 atteints de lymphome folliculaire en 3<sup>e</sup> ligne et plus (cohorte 1 + 2)**. Parmi eux, 107 ont reçu la perfusion de liso-cel conforme (7 n'ont pas pu être réinjectés : un en raison d'un événement indésirable d'insuffisance respiratoire aiguë, un ne remplissait plus les critères d'éligibilité, un pour une raison non rapportée et 4 en raison de la réception d'un produit non conforme).



## Caractéristiques des patients

Les résultats présentés ci-dessous correspondent uniquement à ceux des cohortes 1 (lymphome folliculaire de 4<sup>e</sup> ligne et plus) et 2 (lymphome folliculaire de 3<sup>e</sup> ligne) correspondant au périmètre de l'indication évaluée.

La médiane de l'âge chez les 107 patients traités était de 62 ans avec 39,2 % des patients âgés de 65 ans ou plus ; la majorité des patients était des hommes (61,7%). Le score ECOG avant la chimiothérapie de lymphodéplétion était de 0 pour 60,7 %. Les patients présentaient le plus souvent un LF de stade III (36,4 %) ou IV (52,3 %), de grade 2 (66,4 %), et à haut risque (57 % ; score FLIPI  $\geq 3$ ). Le délai médian depuis le diagnostic de lymphome folliculaire était de 4,7 ans variant de 0,7 à 35 ans.

Au total, 36,4 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement et 64,5 % avaient un statut double réfractaire.

Par ailleurs, le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration de liso-cel était de 50 jours (entre 31 et 313 jours).

Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques des patients à l'inclusion.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Etude TRANSCEND-FL (analyse principale du 27 janvier 2023)**

Variables	Population LF 3L (Cohorte 2) (n=48)	Population LF 4L et + (Cohorte 1) (n=59)	Total : Population LF 3L et + (Cohortes 1 et 2) (n=107)
<b>Âge (années), médiane (min-max)</b>			
Médiane (min-max)	60,0 (27-78)	64,0 (23-80)	62 (23-80)
< 65 ans	31 (64,6)	34 (57,6)	65 (60,7)
$\geq 65$ ans - < 75 ans	14 (29,2)	18 (30,5)	32 (29,9)
$\geq 75$ ans	3 (6,3)	7 (11,9)	10 (9,3)
<b>Hommes</b>	31 (64,6)	35 (59,3)	66 (61,7)
<b>Score ECOG à l'inclusion</b>			
0	35 (72,9)	30 (50,8)	65 (60,7)
1	13 (27,1)	29 (49,2)	42 (39,3)
<b>Stade de la maladie au moment du diagnostic</b>			
I	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,9)
II	7 (14,6)	4 (6,8)	11 (10,3)
III	21 (43,8)	18 (30,5)	39 (36,4)
IV	20 (41,7)	36 (61,0)	56 (52,3)
<b>Type de lymphome et grade au diagnostic</b>			
1	6 (12,5)	3 (5,1)	9 (8,4)
2	31 (64,6)	41 (69,5)	72 (67,3)
3A	10 (20,8)	15 (25,4)	25 (23,4)
Non connu	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
<b>Forte masse tumorale<sup>a</sup> à l'inclusion, n (%)</b>			
Oui	15 (31,3)	19 (32,2)	34 (31,8)
Non	33 (68,8)	40 (67,8)	73 (68,2)

**Patients ayant progressé pendant les 24 mois suivant le début d'une 1ère ligne d'un traitement par immunochimiothérapie comportant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent alkylant (POD24)**

Oui	31 (64,6)	27 (45,8)	58 (54,2)
Non	16 (33,3)	32 (54,2)	48 (44,9)
Non estimable	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,9)

**Délai entre la complétion du dernier traitement systémique et la progression, mois**

<b>Médiane (min-max)</b>	3,55 (-2,2 - 43,7)	1,13 (-4,4 - 115,0)	1,87 (-4,4 - 115,0)
--------------------------	--------------------	---------------------	---------------------

**Facteurs pronostiques FLIPI à l'inclusion**

Faible (0 ou 1 facteur)	3 (6,3)	9 (15,3)	12 (11,2)
Intermédiaire (2 facteurs)	20 (41,7)	14 (23,7)	34 (31,8)
Elevé (3 à 5 facteurs)	25 (52,1)	36 (61,0)	61 (57,0)

**Statut double réfractaire<sup>b</sup>**

Oui	33 (68,8)	36 (61,0)	69 (64,5)
Non	15 (31,3)	23 (39,0)	38 (35,5)

**Réfractaire à la dernière ligne de traitement, n (%)**

Oui	14 (29,2)	24 (40,7)	38 (35,5)
Non	34 (70,8)	35 (59,3)	69 (64,5)

**Nombre de lignes de traitement anticancéreux antérieures**

Médiane (Min-Max)	2 (2 - 3)	4 (3 - 10)	3 (2 - 10)
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	47 (97,9)	0 (0,0)	47 (43,9)
3	1 (2,1)	24 (40,7)	25 (23,4)
4	0 (0,0)	18 (30,5)	18 (16,8)
≥5	0 (0,0)	17 (28,8)	17 (15,9)

**Inhibiteur de PI3K reçu précédemment**

Oui	1 (2,1)	26 (44,1)	27 (25,2)
Non	47 (97,9)	33 (55,9)	80 (74,8)

**Association rituximab + lénalidomide reçue précédemment, n (%)**

Oui	5 (10,4)	18 (30,5)	23 (21,5)
Non	43 (89,6)	41 (69,5)	84 (78,5)

**Antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétique, n (%)**

Non	31 (64,6)	43 (72,9)	74 (69,2)
Oui	17 (35,4)	16 (27,1)	33 (30,8)

<sup>a</sup> Forte masse tumorale : toute masse tumorale de diamètre > 7 cm, ou présence d'au moins 3 sites ganglionnaires, chacun de plus de 3 cm, sur la base de l'évaluation de l'investigateur.

<sup>b</sup> patients réfractaires à la fois à un anticorps anti-CD20 et à un agent alkylant (définis comme des patients qui n'ont pas répondu ou ont progressé pendant ou jusqu'à 6 mois après avoir terminé le traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent alkylant) ou réfractaires à la thérapie d'entretien anti-CD20 (définis comme des patients qui n'ont pas répondu ou ont progressé pendant ou jusqu'à 6 mois après avoir terminé le traitement d'entretien par un anticorps monoclonal anti-CD20).

A noter que sur les 107 patients ayant reçu l'injection de liso-cel, 44 patients (41,1 %) ont reçu une chimiothérapie d'attente avant la perfusion de liso-cel.

## Critères de jugement

- Le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale (TRG), défini comme le pourcentage de patients présentant comme meilleure réponse : une réponse complète (RC), ou partielle (RP) jusqu'à 60 mois après la perfusion de liso-cel évalué par Tomographie par Emission de Positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) selon les critères de la classification de Lugano 2014 modifiée<sup>25</sup> et évalué par un comité d'évaluation indépendant (CRI). Il est à noter que ce critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude : initialement défini comme le taux de réponses complètes (TRC), il a été remplacé par le TRG lors de l'amendement 1 du protocole.
- Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été le taux de réponse complète, défini comme le pourcentage de patient présentant une RC jusqu'à 60 mois après la perfusion de liso-cel évalué par TEP-TDM selon les critères de la classification de Lugano 2014 modifiée<sup>25</sup>.

A noter que, parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, figuraient la durée de réponse (DoR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), mais, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères sont considérés comme exploratoires.

## Résultats sur le critère de jugement principal (population d'efficacité « TEAS<sup>26</sup> », n=101 cohortes 1 et 2) (analyse intermédiaire date d'extraction des données au 27/01/2023).

A la date de cette analyse, la durée médiane de suivi était de **19,25 mois (min 0,3 ; max 28,2 mois) dans la population LF de 3<sup>e</sup> ligne et plus.**

Parmi les 107 patients ayant reçu l'injection de liso-cel, six patients réinjectés ont été exclus de la population d'analyse d'efficacité « TEAS » (3 du fait d'un examen TEP à l'inclusion non évaluable par le CRI, 2 pour lesquels il n'y a pas eu de TEP supplémentaire après le traitement de « bridging », et 1 pour lequel la maladie a été jugée comme non présente à l'inclusion par le CRI).

**Le taux de réponse globale a été de 97,0 % (98/101) (IC<sub>95%</sub> [91,6 % ; 99,4 %]).** Ce taux de réponse global était statistiquement supérieur à la valeur seuil de 60 % fixé au protocole de l'étude ( $p < 0,0001$ ), dont 95 réponses complètes et 3 réponses partielles.

Les résultats de cette première analyse étant significatifs, celle-ci a donc été considérée comme l'analyse principale.

## Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (analyse principale date d'extraction des données au 27/01/2023).

**Le taux de réponse complète a été de 94,1 % (95/101) (IC<sub>95%</sub> [87,5 % ; 97,8 %] ;  $p < 0,0001$ ).** Ce taux de réponse complète était statistiquement supérieur à la valeur seuil de 30 % fixé au protocole de l'étude ( $p < 0,0001$ ).

## Analyses de suivi

A noter que, lors des analyses de suivi (population « TEAS »), 2 patients supplémentaires pour lesquels des données interprétables de TEP ont pu être obtenues, ont été intégrés dans la population d'efficacité par rapport au gel de base du 27/01/2023, n=103.

<sup>25</sup> Cheson, 2014 For this study, a "Modified Lugano Classification Criteria" has been used; FL subjects have been primarily be assessed using TEP scan page 44 EPAR

<sup>26</sup> La population d'efficacité (TEAS « Treated Efficacy Analysis Set ») a été défini de la façon suivante : patients ayant reçu une dose de liso-cel et ayant une confirmation de maladie active par TEP avant l'administration de liso-cel

Ces analyses sont issues des **gels de base** du :

- **10/01/2024 (délai de suivi médian de 29,96 mois (min 0,3 ; max 39,60 mois))**
  - le taux de réponse globale chez les patients ayant reçu le liso-cel était de **97,1 % (100/103) (IC<sub>95%</sub> [91,7 % ; 99,4 %])** et le taux de réponse complète de 94,2 % (97/103) (IC<sub>95%</sub> [87,8 % ; 97,8 %]) ;
  - par ailleurs, dans la population TEAS, lorsqu'une analyse de sensibilité exigeant une confirmation de la RC par biopsie médullaire (algorithme de la FDA), contrairement aux critères de Lugano modifiés appliqués dans l'étude, a été réalisée, la proportion de patients en troisième ligne et plus ayant atteint une RC était constamment plus faible par rapport à l'analyse « principale » (72,3 % contre 94,1 %). Les patients présentant une « RC non confirmée » selon l'algorithme de la FDA montraient une tendance vers une durée de réponse et une survie sans progression plus courtes par rapport aux patients ayant une « RC confirmée » ;
  - lorsqu'on s'intéresse à l'ensemble des patients ayant eu la leucaphérèse, les taux de réponses **globale et complète sont les suivants** :
    - **chez les 114 patients pour lesquels la leucaphérèse a été réalisée, le taux de réponse globale a été de 93,0 % (106/114) (IC<sub>95%</sub> [86,6 % ; 96,9 %]) et le taux de réponse complète de 90,4 % (103/114) (IC<sub>95%</sub> [83,4 % ; 95,1 %]).**
- **31/03/2025 (délai de suivi médian de 41,46 mois (min 0,3 ; max 54,0 mois))**
  - le taux de réponse globale chez les patients ayant reçu le liso-cel était de **97,1 % (100/103) (IC<sub>95%</sub> [91,7 % ; 99,4 %])** et le **taux de réponse complète de 94,2 % (97/103) (IC<sub>95%</sub> [87,8 % ; 97,8 %])**.

**Résultats sur certains critères de jugement secondaires non hiérarchisés, présentés à titre informatif (analyse de suivi du 31/03/2025 correspondant à un suivi médian de 41,46 mois).**

- **Survie Globale** : 17 patients sont décédés parmi les 103 patients de la population d'efficacité. La médiane de survie globale n'était pas atteinte à la date d'extraction des données. Le taux de survie globale à 36 mois a été de 86,2 % (IC<sub>95%</sub> [77,8 % ; 91,6 %]). A noter que le nombre de décès, parmi les 114 patients de la population leucaphérèse et totale (cohorte 1 et 2) était de 21 (dont 13 chez les patients en 4<sup>e</sup> ligne et plus (cohorte 1) et 8 chez les patients en 3<sup>e</sup> ligne (cohorte 2)).
- **Survie sans progression** : 34 événements ont été observés. La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte à la date d'extraction des données. Le taux de survie sans progression à 36 mois était de 67,9 % (IC<sub>95%</sub> [57,6 % ; 76,2 %]).
- **Les médianes de durée de réponse** n'ont pas été atteintes à la date d'extraction des données. A noter que 70,0 % (IC<sub>95%</sub> : 59,7 % ; 78,2 %) des patients étaient toujours en réponse à 36 mois.

### 3.2.2 Comparaisons indirectes

En l'absence d'étude clinique comparative disponible actuellement dans le développement clinique de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), deux comparaisons indirectes ont été réalisées dont les objectifs étaient les suivants :

- comparer l'efficacité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) *versus* KYMRIA (tisagenlecleucel), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et LUNSUMIO (mosunetuzumab), via une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire de troisième ligne et plus (3L+) ;

- comparer l'efficacité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) *versus* une cohorte historique (ECA – External Control Arm).

### 3.2.2.1 Comparaison indirecte MAIC (BREYANZI *versus* KYMRIA *versus* YESCARTA *versus* LUNSUMIO)

#### Objectif

L'objectif de cette étude, utilisant des méthodes de comparaison indirecte, était d'estimer l'efficacité et la sécurité relatives de liso-cel par rapport au mosunetuzumab, à l'axicabtagene ciloleucel et au tisa-genlecleucel chez des patients atteints de LF réfractaire ou en rechute en 3<sup>e</sup> ligne et plus.

#### Données

Les données de cette comparaison indirecte comprennent pour :

- **BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)** : des données individuelles de patients issus de l'étude TRANSCEND FL (cohortes 1+2) (cf ci-dessus).
- **LUNSUMIO (mosunetuzumab)** : des données agrégées de l'étude GO29781 ; étude multicentrique, de phase 2 non comparative, conduite sur 5 cohortes, en monothérapie/association à l'atézolizumab (dont 90 patients traités en monothérapie) chez des patients avec lymphome folliculaire en rechute/réfractaire après 2 lignes ou plus incluant un anti-CD20 et agent alkylant, avec un suivi médian de 18,3 mois.
- **YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)** : des données agrégées de l'étude ZUMA-5 ; étude multicentrique de phase 2 non comparative, ayant inclus 153 patients avec LF ou LZM, réfractaire ou en rechute (R/R) après 2 lignes ou plus incluant un anti-CD20 et agent alkylant, avec un suivi médian de 16,6 mois.
- **KYMRIA (tisagenlecleucel)** : des données agrégées de l'étude ELARA : étude multicentrique multinationale de phase 2 non comparative, ayant inclus 98 patients (97 traités) avec LF R/R après au moins 2 lignes de traitement ou après autogreffe de moelle, avec un suivi médian de 17,5 mois.

#### Méthodes

Dans un premier temps, les caractéristiques de base des différentes études (schéma d'études, critères d'éligibilité avec notamment les caractéristiques des patients et de la maladie telles qu'une masse tumorale élevée, le nombre de lignes antérieures et le statut R/R), ont été comparées afin de déterminer si elles permettaient des comparaisons indirectes via une MAIC.

Pour l'approche MAIC, les comparaisons indirectes ont été réalisées en ajustant, par pondération, les patients de l'étude TRANSCEND-FL afin de correspondre à la population de patients éligibles et à la distribution marginale (par exemple les moyennes et variances) des caractéristiques de base des patients ayant reçu l'intervention comparatrice.

Étant donné qu'il n'existe pas de bras comparateur commun reliant TRANSCEND-FL à l'un des trois comparateurs, des MAIC non ancrées ont été réalisées pour les analyses d'efficacité et de sécurité.

Des modèles logistiques devaient être utilisés pour estimer l'effet du traitement sur les critères binaires, sur populations pondérées, avec variance robuste pour tenir compte de la structure des données ; un modèle log-binomial a ensuite été utilisé du fait des variances élevées.

Pour les critères censurés, un modèle de Cox pondéré a été appliqué sur données individuelles des comparateurs reconstruites après digitalisation via la méthode de Guyot<sup>27</sup>. L'hypothèse des risques proportionnels a été évaluée graphiquement.

Pour un ensemble donné de facteurs cliniques, des MAIC distinctes ont été réalisées et la pertinence de chaque modèle MAIC a été évaluée en fonction de la taille d'échantillon effective, de la distribution des poids des patients et d'un résumé des statistiques pour chaque facteur clinique avant et après les étapes d'appariement et d'ajustement.

Concernant les facteurs d'ajustement, un total de 40 facteurs pronostiques ou modificateurs d'effets potentiels ont été reconnus, puis ordonnés indépendamment par 6 experts. La sélection de ceux retenus sur chaque MAIC a tenu ensuite compte de leur disponibilité dans l'étude de la similitude des définitions des variables, de la force pronostique telle que déterminée par l'avis des experts cliniques, et de l'impact de l'ajustement sur la taille d'échantillon effective (ESS).

Selon l'étude, la population de TRANSCEND-FL analysée était celle de l'ITT (tous les inclus, *versus* mosunetuzumab), ou celle perfusée (*versus* axicabtagene ciloleucel et tisagenlecleucel).

Les critères de jugement étaient les suivants : le taux de réponse global, le taux de réponse complète, la survie sans progression et la durée de la réponse. Les événements indésirables évalués comprenaient : le syndrome de libération des cytokines (SRC), les événements neurologiques, les infections, la cytopénie prolongée, ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes et du tocilizumab pour la prise en charge du SRC. La population d'analyse était de 114 patients *versus* mosunetuzumab et 107 patients *versus* les autres CAR T.

### 3.2.2.2 Comparaison indirecte à un bras de contrôle externe (étude CA082013)

#### Objectif

L'objectif était d'estimer l'efficacité de liso-cel comparativement aux traitements d'usage chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ou d'un lymphome de la zone marginale, en utilisant un bras de contrôle externe, sur les 4 cohortes définies de l'étude TRANSCEND-FL.

#### Données

- **BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)** : données individuelles de patients issus de l'étude TRANSCEND-FL (cohortes 1 + 2) (cf ci-dessus) ;
- **contrôles externes réunis en un seul bras de contrôle** : étude rétrospective observationnelle de données de vie réelles (Real World Data) issues de patients atteints de LF réfractaire ou en rechute ou de lymphome de la zone marginale ayant reçu au moins 1 ligne thérapeutique incluant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant après janvier 2024. Les données provenaient de plusieurs « fournisseurs de données ». A noter qu'un amendement au protocole (novembre-2023) a inclus deux autres sources de données issues de 2 études cliniques (étude AUGMENT et MAGNIFY).

#### Méthodes

Une cohorte appariée selon le score de propension a été créée séparément à partir des patients des groupes d'analyse respectifs et de la cohorte externe correspondante. Les données pour le bras de

<sup>27</sup> Guyot P et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. Feb 1 2012;12:9. doi:10.1186/1471-2288-12-9



contrôle externe ont été regroupées, quelle que soit leur source. A partir de 25 variables pronostiques potentielles qui devaient être équilibrées entre les groupes, le score devait les sélectionner selon les données manquantes (< 30 %), leur capacité à équilibrer les groupes (selon les différences moyennes standardisées, SMD < 0,20) et la taille des échantillons obtenus. Un appariement devait être effectué avec un caliper de 0,2 fois l'écart-type du logit du score.

La méthode d'analyse principale décrite dans le protocole était une pondération inverse pas score de propension (*inverse probability of treatment weights*, IPTW), avec des poids visant à estimer l'effet moyen du traitement chez tous (*average treatment effect*, ATE), selon une approche doublement robuste.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale évalué par l'investigateur. Les critères de jugement secondaires incluaient : le TRC, la SSP, délai de nouveau traitement (*time to next treatment*, TTNT), la survie globale, la DoR et la durée de la réponse complète.

## **Il convient de noter les limites méthodologiques suivantes concernant les comparaisons indirectes décrites ci-dessus :**

- L'analyse repose sur des comparaisons indirectes non ancrées entre des études monobras qui exposent l'analyse à des biais de sélection ne permettant pas d'exclure l'absence de facteurs de confusion résiduels ;
- des différences dans les populations comparées, notamment en matières de lignes antérieures et de proportions de patients réfractaires compromettant l'hypothèse de transitivité ;
- la méthode de sélection des facteurs modificateurs de l'effet du traitement et des facteurs pronostiques, reposant sur leur disponibilité dans les données des études contrôles, est limitante puisqu'elle exclut d'autres facteurs potentiellement pertinents, conduisant potentiellement à un biais de confusion résiduel.

### **Spécifique aux MAIC**

- la présence de quelques poids extrêmes et des « *effective sample sizes* » (ESS) très faibles (<20) après pondération des données individuelles de l'étude TRANSCEND-FL dans les comparaisons aux CAR T, à l'origine d'estimations incertaines, peu robustes, voire biaisées.

### **Spécifique aux contrôles externes**

- une évaluation hétérogène des réponses et progressions, les patients traités ayant été évalués sur la base des TEP, tandis que les patients des cohortes contrôles ont été évalués à partir de données clinico-biologiques ou d'imageries réalisées selon les pratiques du médecin en charge, pouvant introduire un biais de performance ;
- une analyse présentée selon un amendement au protocole ayant modifié la nature du groupe contrôle externe, initialement issu des seules RWD en adéquation avec l'objectif de l'étude, puis ayant inclus également des données d'études cliniques, les comparaisons aux RWD étant reléguées au rang d'analyses de sensibilité (avec des estimations de bénéfices moindres sur la population en ITT) ;
- une absence de présentation des diagnostics d'équilibre permettant de s'assurer de l'obtention de groupes échangeables, avec support commun (hypothèses toutes requises à la validité de ces approches).

**Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats ne seront pas présentés et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.**

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TRANSCEND-FL dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30<sup>28</sup> et FACT-LymS<sup>29</sup>.

Compte tenu, du schéma d'étude non comparatif, les résultats sont purement descriptifs. Ainsi, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (étude TRANSCEND-FL)

Les analyses de tolérance sont menées sur les patients de la population TAS (Treated Analysis Set), c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de liso-cel. Elles sont issues du cut-off du 31/03/2025 et la médiane de suivi était de 41,46 mois.

Le tableau ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients de l'étude TRANSCEND-FL. Au total, la proportion des patients en 3<sup>e</sup> ligne et plus (cohorte 1 + 2) ayant eu au moins un évènement indésirable (EI) était de plus de 98 %, et celle des évènements indésirables graves (EIG) a été de 25,2 %.

Tableau 3 : Tolérance générale (population TAS « Treated Analysis Set) – Etude TRANSCEND-FL (cut-off du 31/03/2025)

Variables	Population 3L (cohorte 2) (n=48)	Population 4L+ (cohorte 1) (n=59)	Total : Population 3L+ (cohorte 1 + 2) (n=107)
au moins 1 EI, n (%)	48 (100)	58 (98,3)	106 (99,1)
au moins 1 EI de grade 3-4, n (%)	39 (81,3)	47 (79,7)	86 (80,4)
au moins 1 EI de grade 5, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
au moins 1 EIG, n (%)	12 (25,0)	15 (25,4)	27 (25,2)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave, SRC = Syndrome de relargage des cytokines.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Le nombre de décès, parmi les 114 patients de la population leucaphérèse et totale (cohorte 1 et 2) était de 21 (dont 13 chez les patients en 4<sup>e</sup> ligne et plus (cohorte 1) et 8 chez les patients en 3<sup>e</sup> ligne (cohorte 2)).

Un patient est décédé d'un EI faisant suite à une insuffisance respiratoire aiguë hypoxique entre la procédure de lymphodéplétion et l'injection de liso-cel.

Les 20 autres patients sont décédés entre l'injection de liso-cel et J91. Parmi eux, la cause principale de décès était liée à la maladie ou une complication de la maladie à l'étude (n=8). Les autres causes de décès étaient 3 décès faisant suite à des EI (1 leucémie myéloïde aiguë, une leucoencéphalopathie multifocale progressive, un choc septique d'origine inconnue), 1 décès de cause cardiaque, 5 décès de cause « autre » (1 cause inconnue, 3 cas de COVID-19 et un cas d'érythème polymorphe), 3 décès faisant suite à l'apparition d'une nouvelle tumeur maligne.

<sup>28</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30

<sup>29</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy - LymS

Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Les types d'EIIP les plus souvent rapportés étaient le syndrome de relargage des cytokines (58,9 %), les cytopénies prolongées (24,3 %) et les toxicités neurologiques identifiés par l'investigateur (15,3 %). Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Evénement indésirable d'intérêt particulier (population TAS « Treated Analysis Set) – Etude TRANSCEND-FL (cut-off du 31/03/2025)

Variables	Population 3L (cohorte 2) (n=48)	Population 4L+ (cohorte 1) (n=59)	Total : Population 3L+ (cohorte 1 + 2) (n=107)
au moins 1 EIIP, n (%)	32 (66,7)	41 (69,5)	73 (68,2)
syndrome de relargage des cyto- kines, n (%)	28 (58,3)	35 (59,3)	63 (58,9)
dont grade ≥ 3	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Cytopénies prolongée*, n (%)	12 (25,0)	14 (23,7)	26 (24,3)
Toxicité neurologique identifié par l'investigateur, n (%)	8 (16,7)	9 (15,3)	17 (15,9)
dont grade ≥ 3	1 (2,1)	1 (1,7)	2 (1,9)
Tumeurs secondaires	5 (10,4)	6 (10,2)	11 (10,3)
Hypogammaglobulinémie	3 (6,3)	4 (6,8)	7 (6,5)
Infections Grade ≥ 3	4 (8,3)	3 (5,1)	7 (6,5)

\*: cytopénie prolongée est définie comme un grade ≥3 avec une diminution du taux d'hémoglobine, neutrophile ou de plaquette au jour 29 de l'étude (29 +/- 2 j après l'injection de liso-cel).

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Le SRC a nécessité l'administration de tocilizumab chez 16 patients (15,0 %), associé à des corticoïdes chez 14 patients (13,1 %), ainsi que des vasopresseurs chez 2 patients (1,9 %).

Tumeurs secondaires

Seize tumeurs secondaires ont été observées chez 11 patients (8 de grade 2 et 8 tumeurs de grade ≥ 3).

3.3.2 Données de tolérance issues des PBRER

Les données décrites ci-dessous sont issues du PBRER n°6 couvrant la période du 05/08/2024 au 04/02/2025.

A la fin de la période d'étude de ce PBRER, l'exposition internationale cumulée post-commercialisation à BREYANZI (liso-cel) est estimée à 3 838 patients atteints dont 97 atteints d'un lymphome folliculaire. Cumulativement, 636 événements indésirables (280 cas) dont 404 graves ont été signalés à partir de sources de données spontanées post-commercialisation (dont autorité réglementaire et littérature), 1 094 effets indésirables graves (449 cas) ont été rapportés dans les études non interventionnelles post-commercialisation et autres sources sollicitées, et 1 840 événements indésirables graves ont été signalés dans les études sponsorisées par le laboratoire.

Au cours de la période, un nouveau signal d'entérocólite immuno-médiée/entérite associée aux cellules effectrices immunitaires a été identifié, et est toujours en cours d'évaluation à la fin de la période de ce PBRER. Un signal de leuco-encéphalopathie multifocale progressive a été clos.

Il est à noter qu'en juin 2024<sup>30</sup>, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a publié une évaluation du risque de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T (lymphomes et leucémies à cellules T) rapportés chez des patients traités par des CAR T à savoir Abecma (idecabtagene vicleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), Kymriah (tisagenlecleucel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel) ou Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Ce rapport a identifié, chez 42 500 patients, 38 cas de malignité secondaire impliquant la lignée des lymphocytes T chez 42 500 patients ayant reçu un traitement par médicaments CAR T. Ce signal avait fait l'objet d'une mise à jour des RCP, des plans de gestion des risques, des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) et une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) à la demande du PRAC.

3.3.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) (version 6.1, 21/02/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>– Syndrome de relargage des cytokines</li><li>– Toxicité neurologique</li><li>– Infections</li><li>– Hypogammaglobulinémie</li><li>– Syndrome d'activation des macrophages / lymphohistiocytose hémophagocytaire</li><li>– Syndrome de lyse tumorale</li><li>– Cytopénie, incluant l'insuffisance médullaire</li><li>– Tumeurs malignes secondaires à lymphocytes T</li></ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"><li>– Affections auto-immunes</li><li>– Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte</li><li>– Tumeurs secondaires (à l'exception des tumeurs secondaires à lymphocytes T)</li><li>– Génération de lentivirus compétents pour la réplication</li><li>– Immunogénicité</li><li>– Transmission d'agents infectieux</li><li>– Réduction de la viabilité de BREYANZI en raison d'une manipulation inappropriée du produit</li></ul>
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"><li>– Impact sur la grossesse et l'allaitement</li><li>– Tolérance à long terme</li><li>– Tolérance chez les patients âgés &lt; 18 ans</li><li>– Tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans</li></ul>

3.3.4 Données issues du RCP

Les données décrites ci-dessous sont issues du RCP.

« Résumé du profil de sécurité

LF

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été caractérisés chez 130 patients ayant reçu Breyanzi dans l'étude TRANSCEND-FL (FOL-001).

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient : neutropénie (68 %), SRC (58 %), anémie (40 %), céphalées (29 %), thrombopénie (29 %) et constipation (21 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : SRC (9 %), aphasie (4 %), neutropénie fébrile (3 %), pyrexie (2 %) et tremblements (2 %).

<sup>30</sup> [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 10-13 June 2024 | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient : neutropénie (61 %), leucopénie (12 %), lymphopénie (12 %), thrombopénie (12 %) et anémie (10 %).

[...]

### **Description d'effets indésirables spécifiques**

#### **Syndrome de relargage des cytokines**

[...]

Dans l'étude clinique sur le LF, 33 patients sur 130 (25 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi. Dix-huit patients (14 %) ont reçu du tocilizumab seul, 15 (12 %) ont reçu du tocilizumab et un corticoïde et aucun patient n'a reçu un corticoïde seul. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

#### **Effets indésirables neurologiques**

[...]

Chez les patients ayant reçu Breyanzi pour un LF, des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes CAR T selon l'évaluation de l'investigateur sont survenues chez 16 % des patients recevant Breyanzi, elles étaient de grade 3 chez 3 % des patients. Le délai médian d'apparition du premier événement était de 8 jours (intervalle : 4 à 16 jours) ; 95 % de l'ensemble des toxicités neurologiques sont survenues dans les 2 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi. La durée médiane des toxicités neurologiques était de 3 jours (intervalle : 1 à 17 jours).

Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient les tremblements (8 %), l'aphasie (8 %), l'encéphalopathie (5 %), le délire (4 %) et les céphalées (2 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge des toxicités neurologiques.

Il a été rapporté des événements fatals d'ICANS post-commercialisation.

#### **Neutropénie fébrile et infections**

[...]

Chez les patients ayant reçu Breyanzi pour un LF, des infections (tous grades confondus) sont survenues chez 20 % des patients. Des infections de grade 3 ont été rapportées chez 5 % des patients. Des infections de grade 3 ou plus par un agent pathogène non spécifié sont survenues chez 4 % des patients, des infections bactériennes chez 2 % des patients, des infections virales chez 1 % des patients et des infections fongiques chez aucun patient.

[.] Des infections opportunistes (tous grades confondus) ont été observées chez 0,8 % des 130 patients traités par Breyanzi pour un LF, aucune infection opportuniste de grade 3 ou plus n'étant survenue.

#### **Cytopénies prolongées**

[...]

Chez les patients ayant reçu Breyanzi pour un LF, des cytopénies de grade 3 ou plus présentes au 29e jour suivant l'administration de Breyanzi sont survenues chez 22 % des patients, et comprenaient une thrombopénie (15 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (5 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

Sur les 130 patients au total traités dans l'étude TRANSCEND-FL dont les résultats au 29e jour montraient une thrombopénie de grade 3 ou 4 (n = 19) ou une neutropénie de grade 3 ou 4 (n = 20) ou une anémie de grade 3 ou 4 (n = 6), pour lesquels des résultats biologiques de suivi de la cytopénie étaient disponibles, le délai médian (min ; max) avant résolution (résolution d'une cytopénie au grade 2 ou moins) était le suivant en jours : thrombopénie 36 jours (16 ; 694), neutropénie 30 jours (5 ; 110) et anémie 36 jours (8 ; 64).

## Hypogammaglobulinémie

[...] Chez les patients ayant reçu Breyanzi pour un LF, des événements indésirables d'hypogammaglobulinémie sont survenus chez 2 % des patients. [...]. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance et de prise en charge.

## Immunogénicité

Breyanzi peut induire la production d'anticorps dirigés contre le médicament. L'immunogénicité humorale de Breyanzi a été mesurée en déterminant des taux d'anticorps anti-CAR avant et après administration. [...] Chez les patients ayant reçu Breyanzi pour un LF (étude TRANSCEND-FL), des anticorps anti-médicament (AAM) préexistants ont été détectés chez 1,6 % des patients (2/124) et des AAM induits ou stimulés par le traitement ont été détectés chez 26,8 % des patients (33/123). [...]. Les liens entre le statut AAM et l'efficacité, la sécurité ou le profil pharmacocinétique n'étaient pas concluants en raison du nombre limité de patients présentant des AAM au niveau de l'étude.

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

## 3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion.

Les patients doivent être surveillés à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques. Après la première semaine suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 2 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques, il est également recommandé que les patients évitent de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 4 semaines après l'administration.

L'utilisation et la fabrication de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) nécessite des compétences et une structure particulière (non disponibles dans tous les établissements de santé). En effet, comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, il doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel).

## 3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :



## → Dans l'indication évaluée

### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>LF ou LZM réfractaire ou en rechute</b>		
<b>TRANSCEND FL (FOL-001)</b> NCT04245839	Etude de phase 2, non comparative, en ouvert, multi-cohortes et multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité de liso-cel.	30/09/2031
<b>Lymphomes non hodgkiniens dont LF, LLC, LM et myélome multiple</b>		
<b>Test du transgène sur tumeurs malignes secondaires</b> NCT06357754	Etude de suivi des cas de tumeur maligne secondaire / oncogenèse insertionnelle suivant la réception de liso-cel ou ide-cel pour analyser le site d'insertion.  Etude dans le cadre du PGR.	06/10/2038
<b>Lymphomes non hodgkiniens dont LF et myélome multiple</b>		
<b>JCAR017-BCM-005</b>	Etude non interventionnelle, post-autorisation, basée sur les données de registres pour caractériser l'incidence et la sévérité d'effets indésirables d'intérêt particulier mentionnés dans le RCP et surveiller l'émergence d'EI cliniquement importants qui n'auraient pas encore été identifiés dans le profil de tolérance de liso-cel, évaluer l'efficacité de liso-cel à long terme et la sécurité et l'efficacité de liso-cel dans certains sous-groupes de patients.  Etude dans le cadre du PGR.	Q4 2043

LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LM : Lymphome du manteau ; LZM : lymphome de la zone marginale.

## 4. Discussion

Au total, la demande de remboursement pour l'extension d'indication de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) chez les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique repose essentiellement sur les résultats d'une étude non comparative : **l'étude pivot TRANSCEND-FL**, étude de phase 2 non comparative, multi-cohortes (de type « basket »), multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du liso-cel **chez 107 patients adultes présentant un lymphome folliculaire**, réfractaire ou en rechute.

Les résultats d'une analyse intermédiaire devenue principale (extraction du 27/01/2023, suivi médian de 19,25 mois) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en 3<sup>e</sup> ligne et plus suggèrent que **97,0 % (IC<sub>95%</sub> [91,6 % ; 99,4 %] ; p < 0,0001) et 94,1 % (IC<sub>95%</sub> [87,5 % ; 97,8 %]) des patients ayant reçu BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) ont obtenu respectivement une réponse globale (critère de jugement principal) et une réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé)**. Les résultats des analyses de suivi sont cohérents avec ceux de l'analyse principale (extraction la plus récente au 31/03/2025, suivi médian de 41,46 mois) avec un taux de réponse globale de **97,1% (IC<sub>95%</sub> [91,7 % ; 99,4 %])** et un taux de réponse complète de **94,2% (IC<sub>95%</sub> [87,8 % ; 97,8 %])**.

**Les données de tolérance recueillies au cours du développement clinique de BREYANZI (liso-cel) ont porté sur un total 107 patients avec un suivi de 41,46 mois (min : 0,3 ; max 54,0 mois)**. Le profil de tolérance de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est notamment marqué par des événements en lien avec le mécanisme d'action des thérapies cellulaires CAR T, avec 58,9 % patients ayant présenté un syndrome de relargage des cytokines (dont grade ≥ 3 : 0,9%), 24,3 % ayant présenté une cytopénie prolongée, 15,9 % une toxicité neurologique (dont grade ≥ 3 : 1,9%) et 10,3 % une tumeur secondaire.

Les résultats issus de deux comparaisons indirectes ont également été fournis.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère non comparatif et en ouvert, de l'étude multi-cohortes TRANSCEND-FL, ayant sélectionné 2 des 4 cohortes sur la base des résultats, ainsi que les limites méthodologiques des comparaisons indirectes fournies, conduisant à une incertitude importante sur les résultats d'efficacité observés. Ces résultats ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à celle des alternatives thérapeutiques, en prenant en compte l'effet d'observation, l'effet placebo, et l'évolution naturelle de la maladie ;
- le faible nombre de patients inclus et une population sélectionnée (154 patients atteints de lymphome folliculaire présélectionnés dont 139 leucaphérisés et 114 en 3<sup>e</sup> ligne et plus) sans comorbidité lourde ;
- la population sur laquelle les critères d'efficacité sont mesurés exclut les patients leucaphérisés mais n'ayant pas reçu BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Toutefois, la stratégie de traitement par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) débute dès la leucaphérèse. Ainsi, en considérant également les patients leucaphérisés dans l'analyse, le taux de réponse sur le critère de jugement principal diminue à 93,0 % (IC<sub>95%</sub> [86,6 % ; 96,9 %], 106/114). De plus, il est à noter qu'aucune analyse de sensibilité n'était prévue au protocole pour la totalité de la population ayant reçu le liso-cel (n=107) ;
- la durée de suivi qui demeure limitée dans le contexte de cette maladie ;
- les analyses de sensibilité sur la réponse complète (confirmation par biopsie médullaire, contrairement aux critères de Lugano modifiés appliqués dans l'étude), suggérant que la proportion de patients en 3<sup>e</sup> ligne et plus ayant atteint une RC était plus faible par rapport à l'analyse principale (72,3 % contre 94,1 %). Les patients présentant une RC non confirmée par biopsie médullaire montraient une tendance vers une durée de réponse et une survie sans progression plus courtes par rapport aux patients ayant une RC confirmée ;
- du critère de jugement principal intermédiaire (TRG), ayant fait l'objet d'un amendement au protocole (passage du TRC en premier critère de jugement secondaire et du TRG en critère de jugement principal) ;
- l'absence de comparaison directe prévue dans le plan de développement clinique ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- du profil de tolérance marqué par des événements indésirables de grade  $\geq 3$  signalés chez 80,4 % des patients avec une tolérance inconnue à long terme ;
- l'inclusion de patients dans l'étude TRANSCEND-FL avec un score ECOG de 0 ou 1 : l'extrapolation des résultats obtenus à des patients ayant un état général ECOG  $> 1$  ne peut pas être assurée.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues d'une phase 2 non comparative, l'impact supplémentaire de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur l'organisation des soins.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est un traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) doivent avoir une espérance de vie et un état général compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables (près de la totalité des patients de l'étude pivot TRANSCEND-FL), avec en particulier des syndromes de relargage des cytokines (58,9 %), des cytopénies prolongées (24,3 %), des effets indésirables neurologiques (15,9 %), des événements indésirables de grades  $\geq 3$  (80,4 %), des séjours possibles en réanimation, ainsi que les contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue, à l'éloignement éventuel du centre qualifié et aux incertitudes sur la tolérance à long terme (notamment le risque de tumeur secondaire), l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale ;
- BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR T.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- ➔ La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques).
- Il s'agit d'un traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié (impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie non démontré) ;
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie pour le patient ou son entourage, considérant notamment, la nécessité d'une surveillance rapprochée du patient au cours de la première semaine suivant la perfusion, la potentielle hospitalisation dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques, ainsi que la nécessité pour les patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 2 semaines après la perfusion ;
- de l'impact sur l'organisation des soins considérant la nécessité :
  - d'habilitation des établissements selon des critères précis ;
  - de coordination entre différents services des centres autorisés à traiter par cellules CAR T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...) ;

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel),  $1,1-70 \times 10^6$  cellules/mL/ $1,1-70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel),  $1,1-70 \times 10^6$  cellules/mL /  $1,1-70 \times 10^6$  cellules/mL, dispersion pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et aux posologies de l'AMM chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, suggérant un taux de réponse globale de 97,0 % (IC<sub>95%</sub> [91,6 % ; 99,4 %]) dont 94,1 % (IC<sub>95%</sub> [87,5 % ; 97,8 %]) de réponse complète ;
- de l'incertitude sur les estimations de l'efficacité relative de ce traitement considérant l'absence de comparaison directe fournie, et de la faiblesse méthodologique des comparaisons indirectes réalisées, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative disponible était possible ;
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et à moyen terme ;

- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme du fait du délai de suivi limité à près de 42 mois ;

la Commission considère que BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), 1,1-70 x 10<sup>6</sup> cellules/mL / 1,1-70 x 10<sup>6</sup> cellules/mL, dispersion pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

## 5.5 Population cible

La population cible de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est représentée par les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes d'un traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Selon les derniers chiffres de Santé Publique France publiés en 2019, l'incidence a été estimée à 3 066 nouveaux cas de lymphome folliculaire en France en 2018<sup>10</sup> :

- le diagnostic de lymphome folliculaire était posé à un stade I-II (localisé) selon la classification Ann Arbor dans 10 à 15 % des cas<sup>31</sup>. Aussi, entre 2 606 et 2 759 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
- les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, qui représentent entre 20 à 30 % des cas, ne relèvent que d'une surveillance régulière. Par conséquent, un traitement serait instauré chez 1 824 à 2 208 patients chaque année en 1<sup>ère</sup> ligne ;
- en France, il est estimé que 80 % des patients rechutent après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et sont susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne (avis d'expert). Par conséquent, un traitement de deuxième ligne serait instauré chez 1 459 à 1 766 patients. Enfin, selon avis d'experts, environ 50 % des patients recevraient une 3<sup>e</sup> ligne de traitement, soit entre 730 et 883 patients.

Cependant, dans la mesure où la décision de traitement se fait au cas par cas en prenant en compte plusieurs déterminants (notamment l'état général, les facteurs de comorbidité, l'évolution de la maladie, les délais de production), la population cible de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans cette indication pourrait être plus faible, sans qu'il n'y ait de données qui permettrait de le quantifier avec précision.

La population cible est estimée au maximum à environ 880 patients par an.

<sup>31</sup> C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

## 5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :

- à être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude TRANSCEND-FL ;
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus chez les patients atteints de lymphome folliculaire, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T.

La Commission réévaluera BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement ;
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection ;
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection ;
- la persistance du CAR T ;
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient ;
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure ;
- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T ...).

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes < 10 %.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



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

L'utilisation de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'utilisateurs.

### → Autres demandes

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR T et aux risques encourus par le patient.