

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lisocabtagene maraleucel

**BREYANZI 1,1-70x10⁶
cellules/mL / 1,1-70x10⁶
cellules/mL,**

dispersion pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juin 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans « le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne ».

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) reste un traitement de 2^e ligne chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), du lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et du lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) et ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

Au regard des données disponibles, la place de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée. La Commission de la Transparence regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre BREYANZI et YESCARTA ne soit initiée à la date de cette réévaluation.

La Commission rappelle également que :

- En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lympho-déplétive 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 un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. – Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, 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.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – des données actualisées de l'étude de phase III TRANSFORM, au nouveau gel de base de l'analyse finale de la survie globale (suivi médian de 33,9 mois soit 16,4 mois supplémentaires) avec une absence de différence statistiquement significative ($HR=0,76$; $IC_{95\%}$ [0,48 ; 1,19]) de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) en termes de survie globale par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivie, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) ; – des données actualisées issues de deux études non comparatives TRANSCEND PILOT et TRANSCEND-WORLD avec un suivi médian respectivement de 18,2 mois et 16,8 mois, ayant montré des taux de réponse globale de 80,3 % ($IC_{95\%}$: 68,2 % - 89,4 %) et de 63 % ($IC_{95\%}$: 42,4 % - 80,6 %), similaires à la précédente évaluation de 2023 ; – du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) principalement issues du registre français DESCAR-T (16 centres actifs, 259 patients inclus, suivi médian de 5,7 mois depuis l'éligibilité). et ce malgré : – dans l'étude TRANSFORM : • un pourcentage non négligeable de patients du bras standard ayant reçu un CAR T en 3^e ligne après progression ou réponse insuffisante (<i>switch</i> protocolaire 63 %) dans l'étude TRANSFORM ; – dans le registre DESCAR-T : • des données descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 5,7 mois [$IC_{95\%}$: 5,3 ; 7,3] alors que l'accès précoce a été octroyé en septembre 2022), • dans le contexte de données comparatives disponibles dans un essai contrôlé randomisé (étude TRANSFORM) avec un suivi médian de 33,9 mois, • et qui présentent des données manquantes importantes (jusqu'à environ 20 % pour certaines caractéristiques des patients et de la maladie et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée ;

	– des comparaisons indirectes ne permettant pas de tirer de conclusion formelle ; la Commission maintient une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans la prise en charge 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.
Population cible	Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 20/09/2023, à savoir que la population cible de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), correspond aux 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. La population cible de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), reste donc estimée au maximum à 870 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des données actualisées de survie globale de l'étude TRANSFORM après un recul de 3 ans voire 5 ans de chaque patient. La Commission décidera de l'opportunité de réévaluer ce médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.
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 une prise en charge hospitalière et nécessitant une grande vigilance) 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

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	24
3.5 Modification du parcours de soins	30
3.6 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	35
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à l'initiative de la Commission de la Transparence sur la base des données demandées dans son avis du 20/09/2023¹. Pour rappel, la Commission de la Transparence avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu (ASMR) III dans l'indication de l'AMM comme traitement en 2^e ligne du LDGCB, du LHGCB, LMPGCB et du LF3B. Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, la tolérance, ainsi que de la complexité du processus de traitement, la Commission de la Transparence avait demandé : – à être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude TRANSFORM (attendue pour la fin de l'année 2023), – et la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le traitement en 2^e ligne du LDGCB, du LHGCB, LF3B, et LMGCBC, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T. La Commission souhaitait réévaluer BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur la base des données demandées ci-dessus et être destinataire des résultats un délai de 3 ans à compter de la date de son avis du 20 septembre 2023.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	lisocabtagene maraleucel (L01XL08) BREYANZI 1,1-70x10⁶ cellules/mL / 1,1-70x10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion – 1 à 4 flacons de 4,6 ml de chaque composant cellulaire CD8+ ou CD4+ (CIP : 34009 550 895 3 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 04/04/2022 « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. » Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication : 28/04/2023

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 20 septembre 2023 relatif à l'inscription de la spécialité BREYANZI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20349_BREYANZI_PIC_INS_AvisDef_CT20349_EPI790.pdf

	« Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunoconjointothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. » – Extension d'indication : 12/03/2025 « 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. » – Extension d'indication : 21/11/2025 « 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). » Engagements de mesures post-autorisation dans le cadre de l'AMM² : Etude de sécurité non interventionnelle post-autorisation (PASS), 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'événements indésirables 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. Rapport de sécurité final : en 2043
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Médicament de thérapie innovante (MTI)
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie « Breyanzi est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4 du RCP). Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans un ou plusieurs flacon(s). La dose cible est de 100×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs (pour un ratio cible de 1:1 de composants cellulaires CD4+ et CD8+) dans un intervalle compris entre 44 et 120×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfIC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose. » [...] Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une thérapie cellulaire et génique antinéoplasique. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est un CAR T anti-CD19.

² EPAR BREYANZI disponible sur le site de l'EMA : [Breyanzi | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est pris en charge en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Il est en cours d'évaluation en Belgique et en Espagne. Pour les États-Unis, une AMM a été octroyée le 24/06/2022 dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) incluant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) : – Réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie ; – Ou réfractaires ou en rechute suivant un traitement de première ligne de chimiothérapie et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en raison de comorbidités ou de l'âge. »
Autres indications de l'AMM	BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LF3B réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) 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. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) 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).
Rappel des évaluations précédentes	Historique dans l'indication évaluée de l'AMM : 09/2022³ et 09/2023⁴ : autorisation d'accès précoce pré-AMM octroyée puis renouvelée en accès précoce post-AMM dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (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). 09/2023⁵ : autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée dans l'indication suivante : 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. 09/2023¹ : la Commission a évalué BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans l'indication « 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

³ HAS. Décision n°2022.0295/DC/SEM du 8 septembre 2022 du Collège de la Haute Autorité de Santé et avis du 31 août 2022 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi_ap92_decision_et_avis_ct.pdf

⁴ HAS. Décision n°2023.0310/DC/SEM du 7 septembre 2023 du Collège de la Haute Autorité de Santé et avis du 6 septembre 2023 portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/breyanzi_decision_et_avisct_ct-ap242.pdf

⁵ HAS. Décision n°2023.0314/DC/SEM du 7 septembre 2023 du Collège de la Haute Autorité de Santé et avis du 6 septembre 2023 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BREYANZI. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/breyanzi_decision_et_avisct_ct-ap243.pdf

	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. » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 15 avril 2026. • Date d'adoption : 6 mai 2026. • Date d'examen des observations du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 3 juin 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas). On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH⁶.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %⁷) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus). Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Par exemple, le lymphome folliculaire de type B qui représente environ 80 % des formes indolentes de LNH peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera alors de lymphome folliculaire transformé (TFL). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB auquel il est de ce fait assimilé.

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

Le Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB), ou lymphomes double ou triple hit, est caractérisé par une histologie similaire à celle des LDGCB, et présente des mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6⁸).

⁶ Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

⁷ Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

⁸ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127(20):2375-90

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

Epidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018⁹ à plus de 5 000 nouveaux cas, dont 55 % survenant chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme). Deux tiers des malades ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic. La médiane de survie des patients en rechute précoce (dans les 12 mois) est estimée à 11,8 mois¹⁰ et 7,1 mois¹¹ chez les patients réfractaires primaires.

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement des patients adultes atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB et de LF3B repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie. Le score IPI (International Prognostic Index) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et des atteintes extra-ganglionnaires.

D'après les recommandations de l'ESMO 2025 (European Society for Medical Oncology) et du NCCN 2025 (National Comprehensive Cancer Network)^{12,13}, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage) :

- ➔ **En 1^{ère} ligne**, le protocole R-CHOP¹⁴ est le traitement de référence pour la majorité des patients atteints de LDGCB. En présence d'un haut risque biologique (notamment anomalies de type MYC ± BCL2/BCL6) dans le LHGCB, une intensification de l'immunochimiothérapie peut être envisagée, chez les patients éligibles, avec l'utilisation de protocoles tels que le R-ACVBP¹⁵ (rituximab, adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone).
- ➔ **En 2^{ème} ligne**, le choix du traitement s'effectue en fonction du délai écoulé depuis la fin du traitement de 1^{ère} ligne :
 - **pour les patients réfractaires ou en rechute ≤ 12 mois :**
 - un traitement par CAR T pour les patients éligibles (YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). En effet, ces CAR T ont montré une supériorité par rapport à une stratégie classique incluant la greffe de cellules souches notamment en termes de survie sans événement.

⁹ Sante publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

¹⁰ A. Klink, C. Nabhan, et Ch. Lee, « Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large BCell Lymphoma Treated in the United States. J Clin Pathways. 2020;6:44-53. 4 », HMP Global Learning Network, 18 février 2020

¹¹ Michael Crump et al., « Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study », Blood 130, no 16 (19 octobre 2017): 1800-1808.

¹² Eyre, T. A. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025

¹³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2025. B-Cell Lymphoma

¹⁴ R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisolone.

¹⁵ R-AVCBP : rituximab, adriamycine (doxorubicine), cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone

- pour les patients non éligibles à un traitement par CAR T, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, constitue une alternative thérapeutique (COLUMVI (glofitamab) a été évaluée par la CT au titre du droit commun le 24 septembre 2025¹⁶).
- **pour les patients réfractaires ou en rechute > 12 mois :**
 - si la greffe de cellules souches est envisagée, une chimiothérapie haute dose est entreprise, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP¹⁷, R-ICE¹⁸ ou R-GDP¹⁹) suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose (intensification)²⁰ et d'une ACSH.
 - si la greffe de cellules souches n'est pas envisagée, la spécialité COLUMVI (glofitamab), en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine, est recommandée. D'autres traitements peuvent être proposés notamment le : MINJUVI (tafasitamab) en association au lénalidomide puis administré en monothérapie²¹, GemOx ± rituximab.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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
Anticorps monoclonal anti-CD20 / Anti-CD-3 humanisé				
COLUMVI (glofitamab) Roche	COLUMVI en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié (LDGCB NOS) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCSH)	24/09/2025 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR III par rapport à l'association rituximab, gemcitabine et oxaliplatine
MINJUVI (tafasitamab) Incyte Biosciences France	MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)	30/03/2022 (Inscription)	IMPORTANT en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B : – en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH, – et en 3^{ème} ligne et plus, seulement chez les patients non-	ASMR V par rapport à la prise en charge actuelle

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 septembre 2025 pour COLUMVI (glofitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21440_COLUMVI_PIC_EI_AvisDef_CT21440.pdf

¹⁷ R-DHAP : rituximab, dexaméthasone, cytarabine (Aracytine), et cisplatine.

¹⁸ R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine, et étoposide.

¹⁹ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

²⁰ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

²¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

			éligibles à KYMRIA [®] et YESCARTA	
CAR T				
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) GILEAD SCIENCES	YESCARTA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires	15/02/2023 (Extension d'indication)	IMPORTANT	ASMR III dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires

A noter que le polatuzumab POLIVY (polatuzumab) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, son service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission²² pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

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

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

➔ Traitement non médicamenteux

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une chimiothérapie de rattrapage.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La réévaluation de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) réfractaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochemiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne repose sur les données issues des études suivantes :

²² Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY (polatuzumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf

- **TRANSFORM**, étude de phase III, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport au traitement standard de 2^e ligne (chimiothérapie de « rattrapage » à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une auto-greffe de CSH) réalisée chez 184 patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont les données **ont été mises à jour au 13/12/2023 (suivi médian de 33,9 mois) et comprennent notamment l'analyse finale de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé)** ;
- **TRANSFORM-LTFU** (LTFU - NCT03435796), étude observationnelle de suivi à long terme ayant inclus à l'issue de l'étude TRANSFORM, les patients randomisés dans le groupe liso-cel ou les patients du *groupe standard of care* ayant reçu le liso-cel après *switch*.
- **TRANSCEND-PILOT**, étude de phase II, multicentrique, monobras, conduite chez 93 patients (dont 61 ayant reçu le traitement) et dont l'objectif était d'évaluer l'activité antitumorale, la pharmacocinétique et la tolérance du liso-cel chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont les données ont été mises à jour au 01/12/2022 (analyse finale avec un suivi médian de 18,2 mois) ;
- **TRANSCEND-WORLD**, étude de phase II, monobras, incluant 7 cohortes. La cohorte 2 a été conduite chez 32 patients (dont 27 ayant reçu le traitement) et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de liso-cel chez des patients adultes atteints de lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B et non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : dont les données ont été mises à jour au 15/12/2023¹ (analyse finale avec un suivi médian de 16,8 mois) ;
- **Registre DESCAR-T** : données d'utilisation issues du dernier rapport du LYSARC couvrant la période du 08/09/2022 au 17 février 2025, (suivi médian de 3,4 mois).
- **Données d'utilisation issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) - étude CAR-T REAL** : étude observationnelle rétrospective multicentrique, décrivant les parcours des patients français atteints d'un lymphome ou d'un myélome ayant reçu un CAR T et dont le séjour hospitalier a été clôturé entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024.
- **Une étude de comparaison indirecte²³ en seconde ligne chez les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui compare BREYANZI (liso-cel) versus une chimiothérapie (étude monobras TRANSCEND-PILOT comparée à des données de pratique courante) et une autre étude de comparaison indirecte (méta-analyse)²⁴ évaluant l'efficacité et la tolérance des CAR T chez les patients LDGCB en rechute ou réfractaire en 2^e ligne et plus.**

A noter que le laboratoire a également fourni :

- une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BREYANZI (liso-cel) par rapport à celles de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) en 2^e ligne de traitement ; au regard des limites méthodologiques de cette étude, cette dernière n'avait pas été retenue dans l'avis du 20/09/2023 et ne sera donc pas détaillée dans le présent avis.

²³ Ghosh N, Sehgal A, Liu FF, et al. Comparative efficacy of lisocabtagene maraleucel in the PILOT study versus second-line chemotherapy regimens in the real world. *Haematologica*. 2025;110(3):693-705. Published 2025 Mar 1. doi:10.3324/haematol.2024.285828

²⁴ Li Q, Xu S, Zhong Y, Rao P, Huang H, Huang Y. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol*. 2026 Jan 3;17:20406207251407511. doi: 10.1177/20406207251407511. PMID: 41492445; PMCID: PMC12764758

- 2 études de cohorte rétrospective^{25,26} qui compte tenu de leurs limites méthodologiques et leur faible niveau de preuve (études de nature rétrospectives et non comparatives) ne seront pas détaillées dans le présent avis.
- une étude issue du registre DESCAR-T ayant comparé l'efficacité de BREYANZI (liso-cel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (2^e ligne) qui ne sera pas détaillée dans le présent avis compte tenu du format fourni des résultats (abstract).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis CT du 20/09/2023)

Lors de son avis de septembre 2023¹, BREYANZI (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivi, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) **dans l'étude de phase III TRANSFORM**, randomisée, en ouvert, conduite **chez 184 patients** adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B LDGCB, de LHGCB, LMGCB et LF3B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une 1^{ère} ligne de traitement et éligibles à une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de CSH (ACSH) en termes de :

- **Survie sans événement** (SSE, critère de jugement principal) : supériorité de liso-cel en termes de SSE par rapport au traitement standard (HR=0,36 ; IC_{95%} [0,24 ; 0,52] ; p<0,0001)
- **Taux de réponse complète** (critère secondaire hiérarchisé) : plus élevé dans le groupe lisocabtagene maraleucel (liso-cel) que dans le groupe traitement standard (respectivement 73,9 % [IC_{95%} : 63,7 % ; 82,5 %] vs 43,5 % [IC_{95%} : 33,2 % ; 54,2 %] ; p<0,0001)
- **Survie sans progression** (critère secondaire hiérarchisé) : 37 événements ont été observés dans le groupe liso-cel versus 52 dans le groupe traitement standard ; réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès du groupe liso-cel par rapport au groupe contrôle (HR=0,40 ; IC_{95%} [0,26 ; 0,62] ; p<0,0001).

A noter que, à la date du **cut-off du 13/05/2022**, 66 patients étaient décédés : 28 dans le groupe liso-cel et 38 dans le groupe traitement standard. **Aucune différence statistiquement significative sur la survie globale n'avait été mise en évidence entre les deux groupes (HR = 0,72 ; IC_{95%} = [0,44 - 1,18] ; p= NS)) avec un suivi médian de 17,5 mois, lors de cette analyse intermédiaire de l'étude TRANSFORM.**

Les résultats de deux études non comparatives (TRANSCEND PILOT et WORLD), réalisée chez respectivement 61 et 27 patients ayant reçu le liso-cel, non éligibles à une stratégie intégrant l'auto greffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T, suggéraient que respectivement 80,3 % (IC_{95%} [68,2 ; 89,4]) et 63,0 % (IC_{95%} [42,4 ; 80,6]) des patients ayant reçu BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) ont eu une réponse globale.

La Commission avait souligné plusieurs limites telles que l'absence de démonstration de supériorité en termes de survie globale par rapport au groupe standard, la possibilité dans l'étude TRANSFORM du *switch* du groupe standard (chimiothérapie de rattrapage + autogreffe) vers le groupe expérimental (BREYANZI) rendant difficile l'interprétation des résultats, la nature non comparative et l'effectif réduit

²⁵ Ochi, T., Makita, S., Hiratsuka, A. et al. Real-world effectiveness and safety of lisocabtagene maraleucel for relapsed/refractory large B cell lymphoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 31, 428–435 (2026). <https://doi.org/10.1007/s10147-025-02946-4>

²⁶ Deschênes-Simard X, Bromberg M, Devlin SM, et al. Comparative real-world outcomes of CD19-directed CAR T-cell therapies in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2025;9(21):5571-5584. doi:10.1182/bloodadvances.2025016778

des études TRANSCEND PILOT et WORLD, le caractère exploratoire des données de qualité de vie, et enfin l'impossibilité de préciser la place de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport à l'autogreffe chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage.

La Commission avait conclu à un **SMR important et une ASMR III**, et avait souhaité réévaluer BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans un délai de 3 ans à compter de la date du présent avis sur la base des données ci-dessous en demandant :

- à être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude TRANSFORM (attendue pour la fin de l'année 2023),
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le traitement en 2^e ligne du LDGCB, du LHGCB, LF3B, et LMGCB, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commun aux médicaments à base de cellules CAR T.

La Commission, précisait 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) ».

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude TRANSFORM (étude comparative - analyse finale de la survie globale)

L'analyse finale de la survie globale provient d'un gel de base du 13 décembre 2023, incluant les 184 patients randomisés (n=92 BREYANZI (liso-cel), n=92 traitement standard), avec un suivi médian de 33,9 mois (soit 16,4 mois supplémentaires par rapport à l'analyse précédente dont le suivi médian était de 17,5 mois).

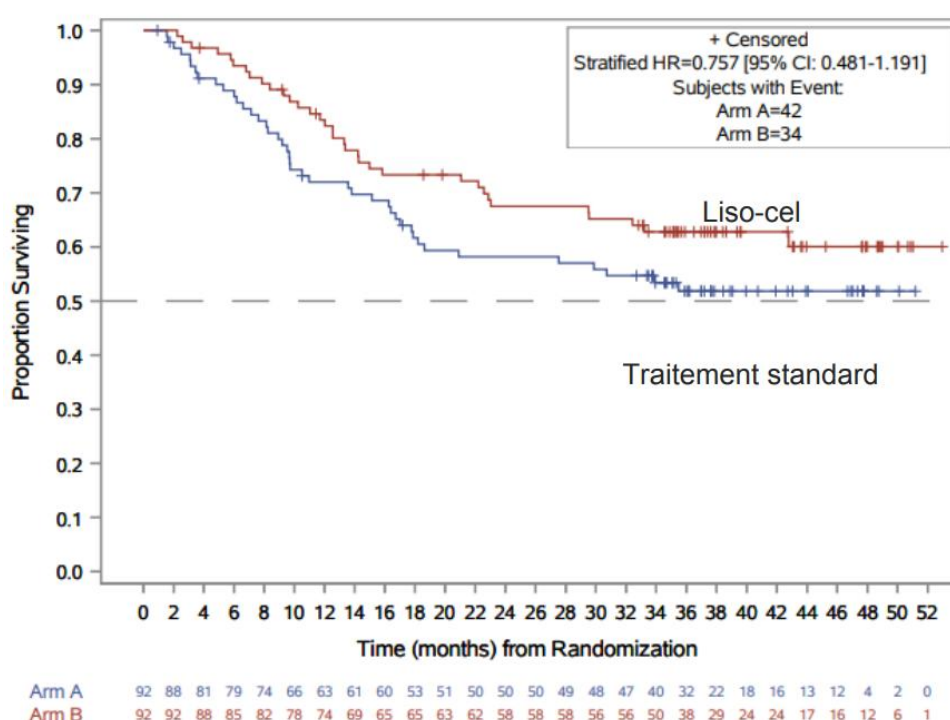
A la date de cette analyse, 76 décès sont survenus : 34 dans le groupe liso-cel et 42 dans le groupe traitement standard, soit 10 décès supplémentaires par rapport au précédent gel de base (6 de plus dans le groupe liso-cel et 4 de plus dans le groupe traitement standard).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux groupes de traitement (HR = 0,76 ; IC_{95%} = [0,48 - 1,19] ; p= NS) dans la population ITT avec un suivi médian de 33,9 mois. La médiane de survie globale était non atteinte dans les deux groupes.

A noter que 63 % (58/92) des patients du groupe contrôle ont reçu un traitement ultérieur par CAR T (*switch*).

Des analyses de sensibilité exploratoires et prévues au protocole, tenant compte du *switch* ont été conduites et suggèrent les résultats suivants lorsque le *switch* est pris en compte : un HR de 0,34 (IC_{95%} : 0,19 – 0,60) en utilisant le modèle de *rank-preserving structural failure time* (RPSFT) et de 0,57 (IC_{95%} : 0,36 – 0,90) avec le modèle *2-stage Weibull* (TSE)) mais avec de larges intervalles de confiance.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé – Étude TRANSFORM (extraction de base du 13/12/2023 – analyse finale), population ITT



A titre informatif, les résultats descriptifs de SSE à plus long terme ont été fournis et semblent cohérents avec les résultats initiaux (HR=0,38 [IC_{95%} : 0,26 ; 0,54]) et une médiane de SSE de 29,8 mois dans le groupe BREYANZI *versus* 2,3 mois dans le groupe traitement standard.

3.2.2.2 Etude TRANSFORM-LTFU (étude de suivi à long terme)

L'étude TRANSFORM-LTFU est une étude de suivi à long terme observationnelle ayant inclus les patients de l'étude TRANSFORM ayant reçu une perfusion de liso-cel (soit randomisés dans le groupe liso-cel ou le groupe *standard of care* et ayant reçu le liso-cel après *switch*) et suivi jusqu'à 15 ans après l'administration de la perfusion de liso-cel. A noter qu'aucun patient n'a reçu le liso-cel dans le cadre du protocole de la LTFU.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie globale (SG), la survie sans progression (évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) dans TRANSFORM et par les investigateurs dans la LTFU) et la tolérance.

Les résultats disponibles sont purement descriptifs et issus d'une publication²⁷ qui présente les résultats après environ 4 ans de suivi.

A titre informatif, parmi les 184 patients randomisés dans l'étude TRANSFORM, 67 patients ont été inclus dans l'étude LTFU (43/92 ayant été randomisés dans le groupe liso-cel et 24/61 du groupe standard ayant reçu le liso-cel dans le cadre d'un *switch*). Lorsqu'on combine les données de l'étude TRANSFORM et celles de l'étude LTFU, le suivi médian était de 40,1 mois pour le bras liso-cel et de 33,4 mois dans le groupe traitement standard incluant les patients ayant reçu liso-cel dans le cadre d'un *switch* (standard *switch*). Les études combinées TRANSFORM et LTFU ont montré dans le groupe des patients randomisés dans le bras liso-cel un taux de SG à 48 mois de 61,5 % (IC_{95%} : 51,2 % - 71,7 %) et de SSP de 52,2 % (IC_{95%} : 41,5 % - 62,8 %). Les médianes de SG et de SSP n'étaient pas atteintes après 4 ans de suivi.

3.2.2.3 Etude TRANSCEND-PILOT (étude non comparative)

Au gel de base du 1^{er} décembre 2022, le suivi médian était de 18,2 mois après injection de liso-cel (n=61 ; âge médian : 74 ans).

L'étude TRANSCEND-PILOT, non comparative, réalisée chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T rapporte un taux de réponse globale (TRG) évaluée par le Comité d'évaluation indépendant (CRI) a été de 80,3 % (IC_{95%} [68,2 % ; 89,4 %]) dont 33 réponses complètes et 16 réponses partielles.

3.2.2.4 Etude TRANSCEND-WORLD (étude non comparative, cohorte 2)

Au gel de base du 15 décembre 2023, le suivi médian était de 16,8 mois après injection de liso-cel (n=27).

L'étude TRANSCEND-WORLD, non comparative, réalisée chez des patients non éligibles à une stratégie intégrant l'autogreffe mais qui restent éligibles à un traitement par CAR T rapporte un TRG évaluée par le CRI de 63,0 % (IC_{95%} [42,4 % ; 80,6 %]) dont 13 patients (48,1 %) avec une réponse complète et 4 (14,8 %) avec une réponse partielle.

Qualité de vie

Pour rappel, la qualité de vie des patients a été analysée dans les études TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQC30, FACT-LymS, EQ-5D-5L. Néanmoins, le taux de remplissage limité des questionnaires de l'étude TRANSFORM n'a pas permis de comparer les deux groupes de l'étude. Compte tenu, du schéma non comparatif des études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD, les résultats sont purement descriptifs. Ainsi, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

²⁷ Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al. Long-term survival with lisocabtagene maraleucel in second-line large B-cell lymphoma from TRANSFORM. Blood Adv. 2026; bloodadvances.2025019303.

3.2.2.5 Comparaison indirecte à des données de pratique courante en seconde ligne de traitement²⁸

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du liso-cel en seconde ligne de traitement comparativement à la chimiothérapie chez des patients avec lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaires (R/R) non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La comparaison indirecte a été réalisée entre les données suivantes :

- Cohorte de patients traités : les données des patients inclus dans l'étude de phase II TRANSCEND-PILOT.
- Groupe contrôle : 3 cohortes définies à partir de données rétrospectives issues de sources multiples chez des malades atteints d'un lymphome à grandes cellules B (origine USA, Europe et Japon) répondant aux critères d'éligibilité de l'étude TRANSCEND-PILOT et ayant reçu une chimiothérapie de 2^e ligne en pratique courante (n = 273).

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant un ajustement par une méthode de pondération inverse par probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weighting*, IPTW).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global et les critères de jugement secondaires étaient multiples : taux de réponse complète, durée de réponse, survie sans progression, nouveau traitement, survie sans évènement, survie globale.

Il convient de noter les limites méthodologiques suivantes concernant cette comparaison indirecte :

- les incertitudes (éléments non décrits ou non rapportés de façon détaillée) sur la qualité de la sélection des patients contrôles issus de sources hétérogènes, la vérification des hypothèses sous-jacentes à ce type d'analyse (support commun, notamment), sur l'effet du traitement ciblé par la pondération et les analyses effectuées ;
- l'absence de description des poids et des tailles des échantillons appariés empêchant de quantifier l'incertitude des estimations fournies ;
- un biais de confusion résiduel ne pouvant être exclu.

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats de cette comparaison indirecte ne seront pas présentés car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

3.2.2.6 Méta-analyse²⁹

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des CAR T pour les lymphomes B à grandes cellules en rechute ou réfractaires (R/R) (2^e ligne et plus).

Les données de cette méta-analyse sont issues d'une revue systématique de la littérature dont la recherche s'étendait jusqu'au 29/11/2023 avec les critères de sélection suivants :

- Étude interventionnelle ou cohorte de patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grande cellules B en rechute ou réfractaire ayant inclus au moins 10 patients traités par CAR T ;
- Et ayant évalué les produits suivant YESCARTA (axi-cel), KYMRIA (tisa-cel) ou BREYANZI (liso-cel), avec au moins une mesure d'efficacité suivante (taux de réponse globale, survie

²⁸ Ghosh N, Sehgal A, Liu FF, Kostic A, Crotta A, De Benedetti M, Faccone J, Peng L, Gordon LI. Comparative efficacy of lisocabtagene maraleucel in the PILOT study versus second-line chemotherapy regimens in the real world. *Haematologica*. 2025 Mar 1;110(3):693-705. doi: 10.3324/haematol.2024.285828. PMID: 39479862; PMCID: PMC11873703

²⁹ Li Q, Xu S, Zhong Y, Rao P, Huang H, Huang Y. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol*. 2026 Jan 3;17:20406207251407511. doi: 10.1177/20406207251407511. PMID: 41492445; PMCID: PMC12764758

globale, taux de réponse complète et partielle, et survie sans progression depuis injection des CAR T) ou de tolérance (SRC, événements neurologiques).

Il s'agit d'une méta-analyse pour laquelle le biais de publication a été évalué par le test de Egger, la qualité des études par l'échelle de NewCastle-Ottawa ou le score de Jadad et l'hétérogénéité entre les études par le test Q de Cochrane avec estimation du I^2 de Higgins. Une méta régression a été réalisée pour évaluer l'influence de certaines caractéristiques sur les tailles d'effet observées.

Il convient de noter les limites méthodologiques suivantes concernant cette méta-analyse ayant inclus 37 études au total (20 avec axi-cel, 8 avec axi-cel vs tisa-cel, 5 avec tisa-cel, 4 avec liso-cel) :

- hétérogénéité importante des études incluses :
 - en termes de population : 5 études chez des patients en deuxième ligne de traitement et 7 en deuxième ligne et plus (population plus large que l'indication évaluée) ;
 - illustrée par des valeurs du I^2 supérieures à 80 % concernant l'hétérogénéité des effets sur la survie et des valeurs de I^2 allant jusqu'à plus de 95 % pour l'hétérogénéité des effets sur la PFS ;
- la faible qualité de certaines études incluses (études de cohorte rétrospective, phase 2 non comparative, phase I monobras).

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats de cette méta-analyse ne seront pas présentés car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude TRANSFORM

➔ Rappel des données initiales (gel de base du 13 mars 2023)

La population de tolérance incluait 183 patients, dont 92 dans le groupe liso-cel et 91 dans le groupe traitement standard.

Dans l'ensemble, les événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 étaient fréquents dans les deux groupes, rapportés chez 92,4 % des patients ayant reçu le liso-cel et 86,8 % ayant reçu le traitement standard. Les EI les plus fréquents (seuil > 20 %) étaient d'ordre hématologique dans les deux groupes, notamment une neutropénie (81,5 % vs 53,8 %), une anémie (63,0 % vs 63,7 %), une thrombopénie (57,6 % vs 68,1 %), ainsi que des nausées (53,3 % vs 57,1 %), une pyrexie (29,3 % vs 23,1 %) et des céphalées (42,4 % vs 22,0 %).

Au total, 12 % de neurotoxicité identifiée par l'investigateur (iiNT) (dont 4,3 % de grade ≥ 3) ont été observés. Aucun événement de grade 4 ou 5 ont été observés dans le groupe liso-cel : les événements d'iiNT les plus fréquemment rapportés dans le groupe liso-cel étaient : l'aphasie (4,3 %), les tremblements (4,3 %), l'encéphalopathie (2,2 %) et l'état confusionnel (2,2 %). Par ailleurs, les toxicités neurologiques ont été de 64,1 % dans le groupe liso-cel versus 63,7 % dans le groupe traitement standard, dont 13,0 % de grade ≥ 3 dans le groupe liso-cel versus 6,6 % dans le groupe standard.

Environ la moitié des patients du groupe liso-cel avaient présenté un syndrome de relargage des cytokines (SRC) tous grades (48,9 %), dont un de grade ≥ 3 , non fatal. Le délai médian de survenue d'un SRC a été de 5,0 jours après l'administration de liso-cel.

Des infections tous grades ont été rapportées dans les deux groupes (42,4 % dans le groupe liso-cel versus 39,6 % dans le groupe traitement standard), dont 15,2 % versus 20,9 % de grades ≥ 3 .

Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) a été comparable entre les deux groupes (47,8 % dans le groupe liso-cel vs 48,4 % dans le groupe traitement standard). Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe liso-cel ont été le SRC (13,0 %), la neutropénie fébrile (7,6 %), la neutropénie (7,6 %) et la pyrexie (6,5 %).

Le pourcentage de décès (toutes causes) a été de 14,1 % dans le groupe liso-cel vs 8,8 % dans le groupe traitement standard. Des EI d'issue fatale ont été rapportés chez un patient dans le groupe liso-cel avec une altération de l'état général dans le contexte d'une progression de la maladie) et chez deux patients dans le groupe traitement standard (un sepsis et un syndrome de détresse respiratoire aiguë).

➔ **Nouvelles données (gel de base du 13 décembre 2023)**

Les données de tolérance issue de l'extraction de base du 13/12/2023 portent sur les 183 patients traités de l'étude TRANSFORM (92 dans le groupe liso-cel et 91 dans le groupe traitement standard), avec un suivi médian de 33,9 mois dans les deux groupes de traitement.

Tolérance générale

Le tableau ci-dessous détaille le profil de tolérance général des patients dans le groupe des patients traités par liso-cel dans l'étude TRANSFORM.

Tableau 2 : Tolérance générale (Population de tolérance) – Etude TRANSFORM (extraction de base du 13/12/23)

	Groupe liso-cel (n=92)	Groupe traitement standard (n=91)
Au moins 1 EI tous grades, n (%)	92 (100)	90 (98,9)
Au moins 1 EI de grades 3-4, n (%)	85 (92,4)	81 (89,0)
Au moins 1 EIG, n (%)	43 (46,7)	45 (49,5)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement, n (%)	0 (0,0)	4 (4,4)

Evénements indésirables ayant entraîné le décès

Au total 76 décès ont été rapportés : 34 décès dans le groupe liso-cel (37,0 %), 9 dans le groupe traitement standard (9,9 %) et 33 dans le groupe traitement standard ayant réalisé le switch (56,9 %). La principale cause de décès restait la maladie elle-même ou une complication liée à la maladie : 48 décès dont 20 décès (21,7 %) dans le groupe liso-cel, 4 (4,4 %) dans le groupe traitement standard et 24 (41,4 %) dans le groupe switch.

Les EI fatals (grade 5) survenus sous traitement étaient : 2 cas dans le groupe liso-cel (altération de l'état général dans un contexte de progression tumorale sous R-GDP/liso-cel, et syndrome myélodysplasique survenu à J312 sous R-ICE/liso-cel) et 2 cas dans le groupe traitement standard (sepsis et syndrome de détresse respiratoire aiguë sous R-ICE et BEAM respectivement). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Evénements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

La proportion de patients ayant présenté un EIIP a été de 90,2 % (n=83) dans le groupe liso-cel versus 75,8 % (n=69) dans le groupe traitement standard. Le type d'EIIP le plus souvent rapporté a été les toxicités neurologiques (64,1 % (n=59) versus 62,6 % (n=57)).

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Les SRC ont été rapportés chez environ la moitié des patients traités par liso-cel (48,9 % des patients [n=45] dans le groupe liso-cel et 46,6 % (n=27) dans le groupe post *switch*). Les SRC ont été majoritairement de grades 1-2 avec 1 cas de grade 3 dans le groupe liso-cel et 1 cas de grade 3 dans le groupe *switch*. Aucun SRC de grade 4 et 5 n'a été rapporté.

Toxicités neurologiques

Les toxicités neurologiques liées au traitement par CAR T ont été observées chez 10,9 % (n=10) des patients du groupe liso-cel (4,3 % de grades ≥ 3), sans cas de grades 4 ou 5. Les symptômes les plus courants incluaient aphasie et tremblements (4,3 %) ainsi qu'encéphalopathie, vertiges et céphalées (2,2 %). Le délai médian d'apparition était de 11 jours et celui de résolution de 4,5 jours. La majorité des cas ont reçu un traitement par corticoïdes ou tocilizumab.

Chez les patients ayant reçu liso-cel dans le cadre d'un *switch*, 19,0 % (n=11) ont présenté une toxicité neurologique identifiée par l'investigateur. Les caractéristiques de ces événements ont été les suivantes : 2 cas de grades ≥ 3 (3,4 %), aucun cas de grade 5 rapporté, un délai médian de survenue de 8 jours et un délai médian de résolution de 11 jours. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient essentiellement des tremblements (8,6 % [n=5]), un état confusionnel (8,6 % [n=5]) et une aphasie (5,2 % [n=3]).

Cytopénies prolongées

Les cytopénies prolongées étaient définies comme les cytopénies de grades ≥ 3 évaluées au 35^e jour après l'administration de liso-cel ou de l'initiation du traitement standard. La proportion de patients ayant présenté des cytopénies prolongées de grades ≥ 3 était de 43,5 % (n=40) dans le groupe liso-cel *versus* 3,3 % (n=3) dans le groupe traitement standard, notamment du fait de l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion avant l'injection de liso-cel. Parmi les patients du groupe liso-cel présentant des cytopénies prolongées de grade ≥ 3 , on notait une neutropénie chez 34 (37,0 %), une thrombopénie chez 34 (37,0 %) et une anémie chez 11 (12,0 %). Dans le groupe traitement standard, on notait une neutropénie chez 2 patients (2,2 %) et d'une anémie chez 1 patient (1,1 %).

Infections sévères

La proportion de patients ayant présenté des infections sévères (grades ≥ 3) était de 15,2 % (n=14) dans le groupe liso-cel *versus* 20,9 % (n=19) dans le groupe traitement standard.

Les hypogammaglobulinémies étaient plus fréquentes dans le groupe liso-cel (10,9 % [n=10] *versus* 3,3 % [n=3] respectivement pour les groupes liso-cel et traitement standard).

3.3.2 Etude TRANSCEND-PILOT

– Rappel des données initiales (issues du gel de base du 24/09/2021)

Les résultats disponibles concernaient les 61 patients traités par liso-cel avec un suivi médian de 12,25 mois. La quasi-totalité des patients (96,7 %) avaient présenté au moins un événement indésirable, dont 78,7 % de grade ≥ 3 , principalement des toxicités hématologiques.

Parmi les événements d'intérêt particulier liés à la thérapie CAR T, un SRC avait été rapporté chez 37,7 % des patients (1,6 % de grade ≥ 3 , aucun cas fatal) et une neurotoxicité identifiée par l'investigateur chez 31,1 % des patients (4,9 % de grade ≥ 3). Des cytopénies prolongées (grade ≥ 3) avaient été observées chez 29,5 % des patients et des infections sévères (grade ≥ 3) chez 6,6 % des patients.

Trois décès liés à des événements indésirables ont été rapportés : 2 infections virales fatales liées au COVID-19 et 1 pour une autre raison (insuffisance respiratoire aiguë), aucun n'ayant été considéré comme directement lié à liso-cel par l'investigateur.

➔ Nouvelles données (issues du gel de base du 01/12/2022)

Les données de tolérance actualisées concernent les 61 patients traités par liso-cel. Au total, 96,7 % des patients ont présenté un EI. Les EI les plus fréquents étaient des EI d'ordre hématologique, les EI survenus chez plus de 10 % des patients étaient la neutropénie (50,8 %), l'anémie (31,1 %), la thrombocytopénie (29,5 %), la leucopénie (23,0 %) et la lymphopénie (13,1 %).

Les EIs de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 48 patients (78,7 %), avec comme événements les plus fréquents (≥ 15 %) : la neutropénie (47,5 %), la thrombocytopénie (21,3 %), la leucopénie (21,3 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier, un SRC a été observé chez 37,7 % (dont 1,6% de grades ≥ 3) des patients, une toxicité neurologique évaluée par l'investigateur chez 31,1% (dont 4,9% de grades ≥ 3), une cytopénie prolongée chez 29,5 %, une hypogammaglobulinémie chez 8,2 % et une infection de grade ≥ 3 chez 6,6 %.

Vingt-neuf (50,9 %) patients ont eu au moins un événement indésirable pendant la période post-traitement dont 17,5 % de grades ≥ 3 .

Depuis l'extraction du 24/09/2021, 2 patients ont développé des effets indésirables post-traitement. Le premier patient (qui avait déjà eu un EI post-traitement de carcinome épidermoïde cutané de grade 2) a eu une tumeur maligne de l'oreille externe de grade 2. Pour le second patient, deux EIs post-traitement ont été signalés : une spasticité musculaire de grade 2 et une sclérose latérale amyotrophique de grade 2. Ces EIs post-traitement ont été considérés comme non liés à la chimiothérapie de lymphodéplétion ou au liso-cel.

Concernant les tumeurs secondaires, 3 événements sont survenus chez 2 patients en période post-traitement : 1 carcinome épidermoïde de la peau de grade 2 et un néoplasme malin de l'oreille externe de grade 2 (nouvel événement par rapport aux données initiales), et 1 syndrome myélodysplasique de grade 4.

Au total, 4 décès supplémentaires ont eu lieu depuis le dernier gel de base, tous plus de 90 jours après la perfusion de liso-cel et attribués à la progression de la maladie.

Aucun nouveau signal n'a été identifié.

3.3.3 Etude TRANSCEND-WORLD

➔ Rappel des données initiales (issues du gel de base du 02/03/2022)

Les résultats disponibles concernaient les 27 patients traités par liso-cel avec un suivi médian de 7,69 mois. La quasi-totalité des patients (96,3 %) avaient présenté au moins un événement indésirable, dont 92,6 % de grade ≥ 3 , principalement des toxicités hématologiques (neutropénie [81,5 %], thrombopénie [40,7 %], anémie [29,6 %]).

Parmi les événements d'intérêt particulier liés à la thérapie CAR T, un SRC avait été rapporté chez 48,1 % des patients, tous grade 1-2 et aucun n'ayant entraîné le décès. Une neurotoxicité identifiée par l'investigateur (iINT) avait été rapportée chez 14,8 % des patients, dont 1 cas de grade 3 (3,7 %), et 3 de grade 1 (11,1 %). Des cytopénies prolongées avaient été observées chez 18,5 % des patients et des infections sévères (grade ≥ 3) chez 11,1 % des patients, sans décès par infection.

Un seul EI fatal (grade 5) a été rapporté dans la population traitée : un syndrome d'activation macrophagique (MAS/HLH) de grade 4 survenu au jour 39, considéré comme lié à liso-cel par l'investigateur, ayant entraîné le décès au jour 50.

➔ **Nouvelles données (issues du gel de base du 15/12/2023)**

Les données de tolérance actualisées concernent les 27 patients traités par liso-cel. Au total, 96,3 % des patients ont présenté un EI. Les EI les plus fréquents étaient des EI d'ordre hématologiques (92,6 %). Les EIs de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 25 patients (92,6 %), avec comme événements les plus fréquents (≥ 15 %) : la neutropénie (81,5 %), l'anémie (25,9 %) la thrombocytopénie (22,2 %), la leucopénie (14,8 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier, un SRC a été observé chez 48,1 % des patients (aucun grades ≥ 3), une toxicité neurologique évaluée par l'investigateur chez 14,8 % (dont 3,7% de grades ≥ 3), une cytopénie prolongée chez 18,5 %, une hypogammaglobulinémie chez 11,1 % et une infection de grade ≥ 3 chez 11,1 %.

Aucun nouveau signal n'a été identifié.

3.3.4 Etude TRANSCEND-LTFU

Des EI tous grades confondus, ont été rapportés chez 2 patients (hypogammaglobulinémie et dyspnée ; n = 1 chacun). Des EI de grade 3 ou 4 ont été observés chez 1 patient (dyspnée). Aucun EI n'a conduit au décès. Au total, 7 décès sont survenus au cours de la LTFU : 2 dans le groupe liso-cel (une infection liée au COVID et un de mucormycose) et 5 chez les patients ayant reçu le liso-cel dans le cadre d'un switch (4 pour progression du lymphome et 1 pour arrêt cardiaque).

3.3.5 Données issues du PGR et du PSUR

Le résumé des risques du PGR de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) (version 6.2, 10/04/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes – PGR

Risques importants identifiés	Syndrome de relargage des cytokines Toxicité neurologique incluant les ICANS Infections Hypogammaglobulinémie Syndrome d'activation des macrophages / lymphohistiocytose hémophagocytaire Syndrome de lyse tumorale Cytopénie, incluant l'insuffisance médullaire Tumeurs malignes secondaires à lymphocytes T
Risques importants potentiels	Affections auto-immunes Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte Tumeurs secondaires (à l'exception des tumeurs secondaires à lymphocytes T) Génération de lentivirus compétents pour la réplication Immunogénicité Transmission d'agents infectieux Réduction de la viabilité de BREYANZI en raison d'une manipulation inappropriée du produit

Informations manquantes

Impact sur la grossesse et l'allaitement
Tolérance à long terme
Tolérance chez les patients âgés < 18 ans
Tolérance chez les patients âgés ≥ 75 ans

Selon le dernier PBRER disponible (PBRER n°6, 05 août 2024 – 04 février 2025), l'exposition cumulée à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est estimée à environ 5 509 patients (incluant les essais cliniques, le produit commercial et l'accès compassionnel). Des mises à jour de sécurité ont été intégrées au CCDS (version 8.0), notamment l'ajout de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Par ailleurs, le risque de tumeurs malignes secondaires à lymphocytes T est désormais classé comme un risque important identifié. **Un nouveau signal d'entérococolite immuno-médiée a été détecté durant la période et reste en cours d'évaluation. Le rapport bénéfice-risque demeure favorable dans la période couverte.**

3.3.6 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation, les principales modifications du RCP ont été :

- 13 juin 2024 : ajout des informations sur le risque de tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T, suite à la recommandation du PRAC pour l'ensemble des médicaments CAR T, ayant entraîné une mise à jour des MARR et une communication directe aux professionnels de santé (DHPC)³⁰.
- 22 mai 2025 : mise à jour des informations concernant Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) à la demande du PRAC : « une réactivation virale (par exemple VHB, herpès-virus humain de type 6 [HHV 6] et virus John Cunningham [JC]) peut se produire chez les patients immunodéprimés. Une réactivation du virus JC, entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), a été rapportée chez des patients traités par Breyanzi qui ont également reçu un traitement antérieur avec d'autres médicaments immunosuppresseurs. Des cas de décès ont été signalés. »
- 21 novembre 2025 :
 - mise à jour des contraintes de surveillance de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) post-injection [modification de la durée de 4 à 2 semaines du maintien de la surveillance après la perfusion et de devoir pour les patients rester à proximité d'un établissement de santé qualifié, et de 8 à 4 semaines concernant la reprise de la conduite de véhicule ou utilisation de machines lourdes,
 - ajout des données de l'analyse finale notamment de l'étude TRANSFORM,
 - ajout des données concernant le lymphome à cellules du manteau LCM (étude TRANSCEND-MCL).

³⁰ Disponible sur le site internet de l'ANSM [20240729-dhpc-car-t.pdf](https://www.ansm.solidarites-sante.fr/fr/medicaments/20240729-dhpc-car-t.pdf) Juillet 2024 : Lettres aux professionnels de santé

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données issues du registre DESCAR-T demandé par la Commission de la transparence

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 20/09/2023¹, la CT avait souhaité « la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le traitement en 2^e ligne du LDGCB, du LHGCB, du LF3B, et du LMGCB, y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR T. »

3.4.1.1 Méthodes

La méthodologie de ce registre est rappelée dans l'avis de YESCARTA datant du 24/03/2021³¹.

L'objectif principal de cette étude de cohorte est d'évaluer la survie globale des patients éligibles aux CAR T et inclus dans le registre. Aucun test statistique comparant les différents CAR T n'a été effectué.

Les populations d'analyse étaient les suivantes :

- population éligible : ensemble des patients définis comme éligibles aux CAR T par décision de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre pratiquant l'administration de CAR T et confirmé à l'occasion d'une visite auprès d'un médecin hématologue d'un de ces centres.
- population incluse : patients de la population éligible non inclus dans des études cliniques (CAR T fourni dans le cadre de l'étude) :
 - population non traitée : patients de la population incluse n'ayant pas eu de leucaphérèse ou ayant eu une leucaphérèse mais non traités par CAR T.
 - population en cours de procédure : patients en cours de procédure (dont les données sont en cours de saisie au moment de l'analyse)
 - population traitée : patients de la population incluse ayant eu une leucaphérèse et traités par CAR T.
- population incluse modifiée : la population incluse modifiée réunit la population traitée et la population non traitée et exclut la population en cours de procédure.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues de la dernière extraction disponible couvrant la période allant du 8 septembre 2022 au 17 février 2025 et incluent les données des patients traités par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) dans le cadre de l'accès précoce (ayant débuté dans cette indication le 08/09/2022 et ayant pris fin le 05/07/2024, lorsque l'avis de remboursement a été publié au Journal Officiel) et des patients pris en charge au titre du droit commun et sont issues de 16 centres.

3.4.1.2 Résultats

Effectif, suivi et exposition au traitement

Au 17 février 2025, un total de 5 368 patients (toutes indications confondues) étaient enregistrés dans le registre DESCAR-T, dont 76 % présentent des sous-types de lymphome non hodgkinien, répartis comme suit : 52 % de lymphome B à grandes cellules (LBCL) en 3^e ligne et plus, **30 % de LBCL en**

³¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 relatif à YESCARTA Haute Autorité de Santé - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) (has-sante.fr)

2^e ligne, 7 % de lymphome du manteau en 3^e ligne et plus, 7 % de lymphome folliculaire en 3^e, 4^e ou ligne ultérieure (selon le produit), et 3 % de données manquantes.

Parmi 265 patients de la population éligible au traitement par CAR T en 2^e ligne de LBCL, 259 patients ont été inclus dans la population d’analyse après exclusion de 6 patients (patient ayant reçu un traitement CAR T après un premier traitement CAR T (n=3), données manquantes (n=1) et e-CRF incomplets (n=2)).

Parmi les 259 patients inclus dans la population d’analyse :

- 204 patients (79 %) ont été traités par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel),
- 33 n’ont pas été traités (7 n’ont pas eu d’aphérèse et 26 n’ont pas reçu la perfusion après aphérèse),
- et 22 étaient en attente d’exposition.

Les motifs de non-exposition à la perfusion de lisocabtagene maraleucel après l’aphérèse chez les 26 patients n’ayant pas reçu l’injection de CAR T après l’aphérèse étaient les suivantes : 15 décès, 5 décisions médicales, 3 progressions de la maladie, 2 échecs de fabrication et 1 choix du patient. **Au total, la population modifiée a inclus 237 patients (259 – 22 patients qui étaient en attente d’exposition).**

Parmi les 237 patients inclus dans la population modifiée :

- 230 ont eu une aphérèse,
- 26 n’ont pas reçu BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) après aphérèse,
- 204 ont effectivement reçu la perfusion de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel).

Durant la période concernée par ce rapport (exportation des données du registre DESCAR-T le 17 février 2025), **le suivi médian de la population modifiée depuis l’éligibilité était de 5,7 mois (IC_{95%} [5,3 ; 7,3]. Le suivi médian depuis la première perfusion de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) de la population traitée était de 3,4 mois (IC_{95%} [3,1 ; 4,9]).**

Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités par BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) inclus dans le registre DESCAR-T sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (registre DESCAR-T) (gel de base du 17/02/2025)

	Population traitée (n=204)	Population non traitée (n=33)	Population incluse modifiée ^a (n=237)
Sexe, hommes, n (%)	128 (62,7)	23 (69,7)	151 (63,7)
Age médian (min ; max)	68 (18 ; 86)	70 (37 ; 82)	69 (18 ; 86)
≥ 65 ans, n (%)	120 (58,8)	23 (69,7)	143 (60,3)
Statut de performance ECOG, n (%)			
0-1	157 (84,4)	15 (57,7)	172 (81,1)
≥ 2	29 (15,6)	11 (42,3)	40 (18,9)
Données manquantes	18	7	25
LDH > normale			
Non	80 (40,2)	4 (14,3)	84 (37,0)
Oui	119 (59,8)	24 (85,7)	143 (63,0)

Données manquantes	5	5	10
Classification Ann Arbor			
I-II	46 (25,0)	4 (13,3)	50 (23,4)
III-IV	138 (75,0)	26 (86,7)	164 (76,6)
Données manquantes	20	3	23
HCT-CI- comorbidité évaluée, n, (%)	198 (97,1)	31 (93,9)	229 (96,6)
Au moins une comorbidité HCT-C	89 (44,9)	16 (51,6)	105 (45,9)
Nombre de ligne de traitements antérieurs, n (%) *			
Médiane (min ; max)	1 (1 ; 4)	1 (1 ; 2)	1 (1 ; 4)
Bridging therapy, n (%)	195 (95,6)	1 (3,0)	196 (82,7)
Etat de la maladie avant perfusion du CAR T, n (%)			
Réponse complète	42 (21,5)	0 (0)	42 (21,4)
Réponse partielle	61 (31,3)	1 (100)	62 (31,6)
Maladie stable	11 (5,6)	0 (0)	11 (5,6)
Maladie en progression	64 (32,8)	0 (0)	64 (32,7)
Non évalué	16 (8,2)	0 (0)	16 (8,2)
Données manquantes	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Diagnostic			
Lymphome diffus à grandes cellules B	134 (65,7)	22 (71,0)	156 (66,4)
Lymphome folliculaire transformé	32 (15,7)	6 (19,4)	38 (16,2)
Lymphome médiastinal primitif à cellules B	18 (8,8)	0 (0,0)	18 (7,7)
Lymphome B de haut grade	5 (2,5)	2 (6,5)	7 (3,0)
Autres	15 (7,4)	1 (3,2)	16 (6,8)
Données manquantes	0	2	2
Indice IPI ajusté sur l'âge, n (%)			
0	21 (12,6)	0 (0,0)	21 (11,1)
1	58 (34,7)	5 (21,7)	63 (33,2)
2	75 (44,9)	11 (47,8)	86 (45,3)
3	13 (7,8)	7 (30,4)	20 (10,5)
Données manquantes	37	10	47

Abréviations : IPI : aalPI : Index Performance Status ajusté à l'âge ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (échelle du statut de performance) ; HCT-CI : Indice de comorbidité spécifique à la transplantation de cellules hématopoïétiques (indice prédictif) ; LDH : lactate déshydrogénase.

* Jusqu'à 10 lignes pouvaient être documentées dans le registre dont 10 patients avec 3 lignes ou plus.

^a Population incluse modifiée réunissant la population traitée et la population non traitée et excluant la population en cours de procédure.

➔ Conditions d'utilisation

À la date d'export de la base, 204 patients avaient été traités par BREYANZI (lisocabtagene maraleu-cel). Les délais observés sont les suivants :

- Délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion : 51 jours (Q1-Q3 : 47- 57).
- Délai médian entre la RCP et la lymphodéplétion : 62 jours (Q1-Q3 : 55 - 70).

- **Délai médian entre l'éligibilité (RCP) et la perfusion : 67 jours (Q1-Q3 : 60 - 77).**

Parmi la population incluse modifiée (n=237), 196 (82,7 %) patients ont reçu un traitement de maintien (défini comme ayant une date de début et une date de fin strictement avant la date de leucaphérèse) ou un traitement d'attente (dit de *bridging* ; débuté après la leucaphérèse). Parmi eux, 187 (96,4 %) patients ont reçu uniquement un traitement d'attente, 4 patients ont bénéficié à la fois d'un traitement de maintien et d'un traitement d'attente (2,1 %), et 3 (1,0 %) patients ont reçu exclusivement un traitement de maintien et l'information était manquante pour 2 patients.

Les thérapies d'attente les plus couramment utilisées ont été la chimiothérapie chez 86,1 % des patients (n=161), et des anticorps monoclonaux chez 85,6 % des patients (n=160), sachant que les traitements pouvaient être utilisés en association.

→ Critère principal de jugement : survie globale (SG) depuis l'éligibilité

À la date d'export des données, après un suivi médian de 5,7 mois (IC_{95%} : 5,3 ; 7,3] depuis l'éligibilité dans la population incluse modifiée (n=237), les résultats de survie globale (SG) étaient les suivants :

- **population traitée (n = 204)** : 19 patients (9,3 %) étaient décédés, principalement en raison d'une progression de la maladie (78,9 % des décès, n=15). **La survie globale médiane n'a pas été atteinte.** Depuis l'éligibilité, le taux de survie globale a été de 92,5 % (IC_{95%} [88,2 ; 95,3]) à 3 mois et 86,9 % (IC_{95%} [81,2 ; 91,0]) à 6 mois.
- **population non traitée (n = 33)** : la survie globale médiane depuis l'éligibilité était estimée à 3,1 mois.

Principaux critères de jugement secondaires

Parmi les 204 patients traités, 168 patients ont été considérés évaluable sur l'efficacité car ayant eu au moins une visite à 1 mois :

- **La médiane de survie globale depuis la perfusion n'a pas été atteinte.**
- **La médiane de survie sans progression depuis l'injection** était de 13,0 mois (IC_{95%} [6,1 ; NA]).
- **La médiane de survie sans événement depuis l'administration** à partir de la perfusion était de 9,1 mois.
- Le taux de réponse globale et complète à 3 mois étaient respectivement de 69,2 % (n=92 patients) et 61,7 % (n=82 patients). Le meilleur taux de réponse globale était de 86,3 % (n=145/168), avec une durée médiane pour obtenir le meilleur taux de réponse global de 1,02 mois [Q1-Q3 : 1,0 – 1,2].

Persistance du CAR T

Au mois 1, un suivi a été réalisé chez 109 patients sur 166 (66,5 %). Parmi eux, 108 patients (99,1 %) ont fourni un échantillon de sang périphérique pour l'analyse, et 1 patient (0,9 %) un échantillon de moelle osseuse. Des cellules ont été détectées chez 86 des 109 patients (78,9 %). La valeur médiane du pourcentage de cellules portant le transgène était de 1,8 % (IQR : 1 à 5 ; intervalle : 0 à 47 ; 26 données manquantes).

Traitements ultérieurs post-progression

Parmi les 51 patients ayant présenté une progression ou une rechute, 35 patients (68,6 %) ont reçu un traitement pour progression/rechute en monothérapie ou en association ; 4 patients (7,8 %) n'ont

reçu aucun traitement, et 12 patients (23,5 %) présentaient une information manquante concernant le traitement.

Parmi les 35 patients traités, les traitements les plus utilisés étaient :

- les anticorps monoclonaux chez 27 patients (77,1 %) avec principalement un anticorps bispécifique anti-CD20/anti-CD3 (n=19) ou un anti-CD20 (n=16) ;
- les inhibiteurs de tyrosine kinase (ibrutinib) chez 5 patients (14,3 %) ;
- la chimiothérapie (essentiellement à base de platine) chez 5 patients (14,3 %).
- la radiothérapie chez 3 patients (8,6 %)
- et les immunomodulateurs (légalidomide) chez 3 patients (8,6 %)

Parmi les 35 patients ayant reçu un traitement pour une première progression, une réponse complète a été observée chez 3 patients (8,6 %), une réponse partielle chez 2 patients (5,7 %) et une progression de la maladie chez 11 patients (31,4 %). Les données étaient manquantes pour 15 patients (42,9 %) et 4 patients (11,4 %) n'ont pas été évalués.

Données de tolérance

La population de tolérance était constituée de 191 patients. Au total, 89 patients (46,6 %) ont présenté au moins une toxicité spécifique liée aux cellules CAR T, y compris le syndrome de relargage de cytokines (SRC), une neurotoxicité ou le syndrome d'activation des macrophages.

Parmi ces 89 patients, 34 (38,2 %) ont rapporté au moins un traitement de prise en charge de ces toxicités dont les principaux étaient les anti-IL6 (25,8 %) et les corticostéroïdes (22,5 %). Il a été observé que 87 (45,5 %) patients ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (SRC), 20 (10,5 %) patients ont présenté des neurotoxicités et aucun patient n'a présenté de syndrome d'activation des macrophages (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 5 : Rapport DESCAR-T : résumé des toxicités spécifiques aux cellules CAR T après la première administration de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), population de tolérance (17 février 2025)

Variables	au 17/02/2025 (données cumulatives) n (%) n=191
Toxicités spécifiques aux cellules CAR T	89 (46,6)
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	
Tous grades	87 (45,5)
Grades 1-2	85 (44,5)
Grades 3-4	2 (1,0)
Grade 5	0 (0,0)
Neurotoxicité	
Tous grades	20(10,5)
Grades 1-2	18 (9,4)
Grades 3-4	2 (1,0)
Grade 5	0 (0,0)
Syndrome d'activation des macrophages (tous grades)	0 (0,0)
Toxicité hématologique persistante*	117 (61,3)

Neutropénie	100 (52,4)
Thrombopénie	83 (43,5)
Anémie	92 (48,2)

*Une toxicité hématologique persistante est définie comme une toxicité durant 30 jours ou plus.

Au total et parmi les 191 patients de la population de tolérance, 19 patients (9,9 %) sont décédés dans un délai médian de 5,49 mois [0,3 ; 10,0] depuis la 1^{ère} injection de liso-cel, principalement en raison de la progression de la maladie (78,9 % ; 15/19), d'une toxicité aiguë³² (10,5 % ; 2/19), d'une toxicité tardive (5,3 % (1/19)), de cause inconnue (5,3 % (1/19)).

À noter que les 2 toxicités aiguës étaient une aplasie fébrile compliquée d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une altération de la fonction rénale ; la toxicité tardive était une infection virale.

Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) a été observé chez 87 patients (45,5 %), l'événement a été considéré comme sévère (grade $\geq$ 3) pour 2 patients (1,0 %). Le délai médian de survenue du SRC depuis l'injection de CAR T a été de 4 jours (min : 1 ; max 9). Un total de 6 (6,9 %) patients ont été admis en unité de soins intensifs dont un ayant nécessité une ventilation mécanique.

Un événement neurologique a été observé chez 20 patients (10,5 %) dont 2 (1,0 %) ont été considérés comme sévères ($\geq$ grade 3). Le délai médian d'apparition des symptômes était de 7 jours (min : 3 ; max : 13) et le temps médian de résolution était de 5,5 jours (min : 2 ; max : 18) ; cette toxicité était résolue pour 19 patients (95,0 %) à la date d'analyse des données.

Concernant les autres tumeurs malignes, parmi les 191 patients de la population de tolérance, 1 patient (0,5 %) a présenté un cancer de la prostate.

3.4.2 Données issues du PMSI : Etude CAR-T REAL, périmètre spécifique aux patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) traités par liso-cel ou axi-cel

3.4.2.1 Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et multicentrique, conduite à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)³³. La période observée incluait les séjours clôturés entre janvier 2015 et décembre 2024.

L'objectif principal de cette étude était de décrire le séjour des patients et les principales phases de traitement des patients atteints d'un lymphome ou d'un myélome multiple et traités par CAR T en France.

L'analyse ci-dessous ne porte que sur les patients relevant du périmètre de l'indication évaluée à savoir les patients traités par CAR T dans le cadre de la prise en charge d'un LGCB en deuxième ligne de traitement (à savoir axi-cel et liso-cel).

Les principaux résultats descriptifs sont les suivants : au total, 823 patients traités en 2^e ligne pour un LGCB ont été analysés, dont 631 (77,1 %) par axi-cel et 192 (22,9 %) par liso-cel. Les caractéristiques des patients inclus étaient les suivantes : âge moyen de 59,8 ans, majorité masculine (63,1 %), histologie prédominante de type LDGCB (82,3 %).

La durée moyenne totale du séjour d'administration était de 20,5 jours pour l'ensemble de la cohorte (16,1 jours chez les patients traités par liso-cel et 21,9 jours chez les patients traités par axi-cel jours).

³² Décès dus à la toxicité dans les 3 mois suivant l'infusion

³³ base médico-administrative exhaustive recensant l'ensemble des hospitalisations en France (secteurs public et privé).

A noter que la durée moyenne de séjour post-administration était de 10,9 jours chez les patients traités par liso-cel et de 16,1 jours chez les patients traités par axi-cel.

Le recours à la réanimation concernait 11,3 % des patients au total dont 14,1 % des patients traités par axi-cel et 2,1 % des patients traités par liso-cel.

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
Lymphomes non hodgkiniens dont LDGCB, LMPGCB, LBHG et LF3B et myélome multiple		
Test du transgène sur tumeurs malignes secondaires NCT06357754	Etude de suivi des cas de tumeur maligne secondaire / oncogénèse 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
JCAR017-BCM-005	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

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LF ou LZM réfractaire ou en rechute		
TRANSCEND FL (FOL-001) NCT04245839	Etude de phase II, non comparative, en ouvert, multi-cohortes et multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité de liso-cel.	30/09/2031

4. Discussion

Contexte

Au total, les nouvelles données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur l'actualisation des données de l'étude pivotale comparative versus traitement standard TRANSFORM, des études non comparatives TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD ainsi que sur les données en conditions réelles d'utilisation en France avec le registre DESCAR-T et l'étude CAR-T REAL.

Nouvelles données (TRANSFORM, TRANSCEND-PILOT, TRANSCEND-WORLD, DESCAR-T)

L'analyse finale de l'étude TRANSFORM, avec un suivi médian de 33,9 mois, **ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (BREYANZI (liso-cel) et le traitement standard) sur la survie globale (HR = 0,76 ; IC95% [0,48 ; 1,19] ; p = NS)**, la médiane de survie n'est atteinte dans aucun des deux groupes.

Les études non comparatives TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD rapportaient des taux de réponse globale (TRG) évaluée par le Comité d'évaluation indépendant (CRI) de respectivement 80,3 % (IC_{95%} [68,2 ; 89,4]) et 63,0 % (IC_{95%} [42,4 ; 80,6]) avec un suivi médian respectif de 18,2 mois et 16,8 mois.

Le registre national DESCAR-T, portant sur 204 patients et un suivi médian de 5,7 mois depuis l'éligibilité, **a rapporté une survie globale médiane non atteinte**. Les délais observés entre l'éligibilité et l'administration (67 jours) ainsi qu'entre l'aphérèse et l'administration (51 jours) de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) illustrent la prise en charge en conditions réelles.

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

- concernant l'étude TRANSFORM :
 - la possibilité d'un *switch* protocolaire du groupe standard qui a concerné 66 % des patients vers le groupe expérimental (BREYANZI) qui rend plus difficile l'interprétation des résultats ;
- concernant les études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD dont les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse initiale, mais demeurent issus d'études non comparatives, limitant leur interprétabilité ;
- les données issues du registre DESCAR-T :
 - descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 5,7 mois [IC_{95%} 5,3 ; 7,3] alors que l'accès a été octroyé en septembre 2022), dans le contexte de données comparatives disponibles d'un essai contrôlé randomisé (TRANSFORM) avec un suivi médian de 33,9 mois ;
 - qui présentent des données manquantes importantes (jusqu'à environ 20 % pour les caractéristiques des patients et de la maladie et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée ;

- avec des estimations de survie sur des populations possiblement sélectionnées, et des comparaisons non ajustées sur les différences entre groupes, donc possiblement biaisées :
 - montrent une proportion notable de sujets éligibles non perfusés ($\approx 23\%$) ;
 - montrent un nombre de patients non traités exclus après leucaphérèse important avec pour raisons : décès ($n=15$), progression ($n=3$), échec de fabrication ($n=2$) [et autre raisons ($n=6$)] ;
 - montrent un profil de tolérance attendu à celui des CAR T avec 87 patients ($45,5\%$ dont grades ≥ 3 : 1%) qui ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (SRC) et 20 patients ($10,5\%$ dont grades ≥ 3 : $4,3\%$) qui ont présenté des neurotoxicités ;
- les données issues de l'étude CAR-T REAL purement descriptives (étude rétrospective non comparative) ($n=192$) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- des données de tolérance actualisées disponibles issue de l'étude TRANSFORM et de données observationnelles cohérentes avec la précédente évaluation mais avec un risque de tumeurs secondaires malignes ayant donné lieu à une mise à jour du RCP et une information aux prescripteurs qui a été diffusée par « une lettre aux prescripteurs » depuis la précédente évaluation en 2023.

Pour rappel, les résultats des comparaisons indirectes n'ont pas été détaillés dans cet avis car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Au total, prenant en compte les données d'efficacité actualisées issues de l'étude pivot TRANSFORM avec un suivi médian de 33,9 mois et les données observationnelles, notamment basées sur le registre français DESCAR-T, il est attendu un impact supplémentaire de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur la morbidité, sans démonstration d'un impact sur la mortalité et la qualité de vie.

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

→ Dans le périmètre du remboursement

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) reste un traitement de 2^e ligne chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), du lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et du lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) et ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

Au regard des données disponibles, la place de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en réponse à la chimiothérapie de rattrapage, ne peut pas être précisée. La Commission de la Transparence regrette qu'aucune étude de comparaison directe entre BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ne soit initiée à la date de cette réévaluation.

La Commission rappelle également que :

- En raison des délais de mise à disposition du produit (depuis 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 un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.
- Compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, 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 PGR doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

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 comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les lymphomes à grandes cellules B dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), les lymphomes de haut grade à cellule B (LHGCB), les lymphomes médiastinaux à grandes cellules B (LMGCB), et du lymphome folliculaire de grade 3 B (LF3B) sont des lymphomes non hodgkiniens agressifs engageant le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) est un traitement de 2^e ligne des lymphomes LDGCB, LHGCB, LMGCB et LF3B chez les patients adultes ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie notamment chez les patients en rechute ou réfractaire dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) par rapport à une stratégie incluant une chimiothérapie de rattrapage, une intensification haute dose puis une autogreffe de CSH mais dont l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré,
- de l'absence de données robustes permettant d'étayer un impact sur l'organisation des soins (données descriptives et/ou rétrospectives, suivi limité),

- 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 les 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) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données actualisées de l'étude de phase III TRANSFORM, au nouveau gel de base de l'analyse finale de la survie globale (suivi médian de 33,9 mois soit 16,4 mois supplémentaires) avec une absence de différence statistiquement significative ($HR=0,76$; $IC_{95\%}$ [0,48 ; 1,19]) de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) en termes de survie globale par rapport au traitement standard (chimiothérapie de rattrapage éventuellement suivie, en cas de réponse, d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches) ;
- des données actualisées issues de deux études non comparatives TRANSCEND PILOT et TRANSCEND-WORLD avec un suivi médian respectivement de 18,2 mois et 16,8 mois, ayant montré des taux de réponse globale de 80,3 % ($IC_{95\%}$: 68,2 % - 89,4 %) et de 63 % ($IC_{95\%}$: 42,4 % - 80,6 %), similaires à la précédente évaluation de 2023 ;
- du recul supplémentaire concernant les données en vie réelle de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) principalement issues du registre français DESCAR-T (16 centres actifs, 259 patients inclus, suivi médian de 5,7 mois depuis l'éligibilité) ;

et ce malgré :

- dans l'étude TRANSFORM :
 - un pourcentage non négligeable de patients du bras standard ayant reçu un CAR T en 3^e ligne après progression ou réponse insuffisante (*switch* protocolaire 63 %) dans l'étude TRANSFORM ;
- dans le registre DESCAR-T :
 - des données descriptives, avec un suivi à court terme à l'extraction du 17 février 2025 (suivi médian depuis l'éligibilité de 5,7 mois [$IC_{95\%}$: 5,3 ; 7,3] alors que l'accès précoce a été octroyé en septembre 2022),
 - dans le contexte de données comparatives disponibles dans un essai contrôlé randomisé (étude TRANSFORM) avec un suivi médian de 33,9 mois,
 - et qui présentent des données manquantes importantes (jusqu'à environ 20 % pour les caractéristiques des patients et de la maladie et au-delà selon les variables renseignées) et une exhaustivité du registre qui n'est pas assurée ;
- des comparaisons indirectes ne permettant pas de tirer de conclusion formelle ;

la Commission maintient une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel), $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL / $1,1-70 \times 10^6$ cellules/mL, dispersion pour perfusion, dans la prise en charge 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 immunochemiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.

5.5 Population cible

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 20 septembre 2023, à savoir que la population cible de BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) correspond aux patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ayant rechuté dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochemiothérapie de première ligne ou qui y sont réfractaires et qui reste estimée au maximum à 870 patients par an.

La population cible est estimée au maximum à 870 patients par an.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des données actualisées de survie globale de l'étude TRANSFORM avec un recul de 3 ans voire 5 ans de chaque patient.

La Commission décidera de l'opportunité de réévaluer ce médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.