

N/Réf. : NL54223/ Cis 6 103 869 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
BREYANZI 1,1 A 70 × 10⁶ CELLULES/ML / 1,1 A 70 × 10⁶ CELLULES/ML, DISPERSION POUR
PERFUSION
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 11 avril 2022, complétée le 29 avril 2022, les 02, 17 et 20 juin 2022 et le 08 juillet 2022

Nom du demandeur : CELGENE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Breyanzi 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion

DCI/nom de code : lisocabtagene maraleucel

Indication thérapeutique revendiquée : traitement des patients adultes atteints d'un 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), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «*Breyanzi 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion*» dans l'indication thérapeutique:
« *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).* »**

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 19/08/2022

Signature : Dr Caroline SEMAILLE

Directrice générale adjointe chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2^{ème} alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce (AAP) est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée depuis le 4 avril 2022 dans les indications thérapeutiques suivantes en 3^{ème} ligne : « Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique. »

La présente demande d'AAP porte sur les indications thérapeutiques suivantes en 2^{ème} ligne, à savoir réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), chez les patients adultes 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).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique

Les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) sont des cancers du système immunitaire, eux-mêmes constitués d'un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas).

Le Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) constitue le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%) et représente environ 30-40% des LNH (tous types confondus).

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 nécessite une recherche de mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6).

Enfin, le Lymphome Médiastinal Primaire à Grandes Cellules B (LMPGCB) peut, quant à lui, être défini comme 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.

Chez les patients réfractaires ou en rechute après un traitement de première ligne (environ 50 à 60% des patients), la prise en charge thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH). En cas d'éligibilité (environ 50% des patients), une chimiothérapie à base de sels de platine dite de « *rattrapage* » est proposée, qui, en cas de réponse clinique, est suivie d'une chimiothérapie à haute dose, et d'une autogreffe de CSH. Le taux de réponse complète durable observé chez ces patients éligibles à l'autogreffe est de 40% avec une médiane de survie globale de 4 à 11 mois chez les patients primo-réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant le traitement de première ligne.

La présente demande d'AAP concerne le Liso-Cel (*Lisocabtagene Maraleucel*) ou BREYANZI, c'est-à-dire des cellules *CAR-T* autologues anti-CD19 de seconde génération. Elle s'appuie sur les résultats d'efficacité et de sécurité de l'essai clinique pivot de phase III, TRANSFORM. Il s'agit d'une étude comparative, multicentrique, randomisée, en ouvert visant à comparer, chez les patients éligibles à l'autogreffe, l'efficacité et la tolérance de

BREYANZI au traitement standard de 2^{de} ligne. Ce traitement standard consistait en une immunochimiothérapie de « *rattrapage* » (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP au choix de l'investigateur), suivi en cas de réponse clinique, d'une chimiothérapie à haute dose puis d'une autogreffe de CSH.

La population cible de l'essai est composée de patients adultes atteints d'un :

- Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) ;
- Lymphome de Haut Grade à Cellules B (LHGCB) ;
- Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B (LMPGCB) ;
- Lymphome Folliculaire de grade 3B (LF3B) ;
- Lymphome à Grandes Cellules B Riche en Cellules T et Histiocytes (LBRCTH) ;

réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne, et éligibles à une autogreffe de CSH.

Compte-tenu du faible nombre de patients inclus dans l'étude TRANSFORM atteints d'un Lymphome à Grandes Cellules B Riche en Cellules T et Histiocytes (n=5) et d'un Lymphome Folliculaire de grade 3B (n=1), ces 2 indications thérapeutiques ne sont pas revendiquées dans le cadre de la présente demande d'AAP.

Le critère d'évaluation principal de l'étude TRANSFORM est la Survie Sans Evènement (SSE) définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'un premier évènement, tel que le décès, la progression de la maladie, la non-atteinte d'une Réponse Complète (RC) ou d'une Réponse Partielle (RP) à 9 semaines post-randomisation, ou l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux.

Les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole après observation de 80% des évènements de SSE, considérée comme l'analyse finale uniquement pour ce critère. Le suivi médian des patients était alors de 6,2 mois dans les groupes de l'étude.

Un total de 184 patients a été randomisé dans l'étude dont 92 dans chaque groupe de traitement.

Les résultats de l'analyse statistique de ce critère d'évaluation principal démontrent la supériorité du Liso-Cel comparée au traitement standard, avec une réduction de risque de 65,1% (HR : 0.349 (0.229—0.530)). En effet, dans le bras de traitement Liso-Cel, 35 patients ont présenté un évènement (n=92), contre 63 patients dans le bras de traitement standard (n=92).

De même, les résultats de l'analyse statistique des critères d'évaluation secondaires clés (Taux de Réponse Complète -TRC, Taux de Réponse Global -TRG, Survie Sans Progression -SSP, Survie Globale -SG) mettent en évidence la supériorité du Liso-Cel par rapport au traitement standard, comme suit :

- le TRC est de 66,3% chez les patients traités par Liso-Cel, contre 39,1% chez les patients ayant reçu le traitement standard, et le TRG est de 85,9% chez les patients traités par Liso-Cel contre 47,8% chez les patients traités par le *Standard of Care* respectivement ;
- la réduction de risque relatif de progression est d'environ 59,4% (HR : 0.406 ; $IC_{95\%}$: [0.250-0.659]). En effet, une progression de la maladie a été observée chez 28 patients traités par Liso-Cel (n=92), avec une médiane de SSP associée de 14,8 mois ($IC_{95\%}$: [6,6 ; NA]), contre 43 patients dans le bras de traitement standard (n=92), avec une médiane de SSP associée de 5,7 mois ($IC_{95\%}$: [3,9 ; 9,4]);
- Enfin, la réduction de risque de décès à 12 mois est de 49,1% (HR : 0.509 ; $IC_{95\%}$: [0.258-1.004]). La survie globale est de 91,8% ($IC_{95\%}$: [85.4-98.2]) à 6 mois, et de 79,1% ($IC_{95\%}$: [67.1-91.1]) à 12 mois chez les patients traités par Liso-Cel, contre 89,4% ($IC_{95\%}$: [82.9-96.0]) à 6 mois, et 64,2% ($IC_{95\%}$: [50.5-77.9]) à 12 mois chez les patients du bras de traitement standard. La médiane de survie est de 16.4 mois ($IC_{95\%}$: [11,0 ; NA]) chez les patients traités par le *Standard Of Care*, et n'a pas pu être établie dans le bras de traitement Liso-Cel.

Toutefois, afin d'évaluer l'homogénéité des résultats d'efficacité clinique décrits ci-dessus, qui intègrent l'ensemble des patients atteints d'un LDGCB, d'un LHGCB, et d'un LMPGCB, sans distinction, une analyse en sous-groupes, par type d'indication thérapeutique (ou sous-type histologique), et portant sur le critère d'évaluation principal (SSE), ainsi que sur les critères d'évaluation secondaires clés (TRC et TRG, SSP, SG) a été demandée en complément des résultats précédents.

Il convient de noter que ces résultats font uniquement l'objet d'une analyse descriptive (sans comparaison statistique), étant donné que celle-ci n'était pas prévue dans le plan d'analyse statistique initial de l'étude et que l'essai clinique n'a pas été conçu pour démontrer un bénéfice spécifique dans des sous-groupes histologiques donnés, mais dans l'ensemble de la population en « *intention de traitement* » (ITT), toutes histologies confondues.

Il en ressort que les résultats de l'analyse en sous-groupe du critère d'évaluation principal (SSE) semblent homogènes dans l'ensemble des sous-groupes étudiés comparés aux données d'efficacité clinique globales fournies (tout sous-type histologique confondu), tel que :

- **LDGCB** : 21 évènements observés dans le bras de traitement Liso-Cel (n=60) et 36 évènements dans les bras de traitement standard (n=57), pour les patients de ce sous-groupe. La réduction de risque est d'environ 64,3% en faveur de Liso-Cel comparativement au traitement standard (HR : 0,357 ; $IC_{95\%}$: [0,204 ; 0,625]) ;
- **LHGCB** : 14 évènements observés dans le bras de traitement Liso-Cel (n=22) et 19 évènements dans les bras de traitement standard (n=21), pour les patients de ce sous-groupe, avec une réduction de risque associée d'environ 58,7% en faveur de Liso-Cel comparativement au traitement standard (HR : 0,413 ; $IC_{95\%}$: [0,189 ; 0,904]) ;
- **LMPGCB** : 0 évènement observé dans le bras de traitement Liso-Cel (n=8) et 7 évènements dans les bras de traitement standard (n=10), pour les patients de ce sous-groupe ;

Concernant ce dernier sous-type histologique, la fiabilité des estimations des réponses au traitement observées reste limitée par le faible nombre de patients inclus dans l'étude atteints d'un LMPGCB (n=18) et le fait qu'aucun évènement n'ait été observé dans le bras de traitement Liso-Cel, d'après les données fournies dans le cadre de la présente demande d'AAP.

Aussi, compte-tenu de l'immaturation de ces données, les données d'efficacité clinique de BREYANZI dans ce sous-type histologique restent discutables, étant donné qu'elles sont difficilement superposables aux données d'efficacité globale observées (toutes histologies confondues), même s'il semble se dégager une tendance au bénéfice clinique sur certains des paramètres d'efficacité étudiés.

De même, les résultats de l'analyse des critères d'évaluation secondaires clés (TRC et TRG, SSP, SG) par sous-type histologique confirment les résultats obtenus avec l'ensemble des patients. Une supériorité clinique du Liso-Cel est ainsi retrouvée dans chaque sous-groupe comparée au *Standard Of Care*.

En conclusion, les résultats de l'étude TRANSFORM présentés dans le cadre de cette demande d'AAP démontrent un bénéfice pour les patients dans les indications thérapeutiques revendiquées.

En termes de tolérance, au regard du mécanisme d'action connu et anticipé des thérapies de type *CAR-T cells*, le profil de sécurité clinique attendu pour BREYANZI est concordant avec les Evènements Indésirables (EI) observés lors de l'étude TRANSFORM. Ces EI sont essentiellement d'ordre hématologique, en lien également avec la chimiothérapie de lymphodéplétion (neutropénie, thrombopénie, anémie notamment).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec BREYANZI pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à lymphocytes B agressif, réfractaire ou récidivant, à haut risque, éligibles à une greffe, par rapport aux autres thérapies cellulaires de type CAR-T et par rapport à BREYANZI dans les indications autorisées dans le cadre de son AMM.

La majorité des Syndromes de Relargage Cytokinique (SRC), principale complication associée aux *CAR-T cells*, observés au cours de l'étude était de Grade 1 ou 2, et est survenue chez 44 (47,8%) patients traités par Liso-Cel.

Un seul SRC (1,1%) de Grade 3, et aucun de Grade 4 ou 5 n'a été observé chez les patients traités par Liso-cel. A l'inverse, aucun SRC identifié comme lié au traitement n'a été observé chez les patients traités par le *Standard Of Care*.

Les toxicités neurologiques identifiées étaient majoritairement de Grade 1 ou 2, et sont survenues chez 12,0% des patients (4,3% de Grade 3, et aucun événement de Grade 4 ou 5) traités par Liso-Cel.

Ces effets indésirables sont réversibles et peuvent être pris en charge par des soins de soutien et des interventions médicales adéquates. Les mesures de gestion des toxicités aiguës (syndrome de relargage cytokinique et neurotoxicité) sont décrites dans le RCP (voir section 4.4) proposé et sont en adéquation avec celles préconisées d'une façon générale pour cette classe de médicaments.

Une brochure destinée aux professionnels de santé, un guide d'aide à la manipulation et à l'administration du produit, ainsi qu'une carte pour les patients seront mis à disposition pour réduire les risques d'évènements indésirables dans le cadre de l'accès précoce.

Aussi, compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « *BREYANZI, 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL / 1,1 à 70 × 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion* » dans les indications thérapeutiques « *Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).* »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.