

Décision n° 2022.0028/DC/SEM du 27 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité MINJUVI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 janvier 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité MINJUVI ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INCYTE BIOSCIENCES France pour la spécialité MINJUVI, reçue le 6 octobre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 15 octobre 2021 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 19 janvier 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1er

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament MINJUVI, dans l'indication « en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) 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 (CSH) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire INCYTE BIOSCIENCES France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Ce type de lymphome agressif est caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable.
- Chez les patients adultes atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de (CSH), il n'existe pas de traitements appropriés uniquement :
 - o en 2^{ème} ligne de traitement,
 - o et en 3^{ème} ligne et plus, uniquement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T ;
- Considérant cette maladie grave, rare et invalidante, au regard de l'absence de traitements appropriés en 2^{ème} ligne et en 3^{ème} ligne (chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T), la mise en œuvre du traitement par MINJUVI ne peut être différée chez les patients adultes atteints d'un LDGCB en 2^{ème} ligne de traitement inéligibles à une ACSH et en 3^{ème} ligne et plus chez les patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T ;

- Ce médicament est présumé innovant 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 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T. En effet, le besoin médical est non satisfait uniquement chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une chimiothérapie haute-dose d'intensification en vue d'une ACSH et chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T en 3ème ligne et plus. Par ailleurs, le MINJUVI en association au lénalidomide suivi d'une monothérapie par MINJUVI a montré un taux de réponse globale d'environ 60 % dans l'étude non comparative de phase II L-MIND menée chez 80 patients atteints de LDGCG R/R ayant reçu principalement un ou deux traitements antérieurs (soit en 2ème et 3ème ligne de traitement) et inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques principalement en raison d'un âge ≥ 70 ans (46,3 %), d'une maladie non chimio-sensible à la chimiothérapie de rattrapage (22,5 %) ou de comorbidités (13,8 %). A noter que l'AMM conditionnelle impose une étude confirmatoire de l'efficacité dans cette indication ainsi que d'autres études dont une en association aux chimiothérapies et une en 1ère ligne.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

MINJUVI 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 833 7 5)

du laboratoire INCYTE BIOSCIENCES France

uniquement dans l'indication « 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 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP), et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 janvier 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****tafasitamab****MINJUVI 200 mg****poudre pour solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 19 janvier 2022**

1

- Lymphome diffus à grandes cellules B
- Secteur : hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce uniquement dans l'indication suivante :

« 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 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T»

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	26
6.	Recommandation de la Commission	26
7.	Informations administratives et réglementaires	27

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de **MINJUVI (tafasitamab) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**, dans l'indication de son AMM conditionnelle octroyée le 26 août 2021 « *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 (CSH)* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

A noter que dans le cadre de cette AMM conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme du tafasitamab, le laboratoire a l'obligation de mener une autre étude non comparative dans l'indication de l'AMM (étude confirmatoire de l'étude pivot L-MIND évaluée dans le présent avis), de fournir les résultats de l'étude de phase III en cours Front-MIND, comparant le tafasitamab + lénalidomide associé au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement, ainsi que les résultats de l'étude de phase 2/3 en cours B-MIND, comparant le tafasitamab associé à la bendamustine par rapport au rituximab + bendamustine chez des patients en rechute ou réfractaires inéligibles à une chimiothérapie haute dose et une ACSH.

MINJUVI (tafasitamab) a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) octroyées par l'ANSM à partir du 23/10/2020. Ce premier dispositif a évolué en autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 1^{er} juillet 2021. Des critères d'octroi automatiques ont été mis en place et sont indiqués dans le référentiel des ex-ATUn et des AAC :

- Patients adultes, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules B NOS (not otherwise specified), en rechute ou réfractaire ;
- Non éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) ;
- Après au moins deux lignes de traitement (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement) ;
- En association au lénalidomide pendant les 12 premiers cycles (maximum).

MINJUVI (tafasitamab) n'a pas fait l'objet d'ATU de cohorte.

L'indication concernée par la demande d'accès précoce est identique à celle de l'AMM comme indiquée ci-dessus.

Parallèlement à la demande d'autorisation d'accès précoce, une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence¹.

2. Indication

– Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

MINJUVI (tafasitamab) est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) 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 (CSH).

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« MINJUVI doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des patients atteints de cancer.

Prémédication recommandée

Une prémédication afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion doit être administrée 30 minutes à 2 heures avant la perfusion du tafasitamab. Pour les patients qui ne présentent pas de réactions liées à la perfusion au cours des 3 premières perfusions, la prémédication est facultative pour les perfusions suivantes.

La prémédication peut inclure des antipyrétiques (par exemple du paracétamol), des antihistaminiques H1 (par exemple, diphenhydramine), des antihistaminiques H2 (par exemple, cimétidine), ou des glucocorticostéroïdes (par exemple la méthylprednisolone).

Traitement des réactions liées à la perfusion

En cas de réaction liée à la perfusion (de grade 2 et plus), la perfusion doit être interrompue. En outre, un traitement médical approprié des symptômes doit être instauré. Après résolution ou réduction au grade 1 des signes et des symptômes, la perfusion de MINJUVI peut être reprise à une vitesse réduite de perfusion (voir Tableau 1 [du RCP]).

Si un patient a eu une réaction liée à la perfusion de grade 1 à 3, une prémédication doit être administrée avant les perfusions ultérieures de tafasitamab.

Posologie

La dose recommandée de MINJUVI est de 12 mg/kg de masse corporelle, administrée par perfusion intraveineuse selon le schéma suivant :

- Cycle 1 : administrer la perfusion les jours 1, 4, 8, 15 et 22 du cycle.
- Cycles 2 et 3 : administrer la perfusion les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle.
- Du cycle 4 jusqu'à la progression de la maladie : administrer la perfusion les jours 1 et 15 de chaque cycle.

Chaque cycle dure 28 jours.

De plus, les patients doivent s'auto-administrer des gélules de lénalidomide à la dose initiale recommandée de 25 mg par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle. La dose initiale et la posologie ultérieure peuvent être ajustées conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du lénalidomide.

L'association MINJUVI plus lénalidomide est administrée pour un maximum de douze cycles.

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté après un maximum de douze cycles de bithérapie. Les patients doivent continuer à recevoir les perfusions de MINJUVI en monothérapie aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

[...] »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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 cas²).

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 LNH².

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %²) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus)². 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 nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018³ 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.

Ce type de lymphome agressif est caractérisé par sa présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car **en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable**. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

Conclusion

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement 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.

² Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

³ 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

Les options thérapeutiques^{4,5} 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 traitement de choix repose sur une immunochimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Ce traitement permet à près de 2/3 des patients d'obtenir une rémission.

En **2^{ème} ligne**, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose (intensification) dans l'objectif de réaliser une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).

Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP⁶, R-ICE⁷ ou R-GDP⁸) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification)⁹ et d'une ACSH.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure, notamment en raison de l'âge, de l'état général et/ou des comorbidités, les mêmes protocoles de chimiothérapie de rattrapage peuvent être utilisés (notamment R-DHAP) ou des protocoles adaptés (type R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16). Aucune de ces immunochimiothérapies recommandées aujourd'hui chez les patients non-candidats à une chimiothérapie intensive ne dispose d'une AMM.

A partir de la **3^{ème} ligne**, chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques, y compris avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles, les médicaments à base de cellules CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés chez les patients éligibles, notamment chez ceux dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de traitement (entre l'aphérèse et l'injection)¹⁰. Dans ses avis de réévaluation^{11,12}, la Commission a considéré que ces deux médicaments apportaient une réponse complémentaire et que le choix de l'un par rapport à l'autre devait être fait en fonction de l'état du patient, de la disponibilité des slots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

⁴ Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ; 26 : 116-25

⁵ NCCN Guidelines Version 4.2021. B-Cell Lymphomas

⁶ R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

⁷ R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

⁸ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

⁹ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

¹⁰ D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaires entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection.

¹¹ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

¹² HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)

Dans les autres cas, aucun traitement n'est considéré comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique il peut être envisagé :

- Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochimiothérapie non utilisés précédemment, principalement chez les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une ACSH en raison d'une maladie non chimiosensibles à la chimiothérapie de rattrapage de 2^{ème} ligne ;
- La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹³ en cas d'éligibilité du patient (à l'exclusion des patients réfractaires) ;
- La mise en place de soins palliatifs, (notamment les protocoles rituximab-bendamustine ; rituximab-lénalidomide) en cas de rechute après une ACSH ou chez les sujets ayant des comorbidités importantes ;
- L'inclusion dans un essai clinique.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation précoce sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans le traitement des patients atteints de LDGCB, non éligibles à une ACSH.

4.2.2.1 Médicaments

Chez les patients en échec à au moins une première ligne de chimiothérapie et non éligibles à une autogreffe de CSH, la prise en charge actuelle dépend de la ligne de traitement et repose sur :

- En 2^{ème} ligne (1^{ère} rechute ou réfractaire au traitement de 1^{ère} ligne) :
 - Protocole de chimiothérapie de rattrapage, hors AMM, à adapter à la situation et au profil du patient (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16) chez les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose ultérieure ;
- En 3^{ème} ligne (2^{ème} rechute ou réfractaire au traitement de 2^{ème} ligne) :
 - un traitement par CAR-T si éligibilité : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ;
 - diverses chimiothérapies dont PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochimiothérapie non utilisés précédemment, principalement chez les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une ACSH en raison d'une maladie non chimiosensibles à la chimiothérapie de rattrapage de 2^{ème} ligne ;
 - un traitement palliatif (rituximab-bendamustine ; rituximab-lénalidomide) chez les patients ayant des comorbidités importantes

¹³ L'allogreffe est généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie. Très peu de patients sont actuellement traités (< 100 patients allogreffés / an en France). Le registre des greffes de la SFGM-TC n'a enregistré que 24 allogreffes dans le traitement du DLBCL en 2016, et majoritairement chez des patients chimio-sensibles

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) ayant une AMM superposable à celle de MINJUVI (tafasitamab)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	PEC**
PIXUVRI (pixantrone) Servier	Non	En monothérapie chez les adultes atteints d'un LNH agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. [...]	09/11/2016 (réévaluation)	Faible	ASMR V dans la prise en charge du LNH agressif à cellules B, en 3ème ou 4ème ligne.	Oui
YESCARTA (axi-cabtagene ciloleucel) Gilead Sciences	Non	Traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) en rechute ou réfractaire après la 2ème ligne ou plus d'un traitement systémique.	24/03/2021 (réévaluation)	Important	ASMR III en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du LDGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Oui
KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Non	<i>Traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute après la 2ème ligne ou plus d'un traitement systémique.</i>	24/03/2021 (réévaluation)	Important	<i>ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge historique du LDGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, fondée sur diverses chimiothérapies</i>	Oui

*CPT : classe pharmacothérapeutique ; **PEC : prise en charge

A noter qu'aucune comparaison aux CAR-T n'est attendue en raison de leur développement concomitant avec le tafasitamab (date de début des inclusions dans l'étude L-MIND : mars 2016).

La spécialité POLIVY (polatuzumab) a obtenu une AMM en janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Lors de la demande d'inscription de cette spécialité, la Commission lui a octroyé un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des données disponibles¹⁴. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose, en consolidation d'une polychimiothérapie, est proposée aux patients répondeurs à cette chimiothérapie, sous réserve d'éligibilité (âge inférieur à 65-70 ans, absence de comorbidité importante, existence d'un donneur identifié). Dans l'indication concernée par la présent avis, l'allogreffe ne pourrait concerner que les patients inéligibles à une autogreffe en raison d'une maladie non chimiosensible à la chimiothérapie de rattrapage de 2ème ligne.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MINJUVI (tafasitamab) dans le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont :

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY (polatuzumab vedotin).

- les chimiothérapies de rattrapage utilisées hors AMM en 2^{ème} ligne chez les patients non candidats à une chimiothérapie haute dose d'intensification ;
- les médicaments à base de cellules CAR-T en 3^{ème} ligne et plus chez les patients éligibles ;
- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation d'une chimiothérapie haute dose uniquement chez les patients inéligibles à une autogreffe en raison d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage de 2^{ème} ligne ;
- ainsi que diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI (pixantrone), bien que moins pertinent car ayant un SMR faible) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé ;
- et les soins palliatifs.

4.2.3 Traitements appropriés

Considérant :

- l'efficacité limitée des protocoles de chimiothérapies de rattrapage utilisés hors AMM au même niveau de la stratégie thérapeutique que MINJUVI (tafasitamab), en 2^{ème} ligne de traitement du LDGCB chez les patients non- éligibles à une chimiothérapie haute-dose d'intensification en vue d'une ACSH ;
- l'existence des médicaments à base de CAR-T qui constituent le standard de traitement uniquement à partir de la 3^{ème} ligne et chez les patients éligibles ;
- l'absence de standard de traitement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T en 3^{ème} ligne, parmi les protocoles de chimiothérapie disponibles, au vu de la faible efficacité de certains protocoles ;
- l'accessibilité non homogène des protocoles de chimiothérapies en pratique courante et des médicaments à base de CAR-T ;
- Les incertitudes qui restent à lever sur la quantification de l'apport et la place de MINJUVI (tafasitamab) par rapport aux alternatives disponibles en raison :
 - De l'absence de données comparatives directes d'efficacité et de tolérance ;
 - Du caractère descriptif de l'étude de pivot de phase II L-MIND avec un taux de réponse globale comme critère de jugement principal ;
 - Des limites des comparaisons indirectes effectuées

Conclusion

Chez les 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 (CSH), il n'existe pas de traitements appropriés :

- en 2^{ème} ligne de traitement,
- et en 3^{ème} ligne et plus, uniquement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Considérant cette maladie grave, rare et invalidante, au regard de l'existence de traitements appropriés uniquement chez les patients qui sont éligibles aux médicaments à base de CAR-T en 3^{ème} ligne et plus, la mise en œuvre du traitement par MINJUVI (tafasitamab) ne peut être différée chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

en 2ème ligne de traitement inéligibles à une ACSH et en 3ème ligne et plus chez les patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T ;

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

MINJUVI (tafasitamab) a obtenu le 26/08/2021 une AMM conditionnelle, dans l'indication considérée, attestant de son efficacité et de sa sécurité, dans l'attente des résultats des études post-AMM demandées par le CHMP.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge **des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une chimiothérapie haute-dose d'intensification en vue d'une ACSH et chez les patients inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T en 3ème ligne et plus**, MINJUVI (tafasitamab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude pivot L-MIND, un essai clinique de phase II, multicentrique, non comparatif, en ouvert, mené chez des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire et non éligibles à une autogreffe.

A noter que le laboratoire a également fourni à l'appui de sa demande :

- Les résultats de deux comparaisons formalisées de l'étude L-MIND aux données individuelles des cohortes historiques RE-MIND et RE-MIND2, développées spécifiquement pour servir de contrôles externes ;
- Les résultats d'une comparaison indirecte ajustée (MAIC) de MINJUVI (tafasitamab) aux traitements de référence à ce stade de la maladie (R-GemOx, BR, lénalidomide) sur la base des résultats de l'étude L-MIND et des données de la littérature.

4.5.2.1 Efficacité

Données issues de l'étude L-MIND

- Méthode

Références ^{15, 16}	A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with Tafasitamab in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL)
Clinicaltrials.gov	NCT02399085
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du tafasitamab associé au lénelidomide en termes de taux de réponse globale chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire et non éligibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
Type de l'étude	Étude clinique de phase II, multicentrique, non randomisée, non comparative, menée en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 29/03/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/11/2018 Date de la dernière extraction disponible : 30/10/2020
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 35 centres dans 10 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés > 18 ans ; - Avec un des diagnostics histologiquement confirmé suivants : LDGCB intermédiaire inclassable dit NOS (not otherwise specified) ; lymphome à grandes cellules B riche en cellules T ou en histiocytes ; LDGCB des personnes âgées positif pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) (LDGCB positif à EBV) ; lymphome folliculaire (LF) de grade 3b ; lymphome composite avec une composante de LDGCB et une rechute ultérieure de LDGCB, selon la classification révisée euro-américaine/Organisation Mondiale de la santé des lymphomes (REAL/WHO). En outre, les patients présentant des signes de transformation histologique vers un LDGCB à partir d'un diagnostic initial de lymphome de bas grade (e.g. une atteinte indolente telle qu'un lymphome folliculaire, un lymphome de la zone marginale, une leucémie lymphoïde chronique) en LDGCB avec une rechute ultérieure du LDGCB étaient également éligibles ; - Pour lesquels des échantillons de tissus tumoraux récents sont disponibles pour une analyse anatomopathologique centralisée* ; - Patients devant : - présenter une maladie en rechute et/ou réfractaire telle que définie par les critères du groupe de travail international publiés par Cheson et al. en 2007 ¹⁷ ; - avoir au moins un site de la maladie mesurable de façon bidimensionnelle. La lésion devait avoir un diamètre transversal $\geq 1,5$ cm (dans sa plus grande dimension) et un diamètre perpendiculaire $\geq 1,0$ cm (dans sa plus grande dimension) à l'inclusion. La lésion devait être positive à la tomographie par émission de positrons (selon la définition de Juweid et al., 2007 ¹⁸) ; - avoir reçu au moins une et pas plus de trois lignes de traitement systémiques antérieures (i.e. relever d'un traitement de 2ème, 3ème ou 4ème ligne) pour le traitement du LDGCB, dont une thérapie ciblant le CD20 (e.g. rituximab) ; - avoir un score de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2 ; - Ne voulant pas recevoir ou n'étant pas considérés comme éligibles, selon l'appréciation de l'investigateur, à un traitement de rattrapage intensif, incluant une greffe de cellules souches autologues hématopoïétiques (ACSH), en raison, notamment de leur âge avancé, de comorbidités, de l'impossibilité ou du refus de pratiquer l'ACSH**

¹⁵ Salles et al., "Tafasitamab plus Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (L-MIND)," July 2020.

¹⁶ Duell et al., "Long-Term Outcomes from the Phase II L-MIND Study of Tafasitamab (MOR208) plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," 2021.

¹⁷ Bruce D. Cheson et al., "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma," *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no. 5 (February 10, 2007): 579–86.

¹⁸ Malik E. Juweid et al., "Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma," *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no. 5 (February 10, 2007): 571–78

	* Si le recueil d'un échantillon de tissu tumoral récent du patient n'était pas réalisable, des tissus tumoraux acquis dans les 3 ans précédant le screening de l'étude devaient être disponibles à ces fins **La raison de l'inéligibilité d'un patient devait être documentée dans les données sources du patient.
Principaux critères de non-inclusion	Patients ayant : - tout autre type histologique de lymphome, incluant le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou le lymphome de Burkitt ; - un LDGCB réfractaire primaire (maladie évoluant au cours du traitement de la première ligne selon les critères de réponse du « International Working Group » (IWGRC) publiés par Cheson et al. en 2007 et/ou présentant une réponse inférieure à une réponse partielle (RP) au traitement de 1ère ligne ou une récurrence/progression de la maladie dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne)* ; - une antécédente connue de LDGCB à profil "double/triple-hit", caractérisé par une détection simultanée de translocations de MYC et BCL-2 et/ou BCL-6, détectée par hybridation in situ par fluorescence. Un test avant l'inclusion dans l'étude n'était pas requis** ; - Patients ayant, dans les 14 jours précédant le traitement de l'étude : - reçu un traitement ciblant le CD20, une chimiothérapie, une radiothérapie, un traitement anticancéreux expérimental ou tout autre traitement spécifique du lymphome ; - eu une intervention chirurgicale majeure ou subi une blessure traumatique importante ; - reçu un vaccin vivant atténué ; - reçu un traitement antibiotique par voie parentérale pour des infections actives récurrentes ; - Patients ayant déjà été traités avec une thérapie ciblée anti-CD19 ou des médicaments immuno-modulateurs (IMiDs) (e.g. thalidomide, légalidomide) ; - Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des composés biologique ou chimique similaire à tafasitamab, aux IMiDs et/ou aux excipients contenus dans les formulations des médicaments à l'étude ; - Patients ayant reçu une ACSH dans les 3 mois précédant la signature du formulaire de consentement éclairé. Les patients qui avaient un antécédent plus lointain d'ACSH devaient justifier d'un rétablissement complet des constantes hématologiques avant de pouvoir être recrutés dans l'étude ; - Patients ayant reçu une greffe de cellules souches allogéniques ; - Patients ayant des antécédents de tumeurs malignes autres que LDGCB, à moins que le patient n'ait été en rémission pendant ≥ 5 ans avant la pré-inclusion (sauf carcinomes cutanés, du col de l'utérus, du sein ou de la vessie) * Ce critère d'exclusion a fait l'objet d'un amendement le 27 juin 2016 visant à modifier la définition de « réfractaire primaire » définie auparavant comme l'existence d'une rechute/progression du LDGCB dans les 3 mois suivant l'achèvement d'un traitement antérieur contenant un traitement ciblant le CD20. AU total 15 réfractaires primaires ont été inclus avant l'amendement. ** En l'absence de test pratiqué chez les patients pour identifier ce profil « double/triple-hit », les patients pouvaient être inclus dans l'étude quel que soit leur statut
Schéma de l'étude	Le schéma illustre le déroulement de l'essai clinique L-MIND sur une période de 5 ans. Il commence par une boîte 'LDGCB R/R 1 à 3 lignes antérieures' qui mène à un processus vertical 'Screening'. À la suite du screening, les patients entrent dans une phase de traitement principal : 'LEN J1-J21 Tafasitamab J1, J8, J15, J22* (cycles de 28j)', suivie de 'LEN J1-J21 Tafasitamab J1, J15 (cycles de 28j)'. Une boîte verticale 'Contrôle de la maladie (zMS)' est placée entre ces deux phases. Après le second cycle de traitement, les patients passent à 'Tafasitamab J1, J15, (cycles de 28j)'. Cette phase est suivie de 'Fin du traitement', puis d'une 'Visite de suivi à J + 30', et enfin du 'Suivi de la survie (tous les 3 mois)'. Une boîte 'Phase de traitement additionnel (cycle 13 jusqu'à progression de la maladie)' est indiquée au-dessus de la phase principale. Une légende précise : '* Administration additionnelle de tafasitamab au jour 4 du cycle 1'. Des boîtes 'cycle 1', 'cycle 3', 'cycle 4', et 'cycle 12' sont représentées au-dessus de la phase principale. L'essai clinique L-MIND était composé des périodes suivantes :

	- la période de screening : débutant le jour de la signature du formulaire de consentement éclairé et d'une durée de 28 jours maximum ; - la période de traitement : avec un maximum de 12 cycles de bithérapie de tafasitamab + lénalidomide, suivis de la poursuite du tafasitamab en monothérapie, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité jugée inacceptable, ou arrêt pour toute autre raison ; - la période de suivi : composée d'une visite de suivi de tolérance (à J30 après la dernière administration du traitement étudié) et d'une période de suivi de la survie jusqu'à 5 ans après le jour 1 du cycle 1 avec un appel téléphonique tous les 3 mois afin de renseigner : le statut du patient, un autre cancer primitif, toute information sur les traitements anticancéreux instaurés depuis l'arrêt du traitement.
Traitements étudiés	Les patients ont reçu pendant un maximum de 12 cycles de 28 jours, une bithérapie composée de : - lénalidomide, 25 mg, par voie orale, 1 fois par jour, durant les 21 premiers jours de chaque cycle ; - tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, les jours 1, 8, 15 et 22 des trois premiers cycles (avec une dose supplémentaire à J4 du premier cycle), puis à J1 et J15 lors des cycles suivants. Par la suite, les patients ont reçu un traitement en monothérapie, par cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie par tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, à J1 et J15 de chaque cycle.
Critère de jugement principal	Taux de réponse global (TRG) évalué par un comité indépendant et défini comme le pourcentage de patients ayant présenté comme meilleure réponse, à tout moment dans l'étude, une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP).
Principaux critères de jugement secondaires	- Taux de réponse global évalué par l'investigateur et défini par le nombre de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au traitement étudié ; - Taux de contrôle de la maladie évalué par l'investigateur et un comité indépendant et défini par la proportion de patients ayant présenté une réponse complète, partielle ou une stabilité de la maladie (SM) sur la base de la meilleure réponse objective obtenue au cours de l'étude ; - Durée de réponse évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le délai entre la date initiale de la réponse tumorale et la date où une première modification de la réponse a été notée ; - Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le temps écoulé entre la première prise du médicament à l'étude et la progression de la tumeur ou le décès quelle qu'en soit la cause ; - Délai avant la progression de la maladie évalué par l'investigateur et un comité indépendant, et défini par le temps écoulé entre la première prise du médicament de l'étude et la progression de la maladie (les seuls événements d'intérêt sont limités à la progression de la maladie et au décès lié au lymphome ; les décès d'autres causes n'ont pas été pris en compte dans le cadre de l'évaluation de ce critère) ; - Survie globale (SG) évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le temps entre la première administration du médicament à l'étude et la date du décès ; - Délai avant le traitement suivant évalué par l'investigateur et un comité indépendant et défini par le temps entre la première administration du traitement à l'étude et l'instauration de la thérapie anti-cancéreuse suivante (pour quelle que raison que ce soit, y compris la progression de la maladie, la toxicité du traitement ou la préférence du patient) ou le décès.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée pour le critère de jugement principal, suivant une logique de test de norme selon les hypothèses suivantes : - une fréquence de référence pour le test de norme du taux de réponse global, de 20 % avec le lénalidomide seul - une hypothèse que l'association tafasitamab + lénalidomide conduise à une fréquence des réponses à 35 %. En appliquant un test binomial exact avec un taux de significativité bilatéral de 5 % et une puissance de 85 %, la taille de l'échantillon estimée était de 73 patients. Dans cette situation, un taux de réponse global de 32 % permettait d'avoir un résultat statistiquement supérieur avec

	l'association à celui précédemment observé avec la monothérapie 19, 20. En supposant un taux d'arrêt prématuré de 10 %, la taille totale de l'échantillon a été estimée à environ 80 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<i>Types et dates d'analyse</i> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole. L'analyse principale était prévue environ 12 mois après le recrutement du dernier patient. L'analyse finale devait être réalisée lorsque tous les patients avaient eu leur visite de fin d'étude. <i>Populations d'analyse</i> - Population incluse (= population ITT) : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration d'un traitement de l'étude (tafasitamab ou lénalidomide) ; - Population FAS (Full Analysis Set) : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab et de lénalidomide. Il s'agissait de la population principale pour toutes les analyses d'efficacité et les caractéristiques des patients à l'inclusion ; - Population PP (Per Protocol) : comprend tous les patients de la population FAS, sans déviation majeure au protocole susceptible d'interférer avec l'interprétation des analyses principales. La population PP comprenait tous les patients de la population FAS qui avaient reçu au moins une administration de tafasitamab + lénalidomide et qui avaient eu au moins une évaluation postérieure à l'évaluation à l'inclusion ; - Population de tolérance SAF (Safety Analysis Set) : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab ou de lénalidomide et qui ont fait l'objet d'au moins une évaluation de la tolérance après l'évaluation basale. <i>Méthode d'analyse des critères de jugement</i> Les critères de jugement principal et secondaires ont été analysés de manière descriptive pour chaque population d'analyse en utilisant les statistiques appropriées (valeurs absolues/pourcentages pour les variables discrètes ; moyenne, médiane, écart type, minimum, maximum, nombre d'observations valides pour les variables continues). Pour les variables spécifiques, des valeurs de p ainsi que des intervalles de confiance (IC) de 95% ont été présentés. Aucune hypothèse d'analyse statistique formelle n'a été prévue. Pour le PRG, le nombre et le pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse objective une RC ou une RP ainsi que les limites de l'IC à 95% (en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson) ont été présentés. Pour les analyses de survie (SG, SSP, etc...), la méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer le 1er quartile, la médiane, le 3ème quartile et leurs intervalles de confiance. <i>Méthode de gestion du risque alpha</i> Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mise en place. <i>Principaux amendements au protocole</i> - Amendement 1 (27 mai 2015) : Modification de la posologie de tafasitamab : administration bi-hebdomadaire à partir du cycle 4 - Amendement 2 (27 juin 2016) : Mise à jour des critères d'inclusion, autorisant jusqu'à trois lignes de traitement préalables pour le traitement du LDGCB (versus deux lignes précédentes avant l'amendement) ; Suppression de la limite d'âge supérieure de 80 ans à l'inclusion ; Mise à jour du critère de non-inclusion 1b : révision de la définition du LDGCB réfractaire primaire comme une « réponse moins bonne qu'une RP au traitement de première ligne ou une progression dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne » ; la nécessité d'avoir « une rechute/progression du DLBCL après au moins 3 mois suivant l'achèvement d'un traitement antérieur contenant un traitement ciblant le CD20 » a été supprimée ; Ajout d'une description histologique détaillée des LDGCB pour l'inclusion ;

¹⁹ T. E. Witzig et al. An International Phase II Trial of Single-Agent Lenalidomide for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 22.

²⁰ M. Wang et al., "Oral Lenalidomide with Rituximab in Relapsed or Refractory Diffuse Large Cell, Follicular and Transformed Lymphoma: A Phase II Clinical Trial," *Leukemia* 27, no. 9 (September 2013): 1902–9.

Suppression de la nécessité d'avoir une clairance de la créatinine d'au moins 60 ml/min pour la poursuite du traitement expérimental, étant donné que ce n'était pas mentionné dans le RCP du lénalidomide. La nécessité d'avoir 60 ml/min à l'inclusion est restée inchangée.

- Amendement 3 (23 octobre 2017) :

Prolongation de l'utilisation du tafasitamab au-delà du 24ème cycle et jusqu'à la progression de la maladie ;

Évaluation de la maladie par scanner/IRM pendant la phase de traitement supplémentaire, une fois par an au maximum.

- Résultats

Effectifs

Au total, 81 patients ont été inclus (population ITT) dans l'étude L-MIND, dont 80 patients ont reçu l'association tafasitamab et lénalidomide (population FAS). Un patient a reçu uniquement du tafasitamab et a été exclu de cette population FAS.

A la date d'analyse principale, 51/81 patients inclus (63,0 %) n'ont pas terminé la phase de traitement de 12 cycles pendant laquelle tafasitamab et lénalidomide étaient associés :

- 46 patients (56,8 %), y compris le seul patient qui n'a jamais été traité par lénalidomide, ont arrêté à la fois le tafasitamab et le lénalidomide (la raison principale était la progression de la maladie),
- 4 patients (4,9 %) ont arrêté uniquement le lénalidomide en raison d'une mauvaise tolérance,
- 1 patient (1,2 %) a arrêté uniquement tafasitamab en raison d'un événement indésirable.

A la date de la dernière analyse actualisée (30 octobre 2020), 62 patients avaient arrêté le traitement (42 patients décédés, 13 patients suivis pour la survie, et 7 patients perdus de vue).

Concernant les déviations au protocole, 62 déviations (76,5 % des patients) ont concerné les procédures ou les tests, 31 (38,3 % des patients) ont concerné les traitements, 29 (35,8 % des patients) ont concerné les évaluations des laboratoires, 21 (25,9 % des patients) ont concerné le formulaire de consentement éclairé et 20 (24,7 % des patients) le respect des critères d'entrée et d'éligibilité de l'étude.

Sur la base des biopsies tumorales analysées de manière centralisée, seulement 70 patients sur les 80 de la population d'analyse FAS (87,5%) ont été confirmés histologiquement (représentant la population PP).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 72 ans (min-max : 41-86 ans) et 45,7 % des patients étaient des femmes. Les patients étaient principalement de stade ECOG 0 (35,8 %) ou 1 (55,6 %). Seulement 8,6 % étaient de stade ECOG 2. Les patients avaient principalement une maladie au stade Ann Arbor de II pour 16 patients (19,8 %), III pour 16 patients (19,8 %) et IV pour 45 patients (55,6 %) et 41 patients (50,6 %) avaient un risque élevé ou moyennement élevé selon l'International Prognostic Index (IPI), indiquant un pronostic plus péjoratif. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieur : 49,4 % avaient reçu une ligne de traitement antérieur, 43,2 % deux lignes de traitement antérieurs et 7,3 % trois ou quatre lignes de traitement antérieurs. La nature et la fréquence des traitements précédemment reçus n'ont pas fait l'objet d'une analyse par le laboratoire et ne sont donc pas connues. Au total, 9 patients (11,1 %) avaient précédemment reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude L-MIND

Caractéristiques	Tafasitamab + lénalidomide (n = 81)
Age, années	
Moyenne (ET)	69,3 (9,5)
Médiane	72,0
Min, max	41 ; 86
< 60 ans, n (%)	17 (21,0)
< 65 ans, n (%)	23 (28,4)
≤ 70 ans, n (%)	36 (44,4)
> 70 ans, n (%)	45 (55,6)
Sexe, nombre de patients, n (%)	
Homme	44 (54,3)
Femme	37 (45,7)
Poids, kg	
Moyenne (ET)	78,1 (18,27)
Médiane	75,3
Min, max	43,3 ; 144,8
Nombre de lignes de traitement antérieures (traitements du LDGCB), n (%)	
1	40 (49,4)
2	35 (43,2)
3	5 (6,2)
4	1 (1,2)
Temps depuis le 1er diagnostic de LDGCB, mois	
Moyenne (ET)	39,6 (34,8)
Médiane	26,9
Min, max	7,8 ; 189,3
Temps entre le diagnostic initial de LDGCB et la 1ère rechute/progression, n (%)	
Rechute précoce (≤ 12 mois)	19 (23,5)
Rechute tardive (> 12 mois)	61 (75,3)
Inconnu	1 (1,2)
Temps depuis la 1ère progression/rechute de LDGCB, mois	
Moyenne (ET)	9,8 (14,8)
Médiane	4,1
Min, Max	0,3, 74,9
Score ECOG, nombre de patients, n (%)	
0	29 (35,8)
1	45 (55,6)
2	7 (8,6)
Stade Ann Arbor, n (%)	
Stade I	4 (4,9)
Stade II	16 (19,8)

Stade III	16 (19,8)
Stade IV	45 (55,6)
Catégorie IPI, n (%)	
Risque faible et moyennement faible (Score IPI : 0-2)	40 (49,4)
Risque élevé et moyennement élevé (Score IPI : 3-5)	41 (50,6)
Score IPI, n (%)	
Médiane	3,0
0	5 (6,2)
1	11 (13,6)
2	24 (29,6)
3	24 (29,6)
4	14 (17,3)
5	3 (3,7)
Maladie volumineuse au screening* n (%)	
Présent	15 (18,5)
Absent	65 (80,2)
Donnée manquante	1 (1,2)
Taux de LDH à l'inclusion, n (%)	
Elevé	45 (55,6)
Normal	36 (44,4)
Temps depuis la dernière progression/rechute (mois)	
Moyenne (ET)	1,9 (1,5)
Médiane	1,5
Min, Max	0,07 ; 8,2
Temps depuis l'arrêt du dernier traitement du LDGCB ou ACSH, mois	
Moyenne (ET)	17,0 (21,8)
Médiane	9,2
Min, Max	0,62 ; 121,9
Maladie réfractaire primaire, n (%)	
Oui	15 (18,5)
Non	66 (81,5)
Maladie réfractaire au dernier traitement du LDGCB, n (%)	
Oui	36 (44,4)
Non	45 (55,6)
Patients ayant précédemment reçu une ACSH, n (%)	
Oui	9 (11,1)
Non	72 (88,9)

* La maladie volumineuse ('Bulky disease') a été définie par un diamètre de la lésion $\geq 7,5$ cm comme évalué par l'examen radiologique.

La raison la plus courante de l'inéligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la population était l'âge élevé (≥ 70 ans) (37 patients soit 46,3 %) et les patients non sensibles à la

chimiothérapie (ou en rechute après une ACSH) (18 patients soit 22,5 %). Les raisons de l'inéligibilité à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont présentées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Raisons de l'inéligibilité à l'ACSH (population FAS) dans l'étude L-MIND

	Tafasitamab + lénalidomide (n = 80)
Raisons de l'inéligibilité à l'ACSH	
Patients réfractaires à la chimiothérapie *	14 (17,3)
Rechute après une ACSH	4 (5,0)
Comorbidités**	11 (13,8)
Âge élevé***	37 (46,3)
Refus d'une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH****	13 (16,3)
Autre	1 (1,3)

* Les patients réfractaires à la chimiothérapie n'avaient pas eu une RP ou une RC avec un traitement de rattrapage

** Tous les patients qui n'étaient pas réfractaires à la chimiothérapie et qui présentaient des comorbidités définies comme suit :

- capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone < 50 % selon le test de fonction pulmonaire,
- fraction d'éjection du ventricule gauche < 50 % par échocardiographie à acquisition multiple,
- ou autres dysfonctionnements organiques ou comorbidités empêchant l'utilisation d'une intensification thérapeutique (i.e. chimiothérapie à forte dose curative) suivie d'une ACSH en raison d'un risque de traitement inacceptable.

*** Tous les patients qui n'étaient pas réfractaires à la chimiothérapie, ne présentaient pas de comorbidités telles que définies en b), mais qui étaient trop âgés (âge ≥ 70 ans).

**** Tous les patients qui n'étaient pas réfractaires à la chimiothérapie, n'avaient pas de comorbidités telles que définies ci-dessus, n'étaient pas d'un âge avancé, mais ont refusé une intensification thérapeutique (i.e. chimiothérapie à forte dose curative) suivie d'une ACSH.

Critère de jugement principal : taux de réponse globale (TRG) évaluée par un comité indépendant dans la population FAS (résultats descriptifs)

Lors de l'analyse principale (analyse du 30/11/2018), la durée médiane de suivi a été de 19,6 mois, le taux de réponse globale (TRG), évalué par un comité indépendant a été de 60 % (IC95% [48,4 ; 70,8]) : 34 patients (42,5 %) ont eu une réponse complète et 14 patients (17,5 %) ont eu une réponse partielle comme meilleure réponse.

A noter que la réponse n'a pas pu être évaluée chez 8 patients (10,0 %) en l'absence d'examen radiologique après l'inclusion ou en raison d'un scanner inadéquat à l'inclusion (1 patiente). Ces patients ont été considérés comme non répondeurs dans l'analyse.

Les taux de réponse en fonction des différentes analyses sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Taux de meilleure réponse objective (Population FAS) dans l'étude L-MIND

Meilleure réponse objective et taux de réponse global évalué par un comité indépendant	Analyse principale 30/11/2018	Analyse actualisée 30/11/2019	Analyse actualisée 30/10/2020
Meilleure réponse objective n (%)			
Réponse complète (RC)	34 (42,5)	32 (40,0)	32 (40,0)

Réponse partielle (RP)	14 (17,5)	14 (17,5)	14 (17,5)
Maladie stable (MS)	11 (13,8)	13 (16,3)	13 (16,3)
Progression de la maladie	13 (16,3)	13 (16,3)	13 (16,3)
Non évaluable	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)
Taux de meilleure réponse globale [IC95%]	48 (60,0) [48,4 ; 70,8]	46 (57,5) * [45,9 ; 68,5]	46 (57,5) * [45,9 ; 68,5]

* A l'occasion de l'actualisation des analyses, des réponses ont été requalifiées. Lors de l'analyse du 30/11/2019, 1 RC a été requalifiée en RP, 1 RP a été requalifiée en MS et 1 RC a été requalifiée en MS. Le TRG a donc été modifié. Lors de l'analyse du 30/10/2020, 2 RC ont été requalifiées en RP et 2 RP requalifiées en RC. Le TRG était donc identique entre les analyses actualisées du 30/11/2019 et du 30/10/2020.

Critères de jugements secondaires (résultats descriptifs)

– Taux de réponse globale évalué par l'investigateur

Lors de l'analyse principale (gel de la base au 30/11/2018), selon l'évaluation par l'investigateur, 29 patients (36,3 %) ont eu une réponse complète et 22 patients (27,5 %) une réponse partielle. Le TRG était de 63,8 % (IC95% [52,2 ; 74,2]).

– Taux de contrôle de la maladie évaluée par un comité indépendant

Lors de l'analyse principale (30/11/2018), 59 patients étaient répondeurs ou avaient une maladie stable. Le taux de contrôle de la maladie était de 73,8 % (IC95% [62,7 ; 83,0]).

– Durée de réponse évaluée par un comité indépendant

Lors de l'analyse principale (30/11/2018), parmi les 48 répondeurs, 12 patients (25,0 %) ont eu une progression de la maladie, 1 patient (2,1 %) est décédé et les 35 autres patients (72,9 %) ont été censurés. A partir de ces données, la durée de réponse médiane a été estimée à 21,7 mois (IC95% [21,7 ; NA]) par la méthode de Kaplan-Meier.

Lors de la dernière actualisation (30/10/2020), parmi les 46 répondeurs, 13 patients (28,3 %) ont eu une progression de la maladie, 2 patients sont décédés (4,3 %) et les 31 autres patients (67,4 %) ont été censurés. La durée de réponse médiane a été estimée à 43,9 mois (IC95% [26,1 ; NA]).

– Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant

À la date de l'analyse principale (30 novembre 2018), la médiane de suivi était de 17,3 mois (IC95% [11,5 ; 21,2]) pour la survie sans progression (SSP) dans la population FAS. La SSP médiane était estimée à 12,1 mois (IC95% [5,7 ; NA]).

A la date de la dernière actualisation des données (30 octobre 2020), avec un suivi médian de 33,9 mois (IC95% [26,5 ; 35,4]), la médiane de la SSP était estimée à 11,6 mois (IC95% [6,3 ; 45,7]).

– Survie globale (SG) évaluée par un comité indépendant

Lors de l'analyse principale (30/11/2018), après une durée médiane de suivi de 19,6 mois (IC 95% [15,3 ; 21,9]), 29 décès (36,3 %) ont été observés. La médiane de SG n'était pas atteinte (IC95% [18,3 ; NA]).

A la date de la dernière actualisation des données (gel de la base au 30 octobre 2020), après une durée médiane de suivi de 42,7 mois (IC 95% [38,0 ; 47,2]), 41 décès (51,3%) ont été observés. La SG médiane estimée était de 33,5 mois (IC 95 % [18,3 ; NA]).

– Délai avant le traitement suivant

Le délai médian avant instauration d'un traitement ultérieur était de 15,4 mois (IC95% [7,6 ; NR])

Données issues des comparaisons indirectes

– Comparaisons indirectes formalisées aux cohortes RE-MIND et RE-MIND2

Le laboratoire a fourni les résultats de comparaisons indirectes de l'étude L-MIND aux données individuelles des cohortes historiques RE-MIND et RE-MIND2, développés spécifiquement pour servir de contrôles externes à l'étude L-MIND.

Les études RE-MIND et RE-MIND2 sont des études observationnelles rétrospectives qui ont évalué les patients atteints d'un LDGCB R/R non éligibles à une ACSH et traités en 2ème, 3ème ou 4ème ligne en pratique clinique. L'objectif principal de ces études était de comparer les données d'efficacité du tafasitamab + lénalidomide de l'étude L-MIND à celles de différentes alternatives utilisées à ce stade de la maladie (RE-MIND2) ou du lénalidomide (RE-MIND). Les principaux critères d'éligibilité à l'étude RE-MIND et RE-MIND2 étaient superposables à ceux de l'étude de phase II L-MIND afin d'optimiser la comparaison.

L'ajustement des cohortes a été effectué en utilisant un score de propension estimé pour effectuer un appariement avec le plus proche voisin en utilisant des covariables d'intérêt à l'inclusion : âge (< 70 ans vs. ≥ 70 ans), stade d'Ann Arbor (I/II vs. III/IV), caractère réfractaire à la dernière ligne de traitement (oui vs. non), nombre de lignes de traitement précédentes (1 vs. 2/3), antécédents de maladie réfractaire primaire (oui vs. non), ACSH antérieure (oui vs. non), neutropénie (seuil < 1,5 x 10⁹/L) (oui vs. non), anémie (seuil < 10 g/dL) (oui vs. non), taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) (> borne normale supérieure) (oui vs. non)

Le critère de jugement principal de l'étude RE-MIND2 était la survie globale alors que celui de l'étude RE-MIND était le taux de réponse globale.

Les résultats de ces comparaisons indirectes ajustées suggèrent la supériorité du tafasitamab + lénalidomide par rapport aux :

- résultats groupés de l'étude RE-MIND2 (SGm : 34,1 mois ; IC95% [18,3 ; NR] versus 11,6 mois ; IC95% [8,8 ; 16,1]).
- résultats du groupe BR (SGm : 31,6 mois ; IC95% [18,3 ; NR] versus 9,9 mois ; IC95% [5,3 ; 13,7]).
- résultats du groupe R-GemOx (SGm : 31,6 mois ; IC95% [18,3 ; NR] versus 11,0 mois ; IC95% [18,3 ; NR]).
- et aux résultats du lénalidomide dans l'étude RE-MIND (TRG de 67,1% (IC95% [55,4 ; 77,5]) vs 34,2 % ; IC95% [23,7 ; 46,0]).

Malgré des résultats suggérant une supériorité du tafasitamab en comparaison des groupes cités ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats compte tenu des nombreuses limites :

- l'inclusion de traitements dont l'utilisation en pratique clinique en France est marginale ou dont la pertinence clinique est discutable ;
- l'absence de garantie que tous les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte ;
- la non prise en compte du score IPI comme covariable d'intérêt dans le score de propension alors qu'il s'agit d'un index pronostique important ;
- la non prise en compte du score ECOG dans l'appariement dans l'analyse basé sur le score de propension à 9 covariables

- la non comparabilité des groupes de traitement mesurée par les différences moyennes standardisées pour plusieurs covariables après appariement basé sur le score de propension à 9 ou 11 covariables ;
- les patients des cohortes d'observation ont été traités et suivis dans la pratique clinique en vie réelle sans protocole conduisant à une hétérogénéité avec la cohorte de l'étude L-MIND en ce qui concerne la fréquence et les critères d'évaluation des tumeurs ;
- ou encore le nombre important de données manquantes

– Comparaison indirecte ajustée (MAIC) aux données de la littérature

Une comparaison indirecte ajustée (MAIC : Matched Adjusted Indirect comparison) non ancrée a été réalisée par le laboratoire dont l'objectif était de mettre en perspective les résultats de l'étude L-MIND au regard des autres traitements utilisés dans le traitement du LDGCB. Cette comparaison indirecte s'est basée sur les résultats de L-MIND actualisés au 30 octobre 2020 et sur les données agrégées des autres traitements utilisés à ce stade de la stratégie thérapeutique disponibles de la littérature.

Une revue systématique de la littérature a tout d'abord été réalisée. Après revue des critères de sélection visant à garantir la comparabilité des études à L-MIND, cinq études ont été retenues pour inclusion dans la MAIC pour comparaison au tafasitamab + lénalidomide. Ces études concernaient les traitements suivants : polatuzumab vedotin + rituximab-bendamustine (BR), BR, lénalidomide en monothérapie et R-GemOX. Les résultats de la MAIC versus l'association polatuzumab + BR n'ont pas été rapportés compte tenu du service médical rendu insuffisant octroyé par la Commission de la Transparence à POLIVY (polatuzumab vedotin).

Les pondérations de la MAIC ont été estimées à l'aide de scores de propension, c'est-à-dire la probabilité d'avoir été inclus dans les études de la littérature (sans données individuelles disponibles) estimée par la méthode des moments. La stratégie de pondération a visé à préserver au moins 20 % de la taille de la population traitée initiale L-MIND (c'est-à-dire une taille d'échantillon ≥ 16).

Après ajustement, les résultats de ces comparaisons indirectes n'ont pas suggéré de différence en termes de survie globale du tafasitamab + lénalidomide par rapport au groupe R-Gemox (HR = 0,55 ; IC95% [0,28 ; 1,06]) mais ont suggéré que la survie globale était supérieure dans le groupe tafasitamab + lénalidomide par rapport au groupe BR (HR = 0,39 ; IC95% [0,18 ; 0,82]).

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- la faible taille de l'échantillon après pondération avec des ESS de 19,60 et 20,87 ;
- l'aspect non ancré de ces comparaisons indirectes reposant sur des hypothèses fortes en termes d'absence de variables pronostiques ou de modificateurs d'effet non pris en compte
- les études ont été réalisées à des périodes différentes et n'utilisent pas les mêmes versions du IWGRC (critères de réponse du groupe de travail international).

4.5.2.2 Tolérance

Données issues de l'étude L-MIND

A la date d'analyse du 30 octobre 2020, 32 patients (39,5 %) avaient terminé la phase de traitement de 12 cycles avec tafasitamab. 30 (37,0 %) patients ont terminé la phase de traitement de 12 cycles avec lénalidomide.

La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude (soit l'association de tafasitamab et lénalidomide soit tafasitamab seul) a été de 9,2 mois (0,23 à 54,7 mois). La durée d'exposition au lénalidomide

a été de 6,8 mois (moins d'un mois à 13,6 mois). La durée d'exposition à tafasitamab seul après arrêt de légalidomide a été de 13,9 mois (0,2 à 43,4 mois).

Au cours de la période d'évaluation, tous les patients (81 patients) ont eu au moins un événement indésirable (EI) pour un total de 1724 EI.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 5. ci-dessous.

Tableau 5. Pourcentage de patients présentant au moins un EI (survenant chez $\geq 5\%$ des patients) dans l'étude L-MIND

SOC	Tafasitamab + légalidomide (n = 81)	Nombre d'événements
Tout EI	81 (100)	1724
Affections du sang et du système lymphatique	53 (65,4)	449
Neutropénie	41 (50,6)	213
Anémie	30 (37,0)	71
Thrombocytopénie	25 (30,9)	74
Leucopénie	12 (14,8)	54
Neutropénie fébrile	10 (12,3)	11
Affections gastrointestinales	52 (64,2)	177
Diarrhée	29 (35,8)	60
Constipation	14 (17,3)	20
Nausées	12 (14,8)	21
Vomissements	12 (14,8)	15
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	47 (58,0)	172
Asthénie	20 (24,7)	37
Œdème périphérique	19 (23,5)	34
Pyrexie	19 (23,5)	38
Fatigue	14 (17,3)	25
Infections et infections invasives	59 (72,8)	179
Bronchite	13 (16,0)	20
Pneumonie	10 (12,3)	10
Infection des voies urinaires	10 (12,3)	15
Infection des voies respiratoires	9 (11,1)	18
Troubles du métabolisme et de la nutrition	44 (54,3)	134
Baisse de l'appétit	18 (22,2)	20
Hypokaliémie	15 (18,5)	27
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	43 (53,1)	87

Mal de dos	16 (19,8)	18
Spasmes musculaires	12 (14,8)	16
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	42 (51,9)	102
Toux	22 (27,2)	31
Dyspnée	10 (12,3)	17
Investigations	39 (48,1)	110
Augmentation de la protéine C réactive	9 (11,1)	12

– EI de grade ≥ 3

Au total, 63 (77,8 %) patients ont eu des EI de grade ≥ 3 au cours de l'étude.

Les effets indésirables hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) ont été les neutropénies (40 patients soit 49,4%), les thrombocytopénies (14 patients soit 17,3%), les neutropénies fébriles (10 patients soit 12,3 %), les leucopénies (9 patients soit 11,1 %) et les anémies (6 patients soit 7,4 %).

Les effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) étaient la pneumonie (8 patients soit 9,9%) et l'hypokaliémie (5 patients soit 6,2%).

Pendant la phase de traitement combinant tafasitamab + lénalidomide, 30 (37,5 %) patients ont eu un EI de grade 3 et 26 (32,5 %) patients ont eu un EI de grade 4 alors qu'au cours de la phase de monothérapie par tafasitamab, 11 (21,6 %) patients ont eu un EI de grade 3 ou de grade 4.

– EI graves (EIG)

Un EIG a été rapporté chez 43 patients (53,1 %). Les EIG rapportés survenus pendant le traitement (≥ 2 patients) étaient les pneumonies (7 patients soit 8,6 %), les neutropénies fébriles (5 patients soit 6,2%), embolie pulmonaire (3 patients soit 3,7 %) les infections des voies respiratoires inférieures (2 patients soit 2,5 %), les bronchites (2 patients soit 2,5 %), la fibrillation auriculaire (2 patients soit 2,5 %) et l'insuffisance cardiaque congestif (2 patients soit 2,5 %) ;

– EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, une interruption ou une réduction de la posologie

Au total, 20 patients (24,7 %) ont eu un EI entraînant l'arrêt d'un ou des deux médicaments à l'étude, 8 (9,9 %) patients ont eu des EI entraînant l'arrêt du lénalidomide uniquement, 2 (2,5 %) patients ont eu des EI entraînant l'arrêt du tafasitamab uniquement et 10 (12,3 %) patients ont eu un EI conduisant à l'arrêt du tafasitamab et du lénalidomide.

Au total, 59 (72,8%) et 58 (71,6 %) patients ont eu une interruption, une réduction de dose ou un arrêt du tafasitamab et du lénalidomide respectivement en raison d'un événement survenant pendant le traitement.

– EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier définis dans le protocole, étaient les suivants : poussée tumorale, syndrome de lyse tumorale, deuxième malignité primitive, réactions liées à la perfusion (≥ Grade 3), réactions allergiques au médicament à l'étude (≥ Grade 3), syndrome de libération de cytokines et surdosage.

Au total, 13 EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 11 patients (13,6 %) : poussée tumorale (3 patients soit 3,7 %), carcinome basocellulaire (2 patients soit 2,5 %), maladie de Bowen (1 patient soit 1,2 %), syndrome myélodysplasique (1 patient soit 1,2 %), néoplasie myéloproliférative (1 patient soit 1,2 %) et dermatite allergique (3 patients soit 3,7 %).

– Décès

Un total de 42 décès (51,9 % des patients) a été recensé : 8 (9,9 %) patients sont décédés pendant le traitement et 34 (42,0 %) patients sont décédés après le traitement.

Parmi les décès durant la période de traitement, 5 (6,2 %) étaient liés à la progression de la maladie et 3 (3,7 %) n'étaient pas liés à la progression de la maladie.

Parmi les décès post-traitement, 26 (32,1 %) étaient liés à la progression de la maladie et 7 (8,6 %) n'étaient pas liés à la progression de la maladie. Pour 1 (1,2 %), un éventuel lien avec la progression de la maladie n'était pas déterminé.

Quatre décès ont été classés comme étant des EIG : mort subite, insuffisance respiratoire, accident vasculaire cérébral et aggravation de la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude (tafasitamab et/ou légalidomide) par l'investigateur.

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de MINJUVI (tafasitamab) (version 0.7 du 24/06/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Informations manquantes	- Utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement - Utilisation chez les patients ayant récemment reçu des médicaments ou chimiothérapies entraînant une déplétion des cellules B - Tolérance à long terme

4.5.3 Plan de développement

Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme du tafasitamab, le laboratoire à l'obligation :

- de mener **une autre étude non comparative (L-MIND2) confirmatoire de l'étude L-MIND dans l'indication de l'AMM** (protocole en cours de validation par l'EMA ; résultats finaux attendus pour décembre 2026),
- de fournir les résultats de **l'étude de phase III en cours Front-MIND, comparant le tafasitamab + légalidomide associé au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul chez les patients en 1ère ligne de traitement** (attendus pour décembre 2025) ,
- de fournir les résultats de **l'étude de phase 2/3 en cours B-MIND, comparant le tafasitamab associé à la bendamustine par rapport au rituximab + bendamustine chez des patients en rechute ou réfractaires inéligibles à une chimiothérapie haute dose et une ACSH** (résultats finaux attendus pour mars 2025).

Études cliniques interventionnelles

Etude	Objectif	Disponibilité des données
Phase II/III B-MIND dans LDGCB en rechute ou réfractaire	Phase 2/3 randomisée, multicentrique, en ouvert, Tafasitamab+Rituximab vs Bendamustine+Rituximab	Mars 2022
Phase Ib firstMIND dans LDGCB en 1^{ère} ligne de traitement	Phase Ib, randomisée, en ouvert Tafasitamab +/-Lénalidomide + R-CHOP	Aout 2021
Phase III frontMIND dans LDGCB en 1^{ère} ligne de traitement	Phase II/III randomisée, multicentrique, en double aveugle Tafasitamab + Lénalidomide + R-CHOP vs. R-CHOP	Juin 2025

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par une AMM conditionnelle et prenant en compte :

- le besoin médical non satisfait uniquement chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 2^{ème} ligne de traitement non-éligibles à une chimiothérapie haute-dose d'intensification en vue d'une ACSH et chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T en 3^{ème} ligne et plus ;
- le fait que le tafasitamab en association au lénalidomide suivi d'une monothérapie par tafasitamab a montré un taux de réponse globale d'environ 60 % dans l'étude non comparative de phase II L-MIND menée chez 80 patients atteints de LDGCB R/R ayant reçu principalement un ou deux traitements antérieurs (soit en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement) et inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques principalement en raison d'un âge ≥ 70 ans (46,3 %), d'une maladie non chimio-sensible à la chimiothérapie de rattrapage (22,5 %) ou de comorbidités (13,8 %) ;
- l'AMM conditionnelle impose une étude confirmatoire de l'efficacité dans cette indication et d'autres études dont une en association aux chimiothérapies et une en 1^{ère} ligne ;
- la tolérance montrant des EI essentiellement hématologiques liés en majorité au Lenalidomide amenant à des ajustements de dose.

Et malgré :

- le caractère purement descriptif des analyses réalisées ;
- l'absence de données comparatives directes bien qu'il n'existe pas de standards de traitement à ce stade de la maladie, à l'exception des médicaments à base de cellule CAR-T en 3^{ème} ligne et plus pour les patients éligibles, en cours de développement à la date de réalisation de l'étude L-MIND,
- les comparaisons indirectes réalisées présentent de nombreuses limites et ne permettent pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab dans la stratégie thérapeutique.

Critères présumant le caractère innovant dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

- en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T»

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, MINJUVI (tafasitamab) est susceptible d'être innovant dans la prise en charge uniquement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

- en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

En 2^{ème} ligne ainsi qu'en 3^{ème} ligne chez les patients non éligibles aux CAR-T

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans cette sous-population.
- Dans la mesure où c'est une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de MINJUVI (tafasitamab) uniquement dans l'indication : 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 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 15/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 19/01/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : France Lymphome Espoir (FLE)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	MINJUVI 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 833 7 5)
Demandeur	INCYTE BIOSCIENCES France
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2021 AMM conditionnelle PGR sans mesures de minimisation de risque
Conditions de prescription et de délivrance	- Liste I - Médicament orphelin (désignation EU/3/14/1424 du 15/01/2015 renouvelée le 15/07/2021) - Médicament en réserve hospitalière (RH) : réservé à l'usage hospitalier - Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.
Classification ATC	L01CX35