



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 30 MARS 2022

***tafasitamab***  
**MINJUVI 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Première évaluation**

### ► L'essentiel

Dans l'attente des données confirmatoires :

Avis conditionnel favorable au remboursement 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 uniquement :

- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH),
- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIAH et YESCARTA.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIAH et YESCARTA.

La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de MINJUVI (tafasitamab) notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge.

## ► Quelle place dans la 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.

Selon les recommandations, les options thérapeutiques proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

En 1ère ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) permettant d'obtenir une guérison de plus de la moitié des patients.

En 2ème ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à recevoir une chimiothérapie à haute dose (intensification) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Chez les patients âgés de moins de 65 à 70 ans ayant un indice de performance adéquat et ne souffrant d'aucune dysfonction d'organe majeure, il est recommandé d'administrer un traitement de rattrapage associant rituximab et chimiothérapie généralement à base de platine et/ou gemcitabine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse (maladie chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification) et d'une ACSH.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose, 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 immunochemiothérapies recommandées aujourd'hui chez les patients non-candidats à une chimiothérapie intensive ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3ème ligne, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rattrapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH), 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). Dans ses avis de réévaluation, 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.

Dans les autres cas, la prise en charge n'est pas standardisée et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique et les préférences du patient, il peut être envisagé :

- o Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochemiothérapie non utilisés précédemment et adaptée à l'âge et aux comorbidités (par exemple R-Bendamustine ou R-Lenalidomide) ;
- o La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient (à l'exclusion des patients réfractaires) ;
- o La mise en place de soins de supports ;
- o L'inclusion dans un essai clinique.

### **Place du médicament**

MINJUVI (tafasitamab), en association avec le lenalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B uniquement :

- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH
- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA

En l'absence de données de comparaison aux médicaments à base de CAR-T actuellement recommandés en 3ème ligne, ceux-ci ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de MINJUVI (tafasitamab) reste à démontrer en 3ème ligne de traitement et plus chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T, c'est-à-dire chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	MINJUVI est indiqué en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).
<b>SMR</b>	<p><b>IMPORTANT</b> 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH,</li> <li>- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCARTA.</p> <p><b>La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de MINJUVI (tafasitamab)</b> notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.</p>
<b>ASMR</b>	<p><b>Chez les patients atteints d'un LDGCB en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH, et en 3ème ligne et plus, inéligibles aux CAR-T, compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du 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 et inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, sur un suivi médian de 17,3 mois.</li> <li>- des limites des comparaisons indirectes réalisées ne permettant pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab dans la stratégie thérapeutique.</li> <li>- de l'absence de donnée comparative directe et robuste s'agissant notamment de la durée de réponse, la survie sans progression, et la survie globale dans le contexte d'une maladie grave et mettant en jeu la vie.</li> <li>- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,</li> <li>- et malgré, le besoin médical insuffisamment couvert,</li> </ul> <p>La Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des données finales qui seront soumises à l'EMA, <b>MINJUVI (tafasitamab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle.</b></p> <p><b>Chez les patients atteints d'un LDGCB en en 3ème ligne et plus, et éligibles aux CAR-T : sans objet</b></p>
<b>ISP</b>	<b>MINJUVI (tafasitamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>MINJUVI (tafasitamab), en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH</li> <li>- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA</li> </ul> <p>En l'absence de données de comparaison aux médicaments à base de CAR-T actuellement recommandés en 3ème ligne, ceux-ci ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de MINJUVI (tafasitamab) reste à démontrer en 3ème ligne de traitement et plus chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T, c'est-à-dire chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.</p>
<b>Population cible</b>	Environ <b>1 620 patients par an</b>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **MINJUVI (tafasitamab) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**, dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue le 26 août 2021 « *en association avec le légalidomide, 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)* ».

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 + légalidomide associé au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul chez les patients en 1<sup>ère</sup> 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. (cf. rubrique 07.6 du présent avis)<sup>1</sup>.

Le tafasitamab est un anticorps monoclonal anti-CD19 qui provoque la lyse des cellules B par l'engagement de cellules immunitaires effectrices et l'induction directe de la mort cellulaire par apoptose. Le tafasitamab possède un fragment Fc modifié permettant d'augmenter la cytotoxicité cellulaire et la phagocytose cellulaire dépendantes des anticorps.<sup>2</sup>

A noter que le tafasitamab est disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives depuis décembre 2020 puis d'accès compassionnel depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021 (cf. rubrique 07.4 du présent avis). Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par la Haute Autorité de Santé en date du 27 janvier 2022.

## 02 INDICATION

---

**« MINJUVI est indiqué en association avec le légalidomide, 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). »**

## 03 POSOLOGIE

---

« 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

---

<sup>1</sup> EMA. MINJUVI : EPAR – Public Assessment Report. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>2</sup> EMA. MINJUVI : EPAR - Product Information. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_en.pdf)

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.

[...] »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85 % des cas<sup>3</sup>). 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 LNH<sup>3</sup>.

### ► Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60 %<sup>3</sup>) et représentent environ 30-40 % des LNH (tous types confondus)<sup>3</sup>. 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.

---

<sup>3</sup> Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte », HAS et INCa, mars 2012

Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018<sup>4</sup> 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 un envahissement du tissu lymphoïde et/ou d'organes non lymphoïdes d'installation rapide (en quelques semaines) possiblement responsable de compressions ou de dysfonction d'organes et/ou à l'origine de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, altération de l'état général avec perte de poids et asthénie). Il requiert une prise en charge thérapeutique dès son diagnostic car en l'absence de traitement son pronostic est rapidement défavorable.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Les LDGCB sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des difficultés diagnostiques posées par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

### ► 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.

Selon les recommandations, les options thérapeutiques<sup>5,6</sup> 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 1ère ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) permettant d'obtenir une guérison de plus de la moitié des patients<sup>7</sup>.

En 2ème ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à recevoir une chimiothérapie à haute dose (intensification) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Chez les patients âgés de moins de 65 à 70 ans ayant un indice de performance adéquat et ne souffrant d'aucune dysfonction d'organe majeure, il est recommandé d'administrer un traitement de rattrapage associant rituximab et chimiothérapie généralement à base de platine et/ou gemcitabine (R-DHAP**Erreur ! Signet non défini.**, R-ICE<sup>8</sup> ou R-GDP<sup>9</sup>) suivie, en cas de réponse (maladie chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification)<sup>10</sup> et d'une ACSH.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose, 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-

<sup>4</sup> Santé publique France, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes, juillet 2019

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> NCCN Guidelines Version 4.2021. B-Cell Lymphomas

<sup>7</sup> R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>8</sup> R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>9</sup> R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

<sup>10</sup> Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

Holoxan-VP16). Aucune de ces immunoconjugés recommandés aujourd'hui chez les patients non-candidats à une chimiothérapie intensive ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rattrapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH), 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'aphérese et l'injection<sup>11</sup>). Dans ses avis de réévaluation<sup>12,13</sup>, 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.

Dans les autres cas, la prise en charge n'est pas standardisée et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique et les préférences du patient, il peut être envisagé :

- o Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunoconjugés non utilisés précédemment et adaptée à l'âge et aux comorbidités (par exemple R-Bendamustine ou R-Lenalidomide) ;
- o La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>14</sup> en cas d'éligibilité du patient (à l'exclusion des patients réfractaires) ;
- o La mise en place de soins de supports ;
- o L'inclusion dans un essai clinique.

#### ► Besoin médical

Si une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas, le pronostic est réservé lors de rechutes multiples et péjoratif en cas de maladie réfractaire et chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une ACSH. En 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients non éligibles à une autogreffe, les immunoconjugés recommandés aujourd'hui ne disposent pas d'une AMM. En 3<sup>ème</sup> ligne et plus, aucune chimiothérapie n'est considérée comme un standard et les options thérapeutiques sont limitées à l'exception des médicaments à base de CAR-T pour les patients éligibles. Il persiste néanmoins de nombreuses incertitudes quant à leur efficacité et à leur tolérance ainsi qu'en raison de la complexité du processus de fabrication et d'administration. **De ce fait, le besoin médical dans le LDGCB en rechute ou réfractaire chez les patients non éligibles à une ACSH est considéré comme insuffisamment couvert. Il persiste un besoin à disposer de traitement augmentant la survie globale tout en améliorant la qualité de vie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans l'indication de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de MINJUVI (tafasitamab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne et plus dans le traitement des patients atteints de LDGCB, non éligibles à une ACSH.

<sup>11</sup> D'après les premières données en vie réelle, ce délai, d'environ 5 à 7 semaines pour les patients français, est similaire entre les deux médicaments et nécessite l'utilisation de traitements d'attente avant l'injection.

<sup>12</sup> HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

<sup>13</sup> HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour KYMRIA (tisagenlecleucel)

<sup>14</sup> 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

## 05.1 Médicaments

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

- En 2<sup>ème</sup> ligne (première rechute) :
  - o Protocole de chimiothérapie de rattrapage, hors AMM, adaptés 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<sup>ème</sup> ligne (2<sup>ème</sup> rechute) :
  - o un traitement par CAR-T selon l'éligibilité : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) ;
  - o Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochimiothérapie non utilisés précédemment et adaptés à l'âge et aux comorbidités (par exemple R-Bendamustine ou R-Lenalidomide) ;
  - o La mise en place de soins de supports.

**Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) ayant une AMM de MINJUVI (tafasitamab)**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>PIXUVRI</b> (pixantrone)  Servier	Non	En monothérapie chez les adultes atteints d'un LNH agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. [...]	09/11/2016	<b>Faible</b>	<b>ASMR V</b> dans la prise en charge du LNH agressif à cellules B, en 3 <sup>ème</sup> ou 4 <sup>ème</sup> ligne.	Oui
<b>YESCARTA</b> (axicabtagene 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 2 <sup>ème</sup> ligne ou plus d'un traitement systémique.	24/03/2021 (réévaluation)	<b>Important</b>	<b>ASMR III</b> 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
<b>KYMRIA</b> (tisagenlecleucel)  Novartis Pharma	Non	Traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute après la 2 <sup>ème</sup> ligne ou plus d'un traitement systémique.	24/03/2021 (réévaluation)	<b>Important</b>	<b>ASMR IV</b> 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	Oui

\*CPT : classe pharmacothérapeutique

A noter aucune comparaison n'est attendue aux traitements présentés dans le tableau ci-dessus en raison de leur développement concomitant avec le tafasitamab (date de début des inclusions dans l'étude L-MIND : mars 2016)

A noter que 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 disponibles<sup>15</sup>. POLIVY (polatuzumab) n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 pour POLIVY (polatuzumab vedotin).  
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation  
Avis version définitive

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose, en consolidation d'une polychimiothérapie, peut être proposée à certains 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 ne pouvant recevoir une autogreffe.

### ► Conclusion

Dans l'indication d'AMM :

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 :

- les chimiothérapies de rattrapage utilisées hors AMM en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients non candidats à une chimiothérapie haute dose d'intensification ;
- les médicaments à base de CAR-T en 3<sup>ème</sup> ligne et plus chez les patients éligibles ;
- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation d'une chimiothérapie haute dose chez les patients ne pouvant recevoir une autogreffe ;
- ainsi que diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI (pixantrone)) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé ;
- et les soins palliatifs.

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité à la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement non-éligibles à une ACSH et la 3<sup>ème</sup> ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T, les comparateurs cliniquement pertinents de MINJUVI (tafasitamab) sont :

- les chimiothérapies de rattrapage utilisées hors AMM en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients non candidats à une chimiothérapie haute dose d'intensification ;
- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation d'une chimiothérapie haute dose uniquement chez les patients ne pouvant recevoir une autogreffe ;
- ainsi que diverses chimiothérapies (dont PIXUVRI (pixantrone)) sans qu'aucun protocole ne soit spécifiquement recommandé ;
- et les soins palliatifs.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité MINJUVI (tafasitamab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable « *MINJUVI is a CD19-directed cytolytic antibody indicated in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT)* »

### ► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population (AMM ou restreinte)
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-

Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de remboursement repose principalement sur les résultats de l'étude **L-MIND, un essai clinique de phase II, multicentrique, non comparatif, en ouvert**, ayant inclus des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) 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 indirectes de l'étude L-MIND aux données individuelles des cohortes historiques RE-MIND et RE-MIND2**, développées spécifiquement pour servir de contrôles externes à l'étude L-MIND ;
- Les résultats d'une **comparaison indirecte ajustée (MAIC) de MINJUVI (tafasitamab) aux traitements de référence à ce stade de la maladie (R-GemOx, BR, légalidomide)** sur la base des résultats de l'étude L-MIND et des données de la littérature.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude de phase II L-MIND

##### 7.1.1.1 Méthode

<b>Références</b> <sup>16, 17</sup>	<b>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)</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT02399085
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité du tafasitamab associé au légalidomide 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.
<b>Type de l'étude</b>	Étude clinique de phase II, multicentrique, non randomisée, non comparative, en ouvert.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> 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
<b>Cadre de l'étude</b>	Etude conduite dans 35 centres dans 10 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 9 patients)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés &gt; 18 ans ;</li> <li>- Avec un des diagnostics histologiquement confirmé suivants : LDGCB intermédiaire inclassable dit NOS (<i>not otherwise specified</i>) ; 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 ;</li> <li>- Pour lesquels des échantillons de tissus tumoraux récents sont disponibles pour une analyse anatomopathologique centralisée*.;</li> <li>- Patients devant :</li> </ul>

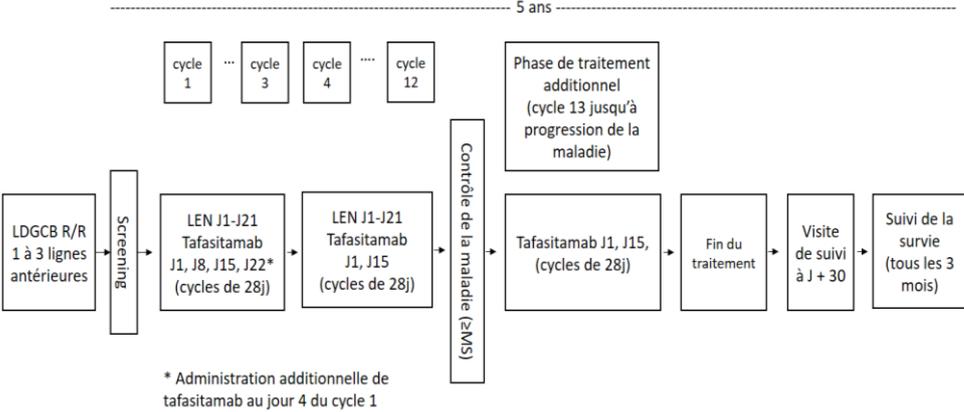
<sup>16</sup> Salles et al., "Tafasitamab plus Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (L-MIND)," July 2020.

<sup>17</sup> 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.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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<sup>18</sup> ;</li> <li>○ avoir au moins un site de la maladie mesurable de façon bidimensionnelle. La lésion devait avoir un diamètre transversal <math>\geq 1,5</math> cm (dans sa plus grande dimension) et un diamètre perpendiculaire <math>\geq 1,0</math> 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<sup>19</sup>) ;</li> <li>○ avoir reçu au moins une et pas plus de trois lignes de traitement systémiques antérieures (i.e. relever d'un traitement de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne) pour le traitement du LDGCB, dont une thérapie ciblant le CD20 (e.g. rituximab) ;</li> <li>○ avoir un score de performance du <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0 à 2 ;</li> </ul> <p>- 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**</p> <p>-</p> <p><i>* 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</i></p> <p><i>**La raison de l'inéligibilité d'un patient devait être documentée dans les données sources du patient.</i></p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tout autre type histologique de lymphome, incluant le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou le lymphome de Burkitt ;</li> <li>○ 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 1<sup>ère</sup> ligne ou une récurrence/progression de la maladie dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne)* ;</li> <li>○ une antériorité connue de LDGCB à profil "double/triple-hit", caractérisé par une détection simultanée de translocations de <i>MYC</i> et <i>BCL-2</i> et/ou <i>BCL-6</i>, détectée par hybridation <i>in situ</i> par fluorescence. Un test avant l'inclusion dans l'étude n'était pas requis** ;</li> </ul> </li> <li>- Patients ayant, dans les 14 jours précédant le traitement de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ reçu un traitement ciblant le CD20, une chimiothérapie, une radiothérapie, un traitement anticancéreux expérimental ou tout autre traitement spécifique du lymphome ;</li> <li>○ eu une intervention chirurgicale majeure ou subi une blessure traumatique importante ;</li> <li>○ reçu un vaccin vivant atténué ;</li> <li>○ reçu un traitement antibiotique par voie parentérale pour des infections actives récurrentes ;</li> </ul> </li> <li>- Patients ayant déjà été traités avec une thérapie ciblée anti-CD19 ou des médicaments immunomodulateurs (IMiDs) (e.g. thalidomide, légalidomide) ;</li> <li>- 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 ;</li> <li>- 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 ;</li> <li>- Patients ayant reçu une greffe de cellules souches allogéniques ;</li> </ul>

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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

	<p>- Patients ayant des antécédents de tumeurs malignes autres que LDGCB, à moins que le patient n'ait été en rémission pendant <math>\geq 5</math> ans avant la pré-inclusion (sauf carcinomes cutanés, du col de l'utérus, du sein ou de la vessie)</p> <p><i>* 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.</i></p> <p><i>** 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</i></p>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p>L'essai clinique L-MIND était composé des périodes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la période de screening : débutant le jour de la signature du formulaire de consentement éclairé et d'une durée de 28 jours maximum ;</li> <li>- 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 ;</li> <li>- 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.</li> </ul>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont reçu pendant un maximum de 12 cycles de 28 jours, une bithérapie composée de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lénalidomide, 25 mg, par voie orale, 1 fois par jour, durant les 21 premiers jours de chaque cycle ;</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>Par la suite, les patients ont reçu un traitement en <b>monothérapie</b>, 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.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Taux de réponse global (TRG) évalué par un comité indépendant</b> 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).</p>
<p><b>Principaux critères de jugement secondaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse global évalué par l'investigateur</b> et défini par le nombre de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au traitement étudié ;</li> <li>- <b>Taux de contrôle de la maladie</b> 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 ;</li> <li>- <b>Durée de réponse</b> 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 ;</li> <li>- <b>Survie sans progression (SSP)</b> 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 ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Délai avant la progression de la maladie</b> 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) ;</li> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> 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 ;</li> <li>- <b>Délai avant le traitement suivant</b> 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.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une fréquence de référence pour le test de norme du taux de réponse global, de 20 % avec le lénalidomide seul</li> <li>- une hypothèse que l'association tafasitamab + lénalidomide conduise à une fréquence des réponses à 35 %.</li> </ul> <p>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 <sup>20</sup>, <sup>21</sup>. En supposant un taux d'arrêt prématuré de 10 %, la taille totale de l'échantillon a été estimée à environ 80 patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Types et dates d'analyse</u></p> <p>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.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population incluse (= population ITT)</b> : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration d'un traitement de l'étude (tafasitamab ou lénalidomide) ;</li> <li>- <b>Population FAS (Full Analysis Set)</b> : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab et de lénalidomide. <b>Il s'agissait de la population principale pour toutes les analyses d'efficacité et les caractéristiques des patients à l'inclusion ;</b></li> <li>- <b>Population PP (Per Protocol)</b> : 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 ;</li> <li>- <b>Population de tolérance SAF (Safety Analysis Set)</b> : 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.</li> </ul> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>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.</p>

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

Pour les analyses de survie (SG, SSP, etc...), la méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer le 1<sup>er</sup> quartile, la médiane, le 3<sup>ème</sup> quartile et leurs intervalles de confiance.

#### Méthode de gestion du risque alpha

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mise en place.

#### Principaux amendements au protocole

##### **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 ;
- 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 24<sup>ème</sup> 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.

## 7.1.1.2 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 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude L-MIND**

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

<b>Catégorie IPI, n (%)</b>	
Risque faible et moyennement faible (Score IPI : 0-2)	40 (49,4)
Risque élevé et moyennement élevé (Score IPI : 3-5)	41 (50,6)
<b>Score IPI, n (%)</b>	
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)
<b>Maladie volumineuse au screening* n (%)</b>	
Présent	15 (18,5)
Absent	65 (80,2)
Donnée manquante	1 (1,2)
<b>Taux de LDH à l'inclusion, n (%)</b>	
Elevé	45 (55,6)
Normal	36 (44,4)
<b>Temps depuis la dernière progression/rechute (mois)</b>	
Moyenne (ET)	1,9 (1,5)
Médiane	1,5
Min, Max	0,07 ; 8,2
<b>Temps depuis l'arrêt du dernier traitement du LDGCB ou ACSH, mois</b>	
Moyenne (ET)	17,0 (21,8)
Médiane	9,2
Min, Max	0,62 ; 121,9
<b>Maladie réfractaire primaire, n (%)</b>	
Oui	15 (18,5)
Non	66 (81,5)
<b>Maladie réfractaire au dernier traitement du LDGCB, n (%)</b>	
Oui	36 (44,4)
Non	45 (55,6)
<b>Patients ayant précédemment reçu une ACSH, n (%)</b>	
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 ( $\geq 70$  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 2 ci-dessous.

**Tableau 2. Raisons de l'inéligibilité à l'ACSH (population FAS) dans l'étude L-MIND**

	<b>Tafasitamab + légalidomide (n = 80)</b>
<b>Raisons de l'inéligibilité à l'ACSH</b>	
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 % (IC<sub>95%</sub> [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 3 ci-dessous.

**Tableau 3. 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 (n=80)	Analyse actualisée 30/11/2019 (n=80)	Analyse actualisée 30/10/2020 (n=80)
<b>Meilleure réponse objective n (%)</b>			
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)
<b>Taux de meilleure réponse globale [IC95%]</b>	<b>48 (60,0) [48,4 ; 70,8]</b>	<b>46 (57,5)* [45,9 ; 68,5]</b>	<b>46 (57,5)* [45,9 ; 68,5]</b>

\* 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 jugement secondaires (résultats descriptifs)

#### Taux de réponse globale évaluée 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 % (IC<sub>95%</sub> [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 % (IC<sub>95%</sub> [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 (IC<sub>95%</sub> [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 (IC<sub>95%</sub> [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 (IC<sub>95%</sub> [11,5 ; 21,2]) pour la survie sans progression (SSP) dans la population FAS. La SSP médiane était estimée à 12,1 mois (IC<sub>95%</sub> [5,7 ; NA]).

A la date de la dernière actualisation des données (30 octobre 2020), avec un suivi médian de 33,9 mois (IC<sub>95%</sub> [26,5 ; 35,4]), la médiane de la SSP était estimée à 11,6 mois (IC<sub>95%</sub> [6,3 ; 45,7]).

### Délai avant la progression de la maladie évalué un comité indépendant :

Le délai médian avant progression de la maladie était de 16,2 mois (IC<sub>95%</sub> [7,4 ; NR]).

### 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<sub>95%</sub> [15,3 ; 21,9]), 29 décès (36,3 %) ont été observés. La médiane de SG n'était pas atteinte (IC<sub>95%</sub> [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<sub>95%</sub> [38,0 ; 47,2]), 41 décès (51,3%) ont été observés. La SG médiane estimée était de 33,5 mois (IC<sub>95%</sub> [18,3 ; NA]).

### Délai avant le traitement suivant :

Le délai médian avant instauration d'un traitement ultérieur était de 15,4 mois (IC<sub>95%</sub> [7,6 ; NR]).

## ► **Traitements ultérieurs**

La nature des traitements ultérieurement reçus et leur fréquence n'ont pas fait l'objet d'une analyse par le laboratoire et ne sont donc pas connues.

## **7.1.2 Comparaisons indirectes**

Pour rappel, le laboratoire a également 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.

### **7.1.2.1 Comparaisons indirectes à la cohorte RE-MIND2**

#### **Méthodologie**

L'étude RE-MIND2 est une étude observationnelle rétrospective qui a inclus 3454 patients atteints d'un LDGCB R/R non éligibles à une ACSH et traités en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne en pratique clinique dans 164 centres à travers le monde (122 centres en Europe parmi lesquels des centres français ayant inclus un total de 264 patients, 23 centres en Amérique du Nord et 16 centres en Asie-Pacifique). L'objectif principal de cette étude était de comparer les données d'efficacité à celles du tafasitamab + lénalidomide de l'étude L-MIND, sur la base de données individuelles. Les principaux critères d'éligibilité à l'étude RE-MIND2 étaient superposables à ceux de l'étude de phase II L-MIND.

L'ajustement des cohortes a été effectué en utilisant un score de propension estimé pour effectuer un appariement avec le plus proche voisin (1 :1 sans remise et sans caliper) 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 10<sup>9</sup>/L) (oui vs. non), anémie (seuil < 10 g/dL) (oui vs. non), taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) (> borne normale supérieure) (oui vs. non). A noter qu'une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant un score de propension incluant 11 covariables (ajout aux 9 covariables précédentes de l'ECOG [0 ou 1 vs. ≥ 2] ainsi que de l'historique d'une maladie primairement progressive et l'historique de rechute précoce, ces 2 critères remplaçant « l'historique de maladie réfractaire primaire » utilisé dans la liste des 9 covariables).

Le critère de jugement principal de l'étude RE-MIND2 était la survie globale. Elle a été estimée d'une part en groupant les traitements systémiques et d'autre part de façon individuelle pour les

traitements suivants : bendamustine + rituximab (BR) ; rituximab + gemcitabine + oxaliplatine (R-GemOx) ; rituximab + lénalidomide (R2) ; médicaments à base de CAR-T antiCD-19 (CAR-T) ; polatuzumab vedotin + BR (Pola-BR) ; monothérapie par pixantrone (PIX).

Pour les analyses, un test du log-rank a été effectué. Le HR ainsi que l'intervalle de confiance à 95 % ont été estimés à l'aide d'un modèle de Cox avec prise en compte de l'appariement des données.

## **Résultats**

Concernant l'entièreté de la cohorte RE-MIND2 (traitements groupés), sur la base d'un appariement 1:1 basé sur le score de propension à 9 covariables, 76 patients (parmi les 961 de la population FAS « ligible) ont été appariés avec les 76 patients de la cohorte L-MIND. Après appariement, les groupes apparaissent équilibrés concernant les covariables du score de propension. Concernant les facteurs pronostiques score ECOG et score IPI qui ne sont pas inclus dans le score de propension, les groupes sont déséquilibrés :

- score ECOG  $\geq 2$  : 7,9% dans le groupe tafasitamab + lénalidomide versus 27,6% dans le groupe traitements systémiques
- score IPI 3 à 5 : 47,4% dans le groupe tafasitamab + lénalidomide versus 52,% dans le groupe traitement systémiques

Les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que la survie globale était plus longue dans le groupe tafasitamab + lénalidomide de l'étude L-MIND par rapport aux traitements systémiques groupés de la cohorte RE-MIND2 : 34,1 mois (IC<sub>95%</sub> [18,3 ; NR]) versus 11,6 mois (IC<sub>95%</sub> [8,8 ; 16,1]).

Concernant chaque traitement individuel pré-spécifié, l'appariement n'étant effectué que si le nombre de patients éligibles pour l'appariement était supérieur au nombre de patients dans la cohorte L-MIND, les comparaisons concernent uniquement les traitements BR (rituximab-bendamustine) et R-GemOx :

Comparaison au traitement BR : Sur la base d'un appariement 1:1 basé sur le score de propension à 9 covariables, 75 patients (parmi les 282 de la population « FAS éligible » traités par BR) ont été appariés avec les 75 patients de la cohorte L-MIND. Après appariement, les groupes apparaissaient équilibrés concernant les covariables du score de propension. Concernant le facteur pronostique du score ECOG, les groupes étaient déséquilibrés (score ECOG  $\geq 2$  : 8,0 % dans le groupe tafasitamab + lénalidomide versus 30,7 % dans le groupe BR).

Les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que la survie globale était plus longue dans le groupe tafasitamab + lénalidomide par rapport au groupe traitements BR : 31,6 mois (IC<sub>95%</sub> [18,3 ; NR]) versus 9,9 mois (IC<sub>95%</sub> [5,3 ; 13,7]).

- Comparaison à R-GemOx : Sur la base d'un appariement 1:1 basé sur le score de propension à 9 covariables, 74 patients (parmi les 235 de la population « FAS éligible » traités par R-GemOx) ont été appariés avec les 74 patients de la cohorte L-MIND. Après appariement, les groupes apparaissaient équilibrés concernant les covariables du score de propension. Concernant les facteurs pronostiques score ECOG et score IPI, les groupes étaient déséquilibrés :
  - o Score ECOG  $\geq 2$  : 8,1% dans le groupe tafasitamab + lénalidomide versus 37,8% dans le groupe R-GemOx.
  - o Score IPI 3 à 5 : 48,6% dans le groupe tafasitamab + lénalidomide versus 58,1% dans le groupe R-GemOx.

Les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que la survie globale était plus longue dans le groupe tafasitamab + lénalidomide par rapport au groupe traitements pré-spécifié R-GemOX : 31,6 mois (IC<sub>95%</sub> [18,3 ; NR]) versus 11,0 mois (IC<sub>95%</sub> [7,9 ; 16,8]).

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

- l'inclusion de traitements dans le groupe traitements systémiques groupés dont la pertinence clinique est discutable (Rituximab-bendamustine, rituximab-lénalidomide),
- 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 (uniquement pris en compte dans l'analyse de sensibilité à 11 covariables) induisant un déséquilibre entre les groupes (patients avec score ECOG  $\geq 2$  en proportion plus importante dans le groupe traitement systémiques que dans le groupe tafasitamab + lénalidomide : 27,6 % versus 7,9%. Ils sont en proportion plus importante aussi dans les groupes R-Gemox (37,8 % vs 8,1 %) et BR (30,7 % vs 8,0 %) ;
- 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 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

### 7.1.2.2 Comparaison indirecte à l'étude RE-MIND (lénalidomide seul)

#### **Méthodologie**

L'étude RE-MIND est une étude observationnelle rétrospective qui a inclus des patients traités pour un LDGCB R/R non éligibles à une ACSH et traités en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne par lénalidomide en monothérapie. L'objectif principal de cette étude était de comparer les données d'efficacité de cette cohorte avec les résultats du tafasitamab + lénalidomide dans l'étude L-MIND. Les principaux critères d'éligibilité à l'étude RE-MIND étaient superposables à ceux de l'étude de phase II L-MIND.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse objective. Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires, la survie globale a été analysée. La méthodologie utilisée était équivalente à celle de l'étude RE-MIND2 décrite ci-dessus.

#### **Résultats**

Sur la base d'un appariement 1:1 basé sur le score de propension à 9 covariables, 76 patients ont été appariés avec les 76 patients de la cohorte L-MIND. Après appariement, les groupes apparaissaient équilibrés concernant les covariables du score de propension.

Les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que le taux de réponse globale (critère de jugement principal) était plus élevé dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe lénalidomide et que la survie globale (critère de jugement secondaire) était plus longue dans le groupe tafasitamab + lénalidomide par rapport au groupe lénalidomide en monothérapie. Le TRG était de 67,1% (IC<sub>95%</sub> [55,4 ; 77,5]) dans la cohorte tafasitamab + lénalidomide et de 34,2 % (IC<sub>95%</sub> [23,7 ; 46,0]) dans la cohorte lénalidomide en monothérapie. La médiane de la SG dans la cohorte tafasitamab + lénalidomide n'était pas atteinte (IC<sub>95%</sub> [15,5 ; NA]) au moment de l'analyse basée sur 32 mois de recul dans L-MIND. Elle a été de 9,4 mois (IC<sub>95%</sub> [5,1, 20,0]) dans la cohorte lénalidomide seul.

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

- l'utilisation marginale en pratique clinique en France du lénalidomide en monothérapie,
- 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

### 7.1.2.3 Comparaison indirecte avec ajustement aux données de la littérature

#### **Méthodologie**

Une comparaison indirecte ajustée non ancrée (MAIC : *Matched Adjusted Indirect comparison*) 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 (non pris en compte dans les analyses précédemment décrites) 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 et a permis d'identifier 36 études conduites chez des patients atteints de LDGCB R/R. Après revue des critères de sélection visant à améliorer la comparabilité des études à L-MIND, cinq études ont été retenues pour inclusion dans la MAIC pour comparaison au tafasitamab + légalidomide. Ces études concernaient les traitements suivants : polatuzumab vedotin + rituximab-bendamustine (BR), BR, légalidomide 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  $\geq 16$ ).

#### **Résultats**

##### - Comparaison indirecte ajustée à R-GemOx

Les paramètres retenus pour l'ajustement étaient l'âge, le score de performance ECOG, le score pronostique IPI, le caractère réfractaire de la maladie (réfractaire primaire ou réfractaire aux lignes de traitement antérieures), le nombre de lignes reçues, l'antécédent d'ACSH et le type cellulaire d'origine de la maladie. La taille effective de l'échantillon (*ESS : effective sample size*) après ajustement était de 19,60 patients.

Après ajustement, les résultats de cette comparaison indirecte n'ont pas suggéré de différence en termes de survie globale entre les deux groupes de traitement (HR = 0,55 ; IC<sub>95%</sub> [0,28 ; 1,06]).

##### - Comparaison indirecte ajustée à BR

Les paramètres retenus pour l'ajustement étaient l'âge, le score de performance ECOG, le score pronostique IPI, le caractère réfractaire de la maladie (réfractaire primaire ou réfractaire aux lignes de traitement antérieures), le nombre de lignes reçues et l'antécédent d'ACSH. La taille effective de l'échantillon (*ESS : effective sample size*) après ajustement était de 20,87 patients.

Après ajustement, les résultats de la comparaison indirecte MAIC suggèrent que la survie globale était supérieure dans le groupe tafasitamab + légalidomide par rapport au groupe BR (HR = 0,39 ; IC<sub>95%</sub> [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).

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude L-MIND dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude de phase II 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 lénalidomide 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 4. ci-dessous.

**Tableau 4. Pourcentage de patients présentant au moins un EI (survenant chez ≥ 5% des patients) dans l'étude L-MIND**

SOC	Tafasitamab + lénalidomide (n = 81)	Nombre d'événements
<b>Tout EI</b>	81 (100)	1724
<b>Affections du sang et du système lymphatique</b>	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
Lymphopénie	6 (7,4)	16
<b>Affections gastrointestinales</b>	52 (64,2)	177
Diarrhée	29 (35,8)	60
Constipation	14 (17,3)	20
Nausées	12 (14,8)	21
Vomissements	12 (14,8)	15
Douleurs abdominales	8 (9,9)	9
Douleurs abdominales hautes	6 (7,4)	8
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	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
Inflammation des muqueuses	6 (7,4)	8
<b>Infections et infections invasives</b>	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
Nasopharyngite	8 (9,9)	11
Infection des voies respiratoires hautes	8 (9,9)	9
Sinusite	6 (7,4)	6
Gastroentérite	5 (6,2)	6
Rhinite	5 (6,2)	5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	44 (54,3)	134
Baisse de l'appétit	18 (22,2)	20
Hypokaliémie	15 (18,5)	27

Hypomagnésémie	8 (9,9)	21
Hyperglycémie	5 (6,2)	18
Hypocalcémie	5 (6,2)	16
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>43 (53,1)</b>	<b>87</b>
Mal de dos	16 (19,8)	18
Spasmes musculaires	12 (14,8)	16
Douleurs aux extrémités	8 (9,9)	12
Arthralgie	6 (7,4)	11
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>42 (51,9)</b>	<b>102</b>
Toux	22 (27,2)	31
Dyspnée	10 (12,3)	17
Douleur oropharyngée	5 (6,2)	5
Toux productive	5 (6,2)	5
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>39 (48,1)</b>	<b>72</b>
Maux de tête	7 (8,6)	18
Paresthésie	6 (7,4)	6
Sciaticque	6 (7,4)	9
Dysgueusie	5 (6,2)	5
<b>Investigations</b>	<b>39 (48,1)</b>	<b>110</b>
Augmentation de la protéine C réactive	9 (11,1)	12
Augmentation de la créatinine sanguine	7 (8,6)	17
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	5 (6,2)	7
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	<b>39 (48,1)</b>	<b>62</b>
Prurit	8 (9,9)	9
Rash	7 (8,6)	9
<b>Affections vasculaires</b>	<b>24 (29,6)</b>	<b>28</b>
Hypertension	7 (8,6)	10
Hypotension	6 (7,4)	6
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>13 (16,0)</b>	<b>22</b>
Anxiété	6 (7,4)	9
<b>Affections du système immunitaire</b>	<b>8 (9,9)</b>	<b>14</b>
Hypogammaglobulinémie	5 (6,2)	5
<b>Blessures, intoxications et complications procédurales</b>	<b>16 (19,8)</b>	<b>24</b>
Réactions liées à la perfusion	5 (6,2)	5
<b>Affections rénales et urinaires</b>	<b>17 (21,0)</b>	<b>25</b>
Dysurie	5 (6,2)	5

### EI de grade $\geq 3$

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

Les effets indésirables hématologiques de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % 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  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % 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 ( $\geq 2$  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 évènement 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 ( $\geq$  Grade 3), réactions allergiques au médicament à l'étude ( $\geq$  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 patients soit 1,2 %), syndrome myélodysplasique (1 patients soit 1,2 %), néoplasie myéloproliférative (1 patients 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 lénalidomide) par l'investigateur.

## **7.3.1.2 Comparaison indirecte à l'étude RE-MIND2**

### Tafasitamab + lénalidomide versus traitements systémiques groupés

Sur la base d'un appariement 1:1, 76 patients ont été appariés avec les 76 patients de la cohorte L-MIND.

Le taux d'arrêt de traitement en raison d'un EI a été plus élevé dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe traitements systémiques groupés (14,5 % vs 6,8 %). La durée d'exposition au traitement était également plus importante dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe traitements systémiques groupés (9,8 mois vs 2,4 mois).

### Tafasitamab + lénalidomide versus R-GemOx

Sur la base d'un appariement 1:1, 74 patients ont été appariés avec les 74 patients de la cohorte L-MIND.

Le taux d'arrêt de traitement en raison d'un EI a été plus élevé dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe R-GemOx (15,1 % vs 5,4 %). La durée d'exposition au traitement était également plus importante dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe R-GemOx (10,0 mois vs 2,9 mois).

### Tafasitamab + lénalidomide versus BR

Sur la base d'un appariement 1:1, 75 patients ont été appariés avec les 75 patients de la cohorte L-MIND.

Le taux d'arrêt de traitement en raison d'un EI a été plus élevé dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe R-GemOx (14,5 % vs 2,8 %). La durée d'exposition au traitement

était également plus importante dans le groupe tafasitamab + lénalidomide que dans le groupe BR (9,8 mois vs 3,2 mois).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

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

### 7.3.3 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : infections (73 %), neutropénie (51 %), asthénie (38 %), anémie (36 %), diarrhée (36 %), thrombocytopénie (31 %), toux (26 %), œdème périphérique (24 %), pyrexie (24 %), diminution de l'appétit (22 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'infection (26 %), y compris la pneumonie (7 %) et la neutropénie fébrile (6 %).

Un arrêt définitif de tafasitamab en raison d'un effet indésirable est survenu chez 15 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à l'arrêt définitif de tafasitamab étaient les infections et infections invasives (5 %), les troubles du système nerveux (2,5 %), et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (2,5 %).

La fréquence de modification de la dose ou d'interruption en raison d'effets indésirables était de 65 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une interruption du traitement par tafasitamab étaient les affections hématologiques et du système lymphatique (41 %).

[...]

##### Description de certains effets indésirables

##### Myélosuppression

Le traitement par tafasitamab peut provoquer une myélosuppression grave ou sévère, y compris une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans l'étude L-MIND, la myélosuppression (c.-à-d. neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie ou anémie) est survenue chez 65,4 % des patients traités par tafasitamab. La myélosuppression a été prise en charge par une réduction ou une interruption du lénalidomide, une interruption du tafasitamab et/ou l'administration de G-CSF (voir rubriques 4.2 et 4.4). La myélosuppression a entraîné une interruption du tafasitamab dans 41 % des cas et l'arrêt du tafasitamab dans 1,2 % des cas.

##### Neutropénie/neutropénie fébrile

L'incidence de la neutropénie était de 51 %. L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 4 était de 49 % et l'incidence de la neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 était de 12 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type neutropénie était de 8 jours (intervalle 1 – 222 jours) ; le délai médian d'apparition de la première neutropénie était de 49 jours (intervalle 1 – 994 jours).

##### Thrombocytopénie

L'incidence de la thrombocytopénie était de 31 %. L'incidence de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 était de 17 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type thrombocytopénie était de

11 jours (intervalle 1 – 470 jours) ; le délai médian d'apparition de la première thrombocytopénie était de 71 jours (intervalle 1 – 358 jours).

### Anémie

L'incidence de l'anémie était de 36 %. L'incidence de l'anémie de grade 3 ou 4 était de 7 %. La durée médiane de tout effet indésirable de type anémie était de 15 jours (intervalle 1 – 535 jours) ; le délai médian d'apparition de la première anémie était de 49 jours (intervalle 1 – 1129 jours).

Lorsque les patients dans l'étude L-MIND passaient de la phase de traitement d'association de tafasitamab avec le lénalidomide à la phase de tafasitamab en monothérapie, les incidences d'événements hématologiques ont diminué d'au moins 20 % pour la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie ; aucune incidence de neutropénie fébrile n'a été rapportée avec le tafasitamab en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 4.4 [du RCP]).

### Infections

Dans l'étude L-MIND, des infections sont survenues chez 73 % des patients. L'incidence des infections de grade 3 ou 4 était de 28 %. Les infections de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalées étaient la pneumonie (7 %), les infections des voies respiratoires (4,9 %), les infections des voies urinaires (4,9 %) et une septicémie (4,9 %). L'infection a été fatale chez <1 % des patients (pneumonie) dans les 30 jours suivant le dernier traitement.

Le délai médian de première survenue d'infection de grade 3 ou 4 était 62,5 jours (4 – 1014 jours). La durée médiane de toute infection était de 11 jours (1 – 392 jours).

Des recommandations pour la prise en charge des infections sont fournies dans la rubrique 4.4.

Une infection a entraîné une interruption du traitement par le tafasitamab dans 27 % des cas et l'arrêt du tafasitamab dans 4,9 % des cas.

### Réactions liées à la perfusion

Dans l'étude L-MIND, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 6 % des patients. Toutes les réactions liées à la perfusion étaient de grade 1 et ont été résolues le jour de leur survenue. Quatre-vingts pour cent de ces réactions se sont produites pendant le cycle 1 ou 2. Les symptômes comprenaient des frissons, des bouffées de chaleur, une dyspnée et une hypertension (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Immunogénicité

Chez 245 patients traités par tafasitamab, aucun anticorps anti-tafasitamab apparu au cours du traitement ou stimulé par le traitement n'a été observé. Des anticorps anti-tafasitamab pré-existants ont été détectés chez 17 patients sur 245 (6,9 %) sans impact sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du tafasitamab.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

Parmi les 81 patients traités dans l'étude L-MIND, 56 (69 %) étaient âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés de plus de 65 ans avaient une incidence numériquement supérieure d'événements indésirables graves survenus au cours du traitement (EILT) (55 %) que les patients dont l'âge est ≤ 65 ans (44 %). »

## **07.4 Données d'utilisation (ATU nominatives)**

Le tafasitamab était disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives depuis décembre 2020 puis d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021. A la date du présent avis, 136 patients ont été traités par tafasitamab dans le cadre d'un usage compassionnel (ATU ou AC). Au 06 janvier 2021, 80 patients étaient toujours sous traitement. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par la Haute Autorité de Santé le 27 janvier 2022.

Des critères d'octroi automatiques ont été mis en place et sont indiqués dans le référentiel des ex-ATU et des AAC :

- Patients adultes, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules B NOS (*not otherwise specified*), en rechute ou réfractaire

- Non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Après au moins deux lignes de traitement (soit à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement)
- En association au lénalidomide pendant les 12 premiers cycles (maximum)

A noter que l'existence de ce référentiel n'empêche cependant pas l'octroi d'une ATUn à des patients présentant des critères différents.

Aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant les caractéristiques des patients traités en ATUn/AAC ainsi que sur l'efficacité et la tolérance du traitement.

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de MINJUVI (tafasitamab) dans 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) repose principalement sur les résultats de l'étude de phase II non comparative L-MIND.

Le laboratoire a également fourni trois comparaisons indirectes aux traitements actuellement utilisés, pour lesquelles aucune conclusion ne peut être tirée des résultats, compte-tenu de limites méthodologiques majeures identifiées.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude L-MIND est un essai clinique de phase II, multicentrique, non comparatif, en ouvert, ayant inclus des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire et non éligibles à une autogreffe.

Conformément à son AMM, le tafasitamab a été administré à la dose de 12 mg/kg, par voie IV, les jours 1, 8, 15 et 22 des 3 premiers cycles (avec une dose supplémentaire au J4 du 1<sup>er</sup> cycle), puis à J1 et J15 lors des cycles suivants (J1 = J28). Il a été administré en association au lénalidomide (25 mg PO 1 x/j pendant 21 jours) pendant 12 cycles puis en monothérapie.

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.

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. Ils avaient reçu principalement une ligne de traitement antérieur (49,4 %) ou deux lignes de traitement antérieurs (43,2 %). Seuls 7,3 % des patients avaient reçu trois ou quatre lignes de traitement antérieurs. Ils 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. Au total, 9 patients (11,1 %) avaient précédemment reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

S'agissant d'une étude non comparative, en l'absence d'hypothèse statistique énoncées a priori et considérant le nombre important de patients perdus de vue (n=7 soit 8,6%), les résultats présentés, uniquement descriptifs, doivent être interprétés avec prudence.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité indépendant. Lors de l'analyse principale (30/11/2018), avec une durée médiane de suivi de 19,6 mois, le TRG était de 60 % (IC<sub>95%</sub> [48,4 ; 70,8]) : 34 patients (42,5 %) ayant eu une réponse complète et 14 patients (17,5 %) ayant eu une réponse partielle. A la dernière analyse disponible (30/11/2020), le taux de réponse globale était de 57,5% (IC<sub>95%</sub> [45,9 ; 68,5]).

Parmi les critères de jugement secondaires, à la date de la dernière analyse actualisée (30/11/2020) on note une médiane de survie sans progression (SSP) estimée à 11,6 mois (IC<sub>95%</sub> [6,3 ; 45,7]) et une médiane de survie globale (SG) estimée à 33,5 mois (IC<sub>95%</sub> [18,3 ; NA]).

## ► Tolérance

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

Les effets indésirables hématologiques de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % 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  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % 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 qui a atteint une toxicité maximale de Grade 3 et 26 (32,5%) patients ont eu un EI qui a atteint une toxicité maximale de Grade 4 par rapport à 11 (21,6%) patients ayant subi un EI ayant atteint une toxicité maximale de grade 3 ou de grade 4 au cours de la phase de monothérapie par tafasitamab.

Un total de 20 patients (24,7 %) a 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 ; De plus, 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 évènement survenant pendant le traitement.

## ► Discussion

Au total, 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 LDGCG R/R ayant reçu principalement un ou deux traitements antérieurs (soit en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement) et inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques principalement en raison d'un âge  $\geq 70$  ans (46,3 %), d'une maladie non chimio-sensible à la chimiothérapie de rattrapage (22,5 %) ou de comorbidités (13,8 %).

La Commission souligne le caractère purement descriptif des analyses réalisées.

Bien qu'il n'existe pas de standards de traitement à ce stade de la maladie, à l'exception des médicaments à base de CAR-T en 3<sup>ème</sup> ligne et plus pour les patients éligibles, en cours de développement à la date de réalisation de l'étude L-MIND, la Commission regrette l'absence de comparaisons directes notamment sur la survie sans progression et la survie globale, critères pertinents, et alors que celles-ci étaient réalisables. 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.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, MINJUVI (tafasitamab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié, en raison de la disponibilité de données uniquement descriptives, les données comparatives indirectes fournies présentant des limites et ne permettent pas de tirer de conclusion formelle. L'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré en l'état actuel du dossier.**

**Pour rappel, des données confirmatoires sont attendues dans le cadre de l'AMM conditionnelle.**

**Un impact sur l'organisation des soins n'est pas établi.**

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Programme d'études

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 + lénalidomide associé au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul chez les patients en 1<sup>ère</sup> 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).

### 7.6.2 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>LDGCB R/R chez des patients non-éligibles à la greffe</b>		
<b>L-MIND2 (INCMOR 305)</b>	0208- Phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique, pour évaluer l'efficacité et la sécurité du tafasitamab en association au lénalidomide chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires non éligibles à une autogreffe	<b>Décembre 2026</b>
<b>B-MIND</b>	Phase II/III randomisée, multicentrique Etude pivot, critère de jugement principal : PFS Tafasitamab + Bendamustine vs. Rituximab + Bendamustine Taille de l'échantillon : 450 patients au total, dont 191 ont reçu au moins 1 dose de 12mg/kg de tafasitamab	Résultats intermédiaires : 2022 Résultats finaux : 03/2025
<b>REALYSA (NCT03869619)</b>	Cohorte observationnelle prospective, multicentrique et française, intéressant les patients ayant eu un diagnostic de lymphome (incluant le LDGCB) dans les six derniers mois (Sponsor : Hospices Civils de Lyon, en collaboration avec le LYSA)	NR
<b>REVELE</b>	Etude réalisée sur les bases du PMSI (MR-006) ayant pour objectifs de décrire la population de patients atteints d'un LDGCB traités dans les établissements hospitaliers français entre 2017 et 2020, leurs trajectoires de soins et les ressources de santé consommées selon le profil de patients et les traitements reçus (Sponsor : Incyte Biosciences France). En cours.	NR

NR = non rapporté

### 7.6.3 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>LDGCB en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement</b>		
<b>firstMIND</b> NCT04134936	Phase Ib, randomisée, en ouvert – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab +/- Lénalidomide + R-CHOP Taille de l'échantillon : 66 patients Données préliminaires présentées à l'ASH 2020	Début de l'étude : 11 décembre 2019 Inclusions fermées Disponibilité des données de l'analyse principale : août 2021 Fin de l'étude : janvier 2023
<b>frontMIND</b> NCT04824092	Phase II/III randomisée, multicentrique, en double aveugle – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab + Lénalidomide + R-CHOP vs. R-CHOP Etude pivot, critère de jugement principal : PFS Taille de l'échantillon : 900 patients	Début de l'étude : 11 mai 2021 Inclusions en cours Disponibilité des données de l'analyse principale : juin 2025 Fin de l'étude : mai 2026
<b>Lymphome folliculaire (LF) et Lymphome de la zone marginale (LZM) en rechute ou réfractaire</b>		
<b>inMIND</b> NCT04680052	Phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab + R2 (lénalidomide + rituximab) vs. R2 Etude pivot, critère de jugement principal : PFS Taille de l'échantillon : 618 patients	Début de l'étude : 16 avril 2021 Disponibilité des données de l'analyse principale : janvier 2024 Fin de l'étude : août 2028
<b>Lymphome non Hodgkinien (LNH) à cellules B en rechute ou réfractaire</b>		
<b>topMIND</b> NCT04809467	Tafasitamab + Parsaclisib – A l'initiative du laboratoire Phase Ib/2a multicentrique, en ouvert, à 5 cohortes (LDGCB, LCM, LZM, LF, LLC/LL) de 20 patients chacune Taille de l'échantillon : 100 patients	En cours d'ouverture Début de l'étude attendu : octobre 2021 Disponibilité des données de l'analyse principale : octobre 2023

		Fin de l'étude : octobre 2023
<b>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire</b>		
<b>COSMOS</b> NCT02639910	Phase II multicentrique, en ouvert, à 2 cohortes chez les patients préalablement traités par BTKi – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab + Idelalisib ou Venetoclax Taille de l'échantillon : 24 patients Aucun centre participant en France	En cours, inclusions fermées Début de l'étude : novembre 2016 Disponibilité des données de l'analyse principale : novembre 2018 Fin de l'étude : août 2022

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

Selon les recommandations, les options thérapeutiques<sup>22,23</sup> 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 1ère ligne, le traitement de choix repose sur une immunochemiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) permettant d'obtenir une guérison de plus de la moitié des patients<sup>24</sup>.

En 2ème ligne, chez les patients qui ne répondent pas au traitement de 1ère ligne (maladie réfractaire primaire) ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à recevoir une chimiothérapie à haute dose (intensification) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Chez les patients âgés de moins de 65 à 70 ans ayant un indice de performance adéquat et ne souffrant d'aucune dysfonction d'organe majeure, il est recommandé d'administrer un traitement de rattrapage associant rituximab et chimiothérapie généralement à base de platine et/ou gemcitabine (R-DHAP **Erreur ! Signet non défini.**, R-ICE<sup>25</sup> ou R-GDP<sup>26</sup>) suivie, en cas de réponse (maladie chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification)<sup>27</sup> et d'une ACSH.

Pour les patients non-candidats à une chimiothérapie haute dose, 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 immunochemiothérapies recommandées aujourd'hui chez les patients non-candidats à une chimiothérapie intensive ne dispose d'une AMM.

A partir de la 3ème ligne, chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse après chimiothérapie de rattrapage ou en rechute après le traitement de deuxième ligne (y compris avec un antécédent d'ACSH), 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

<sup>22</sup> 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

<sup>23</sup> NCCN Guidelines Version 4.2021. B-Cell Lymphomas

<sup>24</sup> R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine et dexaméthasone) ou R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>25</sup> R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et etoposide)

<sup>26</sup> R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

<sup>27</sup> Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmstine, étoposide, cytarabine et melphalan).

l'aphérèse et l'injection<sup>28</sup>). Dans ses avis de réévaluation<sup>29,30</sup>, 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.

Dans les autres cas, la prise en charge n'est pas standardisée et les options thérapeutiques sont limitées. Selon la situation clinique et les préférences du patient, il peut être envisagé :

- o Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochimiothérapie non utilisés précédemment et adaptée à l'âge et aux comorbidités (par exemple R-Bendamustine ou R-Lenalidomide) ;
- o La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>31</sup> en cas d'éligibilité du patient (à l'exclusion des patients réfractaires) ;
- o La mise en place de soins de supports;
- o L'inclusion dans un essai clinique.

### **Place de MINJUVI (tafasitamab) dans la stratégie thérapeutique :**

MINJUVI (tafasitamab), en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B uniquement :

- en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH
- et en 3<sup>ème</sup> ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIAH et YESCARTA

En l'absence de données de comparaison aux médicaments à base de CAR-T actuellement recommandés en 3<sup>ème</sup> ligne, ceux-ci ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de MINJUVI (tafasitamab) reste à démontrer en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T, c'est-à-dire chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

- ▶ Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ MINJUVI (tafasitamab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est :

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

<sup>30</sup> HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour KYMRIAH (tisagenlecleucel)

<sup>31</sup> 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

- important en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :
  - en 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
- non déterminé au regard des données uniquement descriptives dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T.

► Il existe des alternatives thérapeutiques

► MINJUVI (tafasitamab) constitue une alternative thérapeutique chez des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH,
  - et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA.
- En l'absence de données de comparaison aux médicaments à base de CAR-T actuellement recommandés en 3ème ligne, ceux-ci ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de MINJUVI (tafasitamab) reste à démontrer en 3ème ligne de traitement et plus chez les patients éligibles aux médicaments à base de CAR-T, c'est-à-dire chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité et de la faible prévalence du LDGCB en rechute ou réfractaire, et non éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
  - du besoin médical insuffisamment couvert,
  - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
  - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- MINJUVI (tafasitamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MINJUVI (tafasitamab) est, dans l'attente de données confirmatoires :**

- **IMPORTANT** en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :
  - en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH,
  - et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCARTA.

**La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de MINJUVI (tafasitamab) notamment sur la base des données finales qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.**

La Commission donne un **avis conditionnel favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement 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 chez les patients non-éligibles à une ACSH,
- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 3ème ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCARTA.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Chez les patients atteints d'un LDGCB en 2ème ligne de traitement non-éligibles à une ACSH, et en 3ème ligne et plus, inéligibles aux CAR-T, compte tenu :**

- du 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 et inéligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, sur un suivi médian de 17,3 mois.
- des limites des comparaisons indirectes réalisées ne permettant pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab dans la stratégie thérapeutique.
- de l'absence de donnée comparative directe et robuste s'agissant notamment de la durée de réponse, la survie sans progression, et la survie globale dans le contexte d'une maladie grave et mettant en jeu la vie.
- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,
- et malgré, le besoin médical insuffisamment couvert,

**La Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des données finales qui seront soumises à l'EMA, MINJUVI (tafasitamab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle.**

**Chez les patients atteints d'un LDGCB en en 3ème ligne et plus, et éligibles aux CAR-T : sans objet.**

## 09.3 Population cible

La population cible de MINJUVI (tafasitamab) est représentée par les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

- en 2ème ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH,
- et en 3ème ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA

D'après les données de l'InVS publiées en mars 2019, l'incidence du LDGCB a été estimée à 5 071 nouveaux cas en 2018<sup>32</sup>. Ce chiffre inclut les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B (LMPGCB) mais pas les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent. Il convient donc d'ajouter 76 cas de lymphomes indolents transformés en considérant que le risque de transformation en lymphome agressif serait de l'ordre de 2 à 3% par an<sup>33</sup>.

Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront recevoir le traitement de première ligne en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces. D'après une étude réalisée par l'INCa, sur l'extrapolation des données du registre des hémopathies de la Gironde entre 2006 et 2008, la proportion de patients

<sup>32</sup> Santé Publique France, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon & Institut National du Cancer INCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. (2019)

<sup>33</sup> Al-Tourah AJ1, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed nonHodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-9

n'ayant pas reçu le traitement de première ligne de traitement à base de R-CHOP serait de 14 %<sup>34</sup>. Le nombre de cas susceptibles d'être traités serait donc de 4 427.

Compte tenu de la difficulté à déterminer une stratégie thérapeutique standardisée en raison de la variabilité des situations cliniques rencontrées et de la complexité de la détermination de l'éligibilité des patients au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus (au cas par cas), une estimation précise des patients en rechute et réfractaire, après au moins une ligne de traitement systémique est impossible. Néanmoins, elle peut être approchée par le raisonnement suivant :

Les lymphomes non hodgkiniens agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. D'après les essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité de l'ajout du rituximab en première ligne, le taux de guérison des LNH agressifs serait d'environ 50 à 60 % avec un traitement standard de première ligne (R-CHOP)<sup>35,36,37</sup>. L'étude réalisée par l'INCa retrouve notamment une proportion de rémission complète de 69 % après une première ligne de traitement, et ajoute que 14 % de ces patients ont rechuté. Après application de ces taux aux données françaises, on estime qu'environ 1 800 patients n'obtiendraient pas de rémission complète après cette première ligne de traitement.

Après échec d'une première ligne, **1 800 patients relèvent d'une 2<sup>ème</sup> ligne. Trois sous-populations ont été définies par la Commission de la Transparence** pour le calcul de la population cible de MINJUVI (tafasitamab) :

- les patients inéligibles d'emblée à une autogreffe **(A)** ;
- les patients éligibles à l'autogreffe mais qui n'ont pu en bénéficier **(B)** ;
- les patients éligibles à l'autogreffe, qui en bénéficient puis qui rechutent **(C)**.

Ainsi après échec du traitement de première ligne, seulement 1 800 patients devraient recevoir une chimiothérapie de rattrapage suivie, si faisable (selon la chimiosensibilité, l'âge, les comorbidités), d'une consolidation par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose. D'après une publication de 2011, environ 50 % des patients seraient inéligibles à l'autogreffe<sup>38</sup> soit 900 patients (A) ;

Des études cliniques ont montré qu'environ 40 à 50 % des patients éligibles à l'autogreffe n'ont pu en bénéficier quels que soient les traitements de rattrapage reçus<sup>39,40</sup> soit 450 patients (B) ;

Les données issues d'un suivi rétrospectif de patients inclus dans un essai clinique CORAL I suggèrent qu'après une autogreffe, environ 60 % des patients vont rechuter<sup>41</sup>, ce qui correspondrait ici à 270 patients éligibles à une troisième ligne de traitement (C).

Une estimation précise des patients inéligibles aux CAR-T, après au moins deux lignes de traitement systémique est impossible.

---

<sup>34</sup> Selon le rapport de l'INCa transmis à la HAS en date du 2/10/2018

<sup>35</sup> Coiffier B et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximabCHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 23 (116):2040-2045.

<sup>36</sup> Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;1:366-378.

<sup>37</sup> Pfreundschuh M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22.

<sup>38</sup> Crump, M. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3490-3496.

<sup>39</sup> Crump, M. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3490-3496

<sup>40</sup> Gisselbrecht, C. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4184-4190.

<sup>41</sup> Van Den Neste E. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-21.

Au total, la population cible de l'association MINJUVI (tafasitamab) en association au lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie, est estimée à environ 1 620 patients par an (900(A) + 450(B) + 270(C)).

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 14/10/2021 Date d'examen : 19/01/2022 Date d'adoption : 16/02/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)</b>	Oui (France Lymphome Espoir)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>MINJUVI (tafasitamab) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 833 7 5)
<b>Demandeur</b>	INCYTE BIOSCIENCES France
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2021 AMM conditionnelle PGR sans mesures de minimisation de risque
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste I</li> <li>- Médicament orphelin (désignation EU/3/14/1424 du 15/01/2015 renouvelée le 15/07/2021)</li> <li>- ATU nominative octroyée le 23/10/2020 et AAC depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021</li> <li>- AAP post-AMM depuis le 27 janvier 2022</li> <li>- Médicament en réserve hospitalière (RH) : réservé à l'usage hospitalier</li> </ul> Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.
<b>Code ATC</b>	L01XC35

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire