

Décision n°2023.0043/DC/SEM du 9 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité MINJUVI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n 2022.0028/DC/SEM du 27 janvier 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INCYTE BIOSCIENCES France reçue le 28 octobre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 14 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 17 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 novembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1^{er} février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 27 janvier 2022 à la spécialité MINJUVI du laboratoire INCYTE BIOSCIENCES France dans l'indication « en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

- en 2^{ème} ligne de traitement non-éligibles à une ACSH,
- en 3^{ème} ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 9 février 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Tafasitamab****MINJUVI 200mg,****poudre pour solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023**

- ➔ Lymphome diffus à grandes cellules B
- ➔ Secteur : hôpital

L'essentiel**Avis favorable au renouvellement** de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« En association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Données issues du PUT-RD	5
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	9
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	10
5.2	Existence de traitements appropriés	10
5.3	Mise en œuvre du traitement	14
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	14
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
6.	Conclusions de la Commission	15
7.	Recommandation de la Commission	15
8.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité MINJUVI (tafasitamab) 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B : en 2^{ème} ligne de traitement non-éligibles à une ACSH, et en 3^{ème} ligne et plus, seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.», en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament MINJUVI (tafasitamab) a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) » le 26/08/2021 (renouvelée par l'EMA le 08 juillet 2022 pour une durée d'un an à partir du 1^{er} septembre 2022). A noter que dans le cadre de cette AMM conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme du tafasitamab, le laboratoire a l'obligation de :

- mener une étude confirmatoire de l'étude pivot L-MIND (étude non comparative dans l'indication de l'AMM, l'étude FirmMIND),
- fournir les résultats de l'étude de phase III en cours Front-MIND, comparant le tafasitamab + lénalidomide associé au protocole R-CHOP par rapport à R-CHOP seul chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement,
- ainsi que les résultats de l'étude de phase II/III 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.

Les études Front-MIND et B-MIND prévues par le laboratoire au moment de la soumission du dossier de demande d'AMM ont été retenues par l'EMA pour documenter la tolérance à long terme du tafasitamab. Seule FirmMIND évalue l'efficacité et la tolérance de tafasitamab en association au lénalidomide dans l'indication de l'AMM de MINJUVI (tafasitamab).

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce de la HAS en date du 27 janvier 2022, et conformément à son engagement de recueil de données dans le cadre du PUT-RD, le laboratoire a rédigé un premier rapport de synthèse couvrant la période du 10 février 2022 au 26 septembre 2022 (selon la périodicité de 8 mois définie dans le PUT-RD).

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce post-AMM, a démarré le 10/02/2022 (i.e. date du 1^{er} patient inclus dans l'Accès Précoce (AP)).

MINJUVI (tafasitamab) a été évalué par la Commission de la Transparence le 30 mars 2022¹ qui lui a attribué un SMR important en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH et en 3^{ème} ligne et plus, seulement chez les patients non-éligibles à KYMRIA et YESCARTA, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de MINJUVI (tafasitamab) du 30 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

à grandes cellules B en 3^{ème} ligne et plus chez les patients éligibles à KYMRIA et YESCARTA. La Commission a conditionné 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 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.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

« En association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B :

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

3. Posologie et mode d'administration

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

Prémédication recommandée

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

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

Traitement des réactions liées à la perfusion

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

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

Posologie

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

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

Chaque cycle dure 28 jours.

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

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

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté après un maximum de douze cycles de bithérapie.

Les patients doivent continuer à recevoir les perfusions de MINJUVI en monothérapie aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. [...] »

4. Données issues du PUT-RD

Ce résumé couvre la 1^{ère} période de l'AP du 10 février 2022 (i.e. date du 1^{er} patient inclus dans l'Accès Précoce (AP)) au 26 septembre 2022 (i.e. date du 1^{er} gel de base).

Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire a reçu 391 demandes d'accès précoce de MINJUVI (tafasitamab). Parmi les 391 demandes, 23 patients n'ont pas été inclus pour les motifs suivants : 2 (9%) demandes non valides (critères d'éligibilité non respectés), 17 (74%) demandes d'accès annulées et 4 (17%) demandes d'accès en cours de saisie.

Un total de 368 demandes d'accès ont été accordées dont 59 issues de l'AC (Accès Compassionnel). A noter que 364 patients ont été exposés à MINJUVI (tafasitamab) (soit 98,9% des patients inclus).

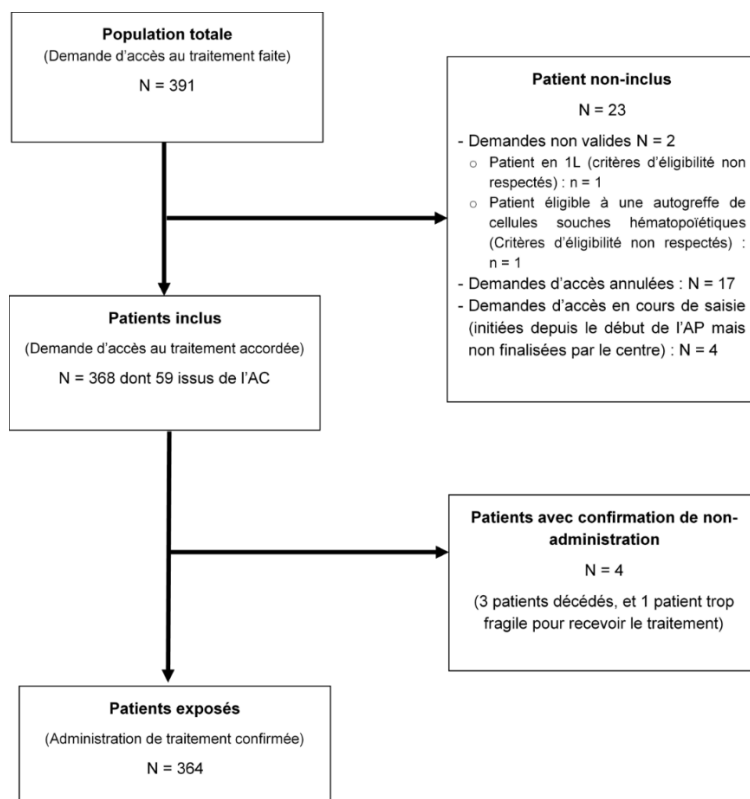


Figure 1 : Diagramme de flux des patients de l'accès précoce de MINJUVI (tafasitamab)

Parmi les 364 patients exposés, 41 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues dont 13 des 59 patients ayant débuté le traitement dans l'AC et 28 des 305 patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'AP à l'inclusion.

A la date du gel de base (26/09/2022), la durée de suivi médiane des patients exposés (comprenant ceux qui sont passés de l'ATUn à l'AC) était approximée à 4,3 mois (3,4 mois pour les nouveaux patients de l'AP et 8,7 mois pour les patients venant de l'AC).

La durée médiane de traitement a été de 2,1 mois pour les patients ayant arrêté le traitement et non atteinte pour la population totale des patients exposés.

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur un total de 364 patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients non-éligibles à une ACSH ainsi qu'en 3^{ème} ligne et plus seulement chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T, et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total,

- La majorité des patients est de sexe masculin (n = 206 ; 56,6%)
- L'âge médian (min-max) est de 77 ans (21 – 95 ans)
- L'âge médian (min -max) au diagnostic est de 75 ans (20-90 ans)
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen (ET) des patients est de 24,9 kg/m² (± 4,8 kg/m²)

Caractéristiques de la maladie

Parmi ces 364 patients :

- Le diagnostic initial de lymphome diffus à grande cellule B présente une durée d'ancienneté médiane (min-max) de 1,3 an (0,03 – 29,4 ans) ;
- Le délai médian (min-max) entre la date du diagnostic et la première rechute ou progression était de 10,2 mois (0,3 – 349 mois) ;
- Le score de performance ECOG était principalement entre 0 (n = 53 ; 14,6%) et 1 (n = 187 ; 51,4%) ; 124 patients (34,0%) avaient un score ≥2 ;
- Le score IPI (International Prognostic Index) était intermédiaire-élevé ou élevé chez 56,6% des patients : IPI = 0 (4 patients ; 1,1%), IPI = 1 (49 patients ; 13,5%), IPI = 2 (104 patients ; 28,6%), IPI = 3 (107 patients ; 29,4%), IPI = 4 (78 patients ; 21,4%), IPI = 5 (21 patients ; 5,8%), IPI manquant pour 1 patient (0,3%) ;
- La grande majorité des patients (77,7%) avait au moins une comorbidité significative : Affection vasculaire (39,9%), affections cardiaques (31,8%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (25,1%) ;
- La répartition du nombre de lignes de traitements antérieurs est répartie comme tel : 1 traitement antérieur (29,7%), 2 traitements antérieurs (33,2%), 3 traitements antérieurs (23,6%) et enfin 4 traitements et plus (13,5%). Ainsi le nombre médian (min-max) de lignes de traitement antérieures est de 2 (1 -10) ;
- Le nombre de patients réfractaires primaire² était de 55,5% et 67,6% des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement ;

² Le caractère réfractaire primaire est défini sur la base d'un délai de < 12 mois entre la date du diagnostic et celle de la première rechute ou progression (dates saisies dans la fiche DAT).

- Près de la moitié (48,9%) des patients n'ont pas eu d'évaluation du statut *Double hit lymphoma* (DHL) ou *Triple hit lymphoma* (THL), 6,4% possédaient un statut DHL et 1,9% un statut THL.
- La quasi-totalité des patients (n = 363, 99,7%) étaient inéligibles à l'autogreffe de cellule souches hématopoïétiques. Pour 280 patients (77,7%) l'âge est un facteur de non-éligibilité, 40 patients (11,0%) sont non chimio-sensibles, 22 patients (6,1%) avaient des comorbidités et enfin 19 patients (5,2%) étaient inéligibles pour une « autre » cause.

Caractéristiques des prescripteurs

Les 219 prescripteurs actifs³ de MINJUVI (tafasitamab) dans le cadre de cet accès précoce, sont en majorité des hématologues (86,8%) et de façon minoritaire des oncologues (2,7%) et des médecins internistes (4,6%).

Leur lieu d'exercice se répartit ainsi :

- 49,3% de centres hospitaliers généraux ;
- 31,5% de centres hospitaliers universitaires ;
- 11,0% de centres de lutte contre le cancer ;
- 8,2% de centres privés ;

Les régions de France les plus représentées en nombre de patients dans cet accès précoce sont la Provence-Alpes-Côte d'Azur (52 patients) suivies de l'Occitanie (45 patients). A l'inverse, les régions les moins représentées sont la Normandie (8 patients), la Corse (3 patients) et les DOM-TOM (1 patient).

Conditions d'utilisation du médicament

Il est possible de faire une estimation de la posologie usuelle par l'intermédiaire des fiches d'arrêt de traitement, ainsi 41 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues, la posologie était de 12 mg/kg pour la quasi-totalité des patients (85,4%). Il est à noter que 9,8% des fiches d'arrêt n'avaient pas l'information sur la posologie. Aucune adaptation de dose n'était possible au regard du PUT-RD, néanmoins on observe 2 (4,8%) patients ayant eu une dose entre 5,5 et 8,9 mg/kg.

Un traitement concomitant a été rapporté chez 273 (75,0%) patients, 93 (34,1%) étaient sous valaciclovir, 70 (25,6%) patients étaient sous BACTRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprime), 44 (16,1%) étaient sous ZELITREX (valaciclovir), 38 (13,9%) patients sous bisoprolol, 34 (12,5%) sous KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine), 28 (10,3%) patients sous atorvastatine, 25 (9,2%) patients sous pantoprazole, 19 (7,0%) patients sous LEDERFOLINE (folinate de calcium), 19 (7,0%) sous metformine, 18 (6,6%) patients sous ELIQUIS (apixaban)...

Arrêt de traitement

Sur la période concernée, 41 patients ont arrêté le traitement dont 28 patients (9,2%) ayant initié le traitement dans l'AP et 13 patients ayant initié le traitement dans l'AC (22,0%). Les motifs d'arrêt disponibles sont les suivants :

- Progression de la maladie (n = 13 ; 3,6%),
- Décès (n = 11 ; 3,0%),
- Effet thérapeutique non satisfaisant (n = 4 ; 1,1%),
- Effet indésirable (n = 2 ; 0,5%).

³ Médecin possédant au moins un patient inclus dans l'AP de MINJUVI.

Tableau 1 : Raisons d'arrêt du MINJUVI (tafasitamab) chez les patients exposés en fonction de la période d'initiation du traitement (AP ou AC)

Variables	Nouveaux patient AP (N=305)	Switch AC-AP (N=59)	Total (N=364)
Progression de la maladie	8 (2,6%)	5 (8,5%)	13 (3,6%)
Décès	6 (2,0%)	5 (8,4%)	11 (3,0%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	2 (0,7%)	2 (3,4%)	4 (1,1%)
Effet indésirable	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Effet thérapeutique non satisfaisant et altération de l'état général	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Progression de la maladie + Décès	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Souhait du patient + Décès	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Allogreffe en rémission complète	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (0,3%)
Altération de l'état général sur poussée d'insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale aiguë et épanchement pleural	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Progression de la maladie + Fin de traitement défini dans le RCP	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Progression de la maladie + Souhait du patient	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Progression de la maladie + Souhait du patient + Décès	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Manquant	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Données nationales de pharmacovigilance

L'analyse a été réalisée en fonction des données collectées. Les données issues d'Eudravigilance (cas déclarés directement sur le site de l'ANSM) ont été également incluses dans cette analyse.

Sur la période concernée, 69 cas de pharmacovigilance correspondant à 69 patients, avec un dénombrement de 162 événements indésirables (y compris les cas initiaux et les follow-up) ont été reçus dans le cadre de l'AP en France.

Tableau 2 : Statut des événements indésirables

Nombre de cas (nombre d'événements indésirables)	Nombre d'événements indésirables graves (attendus/inattendus)	Nombre d'événements indésirables non-graves (attendus/inattendus)	Nombre de cas d'évolution fatale
69 (162)	107 (25/82)	55 (32/23)	33

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'AAP ont été :

- la progression de la maladie (n = 39 ; 24,0%)
- le décès (n = 7 ; 4,3%).

Les événements graves inattendus les plus fréquemment signalés ont été :

- progression de la maladie (n = 18 ; 21,9%),
- décès (n = 7 ; 8,5%),
- COVID-19 (n = 2 ; 2,4%),
- troubles pulmonaires (n = 2 ; 2,4%),
- syndrome de défaillance multi-viscérale (n = 2 ; 2,4%).

Une évolution fatale est observée chez 33 patients :

- progression de la maladie (n = 18 ; 54,5%),
- décès (n = 7 ; 21,2%),
- septicémie et défaillance multi-viscérale (n = 1 ; 3,0%),
- choc septique et défaillance multi-viscérale et érysipèle (n = 1 ; 3,0%).

Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapporté en fin de la période parmi plus de 3 000 patients exposés au tafasitamab dans le monde en post-commercialisation, ce cas est en cours d'évaluation.

Les événements non graves inattendus les plus fréquemment signalés ont été l'altération de l'état général pour 4 patients.

Conclusion

Depuis le début de la commercialisation de MINJUVI (tafasitamab) dans le cadre de l'accès précoce post-AMM (27 janvier 2022) et au cours de la période concernée (du 10 février 2022 au 26 septembre 2022), MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie a été prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications énoncées dans le Résumé des caractéristiques du produit et en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Sur l'ensemble des 391 demandes d'Accès Précoce, 23 patients n'ont pas été inclus. Soit un total de 368 patients inclus dont 59 issus de l'AC. Il est à noter que 364 patients ont été exposés, en effet 4 patients n'ont pas bénéficié du traitement suite à un statut trop fragile du patient ou bien le décès avant initiation du traitement. La durée médiane de suivi pour cette période a été de 4,3 mois (min : 0,3 – max : 21,2).

Enfin, 107 événements indésirables graves de tolérance ont été rapportés. Une partie de ces événements était attendue (n = 25 ; 23,4%). L'évènement indésirable grave le plus important est l'évolution de la maladie pour 18,6% des patients. On observe un total de 33 décès sur la période de recueil.

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

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui

pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication concernée.

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 27/01/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

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

Les options thérapeutiques^{4,5} proposées pour le traitement du LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux et lymphocytes T autologues présentant un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (anti-CD19 CAR-T cells), la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage).

- ➔ **En 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 patients⁶.
- ➔ **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)**. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel).
- **Patients éligibles à une ACSH**
 - Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP⁶, R-ICE⁶ ou R-GDP⁷) suivie, en cas de réponse (patient chimiosensible), d'une chimiothérapie haute dose (intensification)⁸ et d'une ACSH.

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

⁵ NCCN Guidelines Version 5.2022. B-Cell Lymphomas

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

⁷ R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, platine)

⁸ Le protocole le plus souvent utilisé est le protocole BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan).

- **Patients non éligibles à une ACSH**

- **Chez les patients en 2ème ligne et non-éligibles à une ACSH**, la spécialité MINJUVI (tafasitamab), en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie constitue une alternative thérapeutique⁹.
- De plus, 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 noter que POLIVY (polatuzumab) dispose d'une AMM depuis janvier 2020 en association au rituximab et à la bendamustine pour le traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire, chez les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais son service médical a été jugé insuffisant par la CT¹⁰ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. **Il n'est pas considéré comme une alternative thérapeutique.**

➔ **Selon les recommandations du NCCN de 2022, en 2ème ligne, chez les patients en rechute dans les 12 mois après la fin de la première ligne ou chez les patients réfractaires d'emblée**, un traitement à base de CAR T est une option thérapeutique⁵. La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) [...] ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. A ce jour cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT dans le cadre d'une demande de remboursement. Par ailleurs, dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)¹¹ est administrée chez les patients adultes atteints de LDGCB, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une ACSH, et que la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel))¹² sont administrées chez patients atteints d'un LDGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH.

➔ **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

⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 pour MINJUVI (tafasitamab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 juin 2020 relatif à POLIVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18492_POLIVY_PIC_INS_AvisDef_CT18492.pdf [consulté le 24/01/2023]

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de YESCARTA du 6 juillet 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/yescarta_ap89_decision_et_avis_ct.pdf

¹² HAS. Avis de la Commission de la transparence de BRYANZI du 31 août 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/breyanzi_ap92_decision_et_avis_ct.pdf

traitement (entre l'aphérèse et l'injection¹³). Dans ses avis de réévaluation^{14,15}, 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.

Il est à noter que la spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) a obtenu le 04/04/2022 une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique. A ce jour cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT dans le cadre d'une demande de remboursement.

Chez les patients non éligibles aux CAR-T, la spécialité MINJUVI (tafasitamab)⁹, 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 en 3ème ligne et plus.

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

- Diverses chimiothérapies, notamment PIXUVRI (pixantrone) ou la reprise d'un traitement par des protocoles d'immunochimiothérapie non utilisés précédemment, principalement chez les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une ACSH en raison d'une maladie non chimiosensibles à la chimiothérapie de rattrapage de 2ème ligne ;
- La réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive avec l'objectif de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques¹⁶ en cas d'éligibilité du patient (à l'exclusion des patients réfractaires) ;
- La mise en place de soins palliatifs, (notamment les protocoles rituximab-bendamustine ; rituximab-lénalidomide) en cas de rechute après une ACSH ou chez les sujets ayant des comorbidités importantes ;
- L'inclusion dans un essai clinique.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication faisant l'objet du renouvellement d'autorisation précoce sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse dans le traitement du LDGCB utilisés 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.

¹³ 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.

¹⁴ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 pour YESCARTA (acicabtagene ciloleucel)

¹⁵ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 pour KYMRIAH (tisagenlecleucel)

¹⁶ 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 chimiosensibles

Depuis la décision de la HAS en date du 27/01/2022, deux médicaments à base de CAR-T ont fait l'objet d'une AMM ou d'une extension d'AMM octroyée par l'EMA dans le périmètre de l'indication d'AMM de MINJUVI :

- La spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) [...] ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. A ce jour cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT dans le cadre d'une demande de remboursement. Dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est administrée chez les patients adultes atteints de LDGCB, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une ACSH.
- La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique. A ce jour cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT dans le cadre d'une demande de remboursement. Dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM La spécialité BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) sont administrées chez patients atteints d'un LDGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH.

Seul YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) est un nouveau comparateur cliniquement pertinent (en 2^{ème} ligne) au regard du champ de l'indication de l'Accès Précoce de MINJUVI (tafasitamab). Concernant BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) en 2^{ème} ligne, l'indication de l'Accès Précoce de MINJUVI (tafasitamab) concerne uniquement les patients inéligibles à une ACSH et en 3^{ème} ligne l'indication revendiquée par le laboratoire ne concerne que les patients inéligibles aux CAR-T.

Pour rappel, en 3^{ème} ligne, la présente demande de renouvellement d'AP concerne seulement les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR-T.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité MINJUVI (tafasitamab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 27/01/2022, et malgré l'évolution d'un comparateur cliniquement pertinent, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu de modifier sa précédente conclusion dans la mesure où il s'agit d'une alternative thérapeutique médicamenteuse accessible seulement dans le cadre d'un accès précoce. De plus, l'accessibilité limitée de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), compte tenu de la disponibilité limitée des slots de production.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 27/01/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

MINJUVI (tafasitamab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché le 26/08/2021, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

5.5.1 Modalité de prise en charge

Depuis la décision de la HAS en date du 27/01/2022, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 27/01/2022, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 27/01/2022, aucune nouvelle étude dans le cancer du lymphome diffus à grandes cellules B n'a été débutée par le laboratoire.

Il est à noter dans le cadre de l'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 (firmMIND) confirmatoire de l'étude L-MIND dans l'indication de l'AMM (l'analyse finale de l'étude sera réalisée en mars 2025 et les résultats finaux attendus pour décembre 2026),
- ➔ de fournir une nouvelle confirmation du profil de sécurité au travers des 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 1ère ligne de traitement, l'analyse principale sera réalisée au cours du 2ème semestre de l'année 2025 et l'analyse finale sera quant à elle réalisée au 2ème semestre de l'année 2026.
- ➔ de confirmer la tolérance à long terme grâce aux résultats de l'étude de phase II/III 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 (les résultats finaux attendus pour 2025).

Les études Front-MIND et B-MIND prévues par le laboratoire au moment de la soumission du dossier de demande d'AMM ont été retenues par l'EMA pour documenter la tolérance à long terme du tafasitamab. Seule firmMIND évalue l'efficacité et la tolérance de tafasitamab en association au lénalidomide dans son indication d'AMM.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, MINJUVI (tafasitamab) demeure présumé innovant.

6. Conclusions de la Commission

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

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ MINJUVI (tafasitamab), dans l'indication considérée, reste susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de MINJUVI (tafasitamab) dans l'indication considérée.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

7. Recommandation de la Commission

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

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 17/11/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/02/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	MINJUVI (tafasitamab) 200mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Conditionnement : boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 833 7 5) UCD : 34008 900 159 98
Exploitant et le cas échéant mandataire	Incyte Biosciences France
AMM	Date de l'AMM conditionnelle (centralisée) : 26 août 2021 Date de renouvellement de l'AMM : 01 septembre 2022
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.
Classification ATC	L01FX12

MINJUVI 200mg,, 1er février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr