

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

mosunetuzumab

LUNSUMIO 1 mg et 30 mg,

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Lymphome folliculaire (LF)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. ».

Place dans la stratégie thérapeutique	LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles. → Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital. → La spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) est un médicament à visée curative. → Le rapport efficacité/effets indésirables du mosunetuzumab dans cette indication est mal établi en raison (cf. Rubrique 4. Discussion) : • du niveau de preuve insuffisant (étude de phase I/Ib suivi d'une phase d'expansion de phase I/II multi cohortes) pour déterminer la quantité d'effet de LUNSUMIO (mosunetuzumab) dans l'indication de l'AMM, • de l'absence de comparaison robuste par rapport à la prise en charge actuelle, • et d'un profil de tolérance marqué, notamment par une proportion d'événements indésirables de grades ≥ 3 de 70 %, et des événements indésirables graves notés chez environ la moitié des patients (46,7 %) sur un recul limité dans le temps. → En l'état actuel du dossier, LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de

	traitements systémique, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).
Intérêt de santé publique (ISP)	Compte tenu : – de la gravité de la maladie engageant le pronostic vital et de son incidence, – du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles, – de l'absence de réponse au besoin médical identifié (absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie), – de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins. LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet
Population cible	Sans objet
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Étude non comparative de phase I/II (GO29781)	10
3.2.2 Comparaisons indirectes	14
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude GO29781	18
3.3.2 Plan de gestion du risque	20
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	mosunetuzumab (L01XC) LUNSUMIO 1 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 34009 550 915 7 8) LUNSUMIO 30 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 550 915 8 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Lunsumio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. »
AMM	AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 03/06/2022 Afin d'apporter des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité du mosunetuzumab dans le lymphome folliculaire, le titulaire de l'AMM fournira les résultats de l'étude CELESTIMO (GO42909), un essai multicentrique randomisé, en ouvert, destiné à évaluer mosunetuzumab en association avec le lénalidomide versus rituximab en association avec le lénalidomide chez des patients présentant un lymphome folliculaire après au moins une ligne de traitement systémique. Les résultats sont attendus pour 2026. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) : Administration sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses. Statuts particuliers – Médicament orphelin (depuis le 12/11/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de LUNSUMIO pour chaque cycle de 21 jours est présentée en détail dans le tableau 2. [...] LUNSUMIO doit être administré en 8 cycles, sauf si le patient présente une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier anticorps bispécifique IgG1 humanisé à obtenir une AMM dans cette indication.
Mécanisme d'action	Le mosunetuzumab est un anticorps bispécifique IgG1 humanisé qui se lie à la fois aux lymphocytes T par le biais de l'antigène CD3 et aux lymphocytes B normaux et malins par le biais de l'antigène CD20. Le mosunetuzumab redirige les lymphocytes T endogènes non spécifiques pour se lier aux lymphocytes B malins et les éliminer.

Information au niveau international	La spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) : – dispose d'une AMM accélérée aux Etats-unis depuis le 22/12/2022 dans l'indication « <i>Treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy</i> » ; – est prise en charge en Allemagne ; – est en cours d'évaluation en Belgique, en Espagne, en Italie, au Pays-Bas et au Royaume-Uni.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 18 octobre 2023. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (ELLYE - Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La présentation clinique du lymphome folliculaire (LF) se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans¹. Une étude monocentrique conduite aux Etats-Unis a suggéré que la survie diminue après chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^{ème} ligne, à 8,8 ans en 3^{ème} ligne et à 5,3 ans en 4^{ème} ligne².

Le grade histologique des LF est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des formes indolentes, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des formes agressives traitées comme des lymphomes diffus à grandes cellules B³. Le LF représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %) ⁴. Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH⁵. Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2

¹ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

² Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020)

³ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021)

⁴ Avis de la HAS du 13/09/2020 relatif à REVLIMID. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - REVLIMID \(légalidomide\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-13-09-2020-relatif-a-revlimid)

⁵ Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019).

microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Épidémiologie

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales⁷ et internationales^{3,8}, les options thérapeutiques reposent sur une immunochimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab⁹. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) est également utilisé, en induction, associé à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab¹⁰. En cas de non-réponse ou de progression, un traitement de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de rémission de la ligne précédente ainsi que de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles à partir de la deuxième ligne reposent sur :

- une nouvelle immunochimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)^{11,12,13},
- ou une radioimmunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab⁴.

En troisième ligne et plus, la spécialité KYMRIA (tisagenlecleucel) peut être administrée à un patient si son état général et son espérance de vie est compatible avec cette procédure¹⁴. YESCARTA

⁶ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁷ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf

⁸ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas, version 4.2023. Accessible à l'adresse : [b-cell.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/b-cell.pdf)

⁹ Avis de la HAS du 18/07/2012 relatif à MABTHERA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - MABTHERA \(rituximab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-18-07-2012-relatif-a-mabthera)

¹⁰ Avis de la HAS du 18/04/2018 relatif à GAZYVARO. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - GAZYVARO \(obinutuzumab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-18-04-2018-relatif-a-gazyvaro)

¹¹ Avis de la HAS du 04/11/1998 relatif à MABTHERA.

¹² Avis de la HAS du 08/11/2006 relatif à MABTHERA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - MABTHERA \(rituximab\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-08-11-2006-relatif-a-mabthera)

¹³ Avis de la HAS du 08/05/2017 relatif à GAZYVARO. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - GAZYVARO \(obinutuzumab\), anticorps monoclonal \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-08-05-2017-relatif-a-gazyvaro)

¹⁴ Avis de la HAS du 07/12/2022 relatif à KYMRIA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - KYMRIA \(tisagenlecleucel\) - Lymphome folliculaire \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/avis-de-la-has-du-07-12-2022-relatif-a-kymria)

(axicabtagene ciloleucel) est considéré comme une option thérapeutique dans les recommandations NCCN 2023 ainsi que le copanlisib, le tazemetostat et LUNSUMIO (mosunetuzumab). Un traitement par idécalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)¹⁵. De plus, au regard des recommandations, un traitement non réalisé en seconde ligne de traitement peut être utilisé.

En quatrième ligne et plus, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficie d'un avis favorable au remboursement¹⁶.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication, dans le traitement des adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapie				
ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques Baxter	Traitement [...] des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	IMPORTANT	ND
ADRIBLASTINE (doxorubicine) et génériques Pfizer	Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.	26/11/2003 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR V
ONCOVIN (vincristine) et génériques EG Labo-Laboratoires Eurogenerics	En polychimiothérapies dans les lymphomes non hodgkiniens.	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	IMPORTANT	ND
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	IMPORTANT	ND
LEVACT (bendamustine) et génériques Mundipharma	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinnien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	IMPORTANT	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ)				
ZYDELIG (idécalisib) Gilead Sciences	En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux	17/06/2015	IMPORTANT	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge

¹⁵ Avis de la HAS du 17/06/2015 relatif à ZYDELIG. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - ZYDELIG \(idelalisib\), inhibiteur de kinase \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/2015/06/17/zydelig)

¹⁶ Avis de la HAS du 18/01/2023 relatif à YESCARTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19896_YESCARTA_PIC_INS_AvisDef_CT19896_EPI762.pdf

lignes de traitement antérieures.

Anticorps Anti-CD20

ZEVALIN** (ibritumomab tiuxétan) Cis Bio International	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	IMPORTANT	ASMR III
MABTHERA (rituximab) et biosimilaires Roche	En monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	08/03/2017	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge

Autre Immunosuppresseur

REVLIMID (lénalidomide) Celgene	REVLIMID est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité.	23/09/2020 (Extension)	FAIBLE	ASMR V dans la prise en charge
------------------------------------	---	------------------------	---------------	---------------------------------------

CAR-T anti-CD19

KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	07/12/2022 (Extension)	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	ASMR V dans la prise en charge
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) Gilead Sciences	Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.	18/01/2023 (Extension)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge

Acronyme : ND (Non disponible)

** : à noter que ZEVALIN n'est plus commercialisé depuis le 31/05/2020 (Source : ANSM, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques),

A noter que KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont obtenu leur AMM respectivement le 29/04/2022 et le 21/06/2022. Ainsi ces deux spécialités n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de phase I/II de LUNSUMIO (mosunetuzumab) (date de début d'inclusion : 15/09/2015) compte tenu d'un développement concomitant.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

COPIKTRA (duvélisib) disposant d'une AMM « en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un Lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs », a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19/01/2022).

➔ Traitements non-médicamenteux

Dans les rechutes du LF, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechute précoce intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (les immunochimiothérapies incluant rituximab, la radioimmunothérapie, la greffe de cellules souches, l'idélasilib ou les CAR-T anti CD19). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de LUNSUMIO (mosunetuzumab) repose sur :

- Une étude de phase I/II (GO29781), d'escalade de dose suivie de cohorte d'expansion, non contrôlée, en ouvert, réalisée chez 627 patients dont 90 patients atteints d'un lymphome folliculaire, ayant pour objectif principal l'évaluation de la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de doses croissantes de mosunetuzumab en monothérapie et en association avec l'atezolizumab chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B ou d'une leucémie lymphocytaire chronique récidivante ou réfractaire.
- Des comparaisons indirectes :
 - Des comparaisons indirectes de type MAIC (*matching-adjusted indirect comparisons*) non ancrées, comparant les résultats de l'étude GO29781 à ceux de données publiées (12

études sélectionnées : ZUMA-5¹⁷, ELARA¹⁸, DELTA¹⁹, UNITY-NHL²⁰, DYNAMO²¹, AUGMENT²², Morschhauser 2020²³),

- Des comparaisons indirectes à l'aide d'une pondération inverse ou un appariement par score de propension comparant les résultats de l'étude GO29781 aux données individuelles issues d'études cliniques du laboratoire (GADOLIN²⁴, CONTRALTO²⁵, G029365²⁶, GAUSS²⁷ et EORTC 20981),
- Une comparaison indirecte via un ajustement par pondération inverse par score de propension sur données individuelles, comparant les résultats de l'étude GO29781 et ceux d'une cohorte de vraie vie issue de la base de données FLATIRON.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude non comparative de phase I/II (GO29781)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du mosunetuzumab en monothérapie ou en association à l'atezolizumab chez les adultes atteints d'hémopathies malignes (lymphome non hodgkinien ou leucémie lymphoïde chronique) récidivantes ou réfractaires.

L'étude était composée de deux phases :

- **une phase I** d'escalade de dose de mosunetuzumab, avec deux groupes (groupe A : dose fixe / groupe B dose progressive) conduite chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellule B en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique,
- **une phase II** d'expansion (groupe B) composée de plusieurs cohortes de malades évaluant la sécurité et l'efficacité du mosunetuzumab en monothérapie selon un schéma posologique progressif, chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique.

¹⁷ Jacobson, Caron A et al. "Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 23,1 (2022): 91-103.

¹⁸ Fowler, Nathan Hale et al. "Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial." *Nature medicine* vol. 28,2 (2022): 325-332.

¹⁹ Hewett, Yvonne G et al. "Idelalisib- a PI3Kδ targeting agent for B-cell malignancies." *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* vol. 22,2 (2016): 284-8.

²⁰ Fowler, Nathan H et al. "Umbralesib, a Dual PI3Kδ/CK1ε Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 39,15 (2021): 1609-1618

²¹ Flinn, Ian W et al. "DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 37,11 (2019): 912-922.

²² Leonard, John P et al. "AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 37,14 (2019): 1188-1199.

²³ Morschhauser, Franck et al. "Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 21,11 (2020): 1433-1442

²⁴ Sehn, Laurie H et al. "Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 17,8 (2016): 1081-1093.

²⁵ Zinzani, Pier Luigi et al. "Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma." *Blood* vol. 136,23 (2020): 2628-2637.

²⁶ Sehn, Laurie H et al. "Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 38,2 (2020): 155-165

²⁷ Laurie H. Sehn, et al. « Randomized Phase II Trial Comparing GA101 (Obinutuzumab) with Rituximab in Patients with Relapsed CD20 Indolent B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Preliminary Analysis of the GAUSS Study », *Blood* vol. 118, 21 (2011) : 269

Population de l'étude

Les patients ayant un LF en rechute ou réfractaire (grade 1-3A) devaient avoir reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, incluant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent alkylant. Les patients avec un LF de grade 3B et les patients avec un LF transformé lors de l'entrée à l'étude n'étaient pas éligibles. L'étude n'incluait pas les patients avec un score fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire significativement active, une altération de la fonction rénale, une maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur, une infection active, un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ou bien un antécédent d'allergies sévères voire de réactions anaphylactiques.

Un total de 627 patients a été inclus dans l'étude, seul 447 patients (71 %) ont été traités par mosunetuzumab dont 33 patients avec une dose fixe (Groupe A) et 414 patients avec des doses progressives (Groupe B). Au sein des 414 patients inscrits dans le groupe B, 218 ont reçu le cycle 1 de mosunetuzumab IV en monothérapie à la dose de référence de 1/2/60/30 mg pendant la phase d'expansion (c'est-à-dire la cohorte B11 RP2D). A noter qu'un cycle dure 21 jours. Le schéma d'administration des patients était conforme aux posologies du RCP :

- Cycle 1, jour 1 : 1 mg
- Cycle 1, jour 8 : 2 mg
- Cycle 1, jour 15 : 60 mg
- Cycle 2, jour 1 : 60 mg
- Cycle 3, jour 1 et au-delà : 30 mg

Les patients inclus dans ce groupe B11 RP2D étaient répartis ainsi :

- **Patients atteints de LF (n = 90),**
- Patients atteints d'un lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) ou d'un LF transformé (LFtr) (n = 88),
- Patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) (n = 25),
- Patients atteints de la maladie de Richter (n = 14),
- Un patient atteint d'un mélanome a été inclus par erreur dans la cohorte LDGCB/LFtr R/R (n = 1).

La demande de remboursement concerne une cohorte parmi 5 de l'étude de phase I/II, ainsi seuls les résultats des 90 patients atteints de LF ayant reçu du mosunetuzumab IV en monothérapie à la dose de référence pendant la phase d'expansion seront présentés dans cet avis.

À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes :

- Âge médian (min – max) de 60 ans (29 - 90 ans) avec 31,1 % de patients âgés de plus de 65 ans ;
- Une majorité (61,1 %) de patients étaient de sexe masculin ;
- Plus de la moitié (58,9 %) des patients possédaient un statut ECOG de 0 ;
- Le temps médian (min – max) écoulé entre le diagnostic initial et le premier traitement de l'étude était de 82,2 mois (11 - 292 mois) ;
- 48,9 % des patients étaient de stade 4 dans la classification d'Ann Arbor ;
- La tumeur était considérée comme volumineuse (> 6 cm) chez 34,4 % des patients.

Le délai médian (min – max) entre le diagnostic initial et le premier traitement par mosunetuzumab dans le cadre de l'étude était de 82,2 mois (11 – 292 mois). Le nombre médian (min - max) de cycles administrés a été de 8 (1 - 17 cycles), avec au total 21 patients (23,3 %) traités par moins de 8 cycles, 53 patients (58,9 %) traités par 8 cycles, 5 patients (5,6 %) traités entre 9 et 16 cycles, enfin 11 patients (12,2 %) traités par 17 cycles.

A noter que 36 patients (40,0 %) ont arrêté le traitement initial. Les raisons principales des arrêts de traitements étaient :

- la progression de la maladie (n = 25),
- l'apparition d'un événement indésirable (n = 4),
- la décision de l'investigateur (n = 4),
- le recours à un autre anti-cancéreux (n = 2),
- et le choix volontaire du patient (n = 1).

Le nombre médian (min – max) de traitements antérieurs était de 3 (2 - 10), 37,8 % des patients ayant reçu 2 traitements antérieurs, 31,1 % ayant reçu 3 traitements antérieurs et 31,1 % ayant reçu plus de 3 traitements antérieurs. Tous les patients avaient reçu des traitements antérieurs par anti-CD20 et agents alkylants, 21,1 % avaient reçu une greffe de cellules souches autologue, 18,9 % avaient reçu des inhibiteurs de PI3K et 3,3 % avaient reçu des traitements CAR-T. A noter que 68,9 % des patients étaient réfractaires et 30,0 % en rechute de la dernière thérapie.

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Les critères de jugement principal et secondaires ont été évalués dans deux populations après au moins deux thérapies systémiques antérieures et traités par mosunetuzumab en monothérapie à la dose de référence :

- dans la cohorte d'expansion chez les patients atteints de LF en rechute ou réfractaire (cohorte FL RP2D)
- dans la cohorte d'expansion chez les patients atteints d'un LDGCB ou d'un LFtr (cohorte DLBCL/trFL B11-RP2D)

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse complète évalué par un comité de revue indépendant (CRI) et défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est une réponse complète sur la base des critères standards du LNH de 2007²⁸.

Sous-population concernée par l'évaluation : patients atteints de LF en rechute ou réfractaire après au moins deux thérapies systémiques antérieures et traités par mosunetuzumab en monothérapie à la dose de référence (cohorte FL-B11-RP2D). Les hypothèses statistiques pré-spécifiées dans le protocole pour les patients atteints d'un LF prévoyait un taux de succès à partir de 14 % pour le critère de jugement principal (valeur de p bilatéral fixée à 5%).

²⁸ Cheson, Bruce D et al. "Revised response criteria for malignant lymphoma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 25,5 (2007): 579-86

Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires. Les critères de jugement secondaires exploratoires évalués par un CRI incluait notamment :

- le taux de réponse objective, défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse globale était une réponse partielle ou une réponse complète selon les critères normalisés du LNH²⁸ ;
- la durée de réponse, définie comme le temps écoulé entre l'apparition initiale d'une réponse partielle ou complète et la progression de la maladie ou le décès ;
- la durée de réponse complète, définie comme le temps écoulé entre l'apparition initiale d'une réponse complète et la progression de la maladie ou le décès ;
- la survie sans progression définie comme le temps écoulé entre la première administration du médicament de l'étude et la première apparition d'une progression de la maladie ou d'un décès quelle qu'en soit la cause ;
- et la survie globale, défini comme le temps écoulé entre la première administration du médicament de l'étude et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'extraction des données (27/08/2021), après une durée médiane de suivi de 18,3 mois chez les patients atteints d'un LF dans le groupe dans la cohorte d'intérêt (B11-RP2D), **le taux de réponse complète évalué par un CRI a été de 60,0 % (54/90 patients) (IC95 % [49,1 ; 70,2])**.

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité d'intérêt évalués par un CRI sont résumés dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Critères secondaires exploratoires d'évaluation de l'efficacité (patients atteints d'un LF dans la cohorte FL-B11-RP2D) dans l'étude GO29781 (à la date du gel de base du 27 août 2021)

Critère de jugement secondaire	mosunetuzumab (n = 90)
Taux de réponse globale évalué par un CRI	
Patients avec réponse complète ou réponse partielle, n (%)	72 (80,0)
IC à 95 %	[70,3 ; 87,7]
Durée de réponse complète* évaluée par un CRI	
Médiane de la durée de réponse objective	NE
IC à 95 %	[14,6 ; NE]
Probabilité du maintien de la réponse complète à 18 mois, %	63,7
IC à 95 %	[48,0 ; 79,4]
Durée de réponse objective** évaluée par un CRI	
Médiane de la durée de réponse objective (mois)	22,8
IC à 95 %	[9,7 ; NE]
Probabilité du maintien de la réponse complète à 18 mois, %	56,9
IC à 95 %	[44,1 ; 69,6]
Survie sans progression évaluée par un CRI	

Médiane de survie sans progression (mois)	17,9
IC à 95 %	[10,1 ; NE]
Survie globale évaluée par un CRI	
Patients décédés, n (%)	8 (8,9 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE
Taux de survie globale à 12 mois selon Kaplan Meier, % (IC à 95%)	93,0 % (87,6 ; 98,4)

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable

* Définie comme la durée écoulée entre l'apparition initiale d'une réponse complète documentée et la survenue d'un événement chez le patient (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, s'il intervient avant).

** Définie comme la durée entre l'apparition initiale d'une réponse partielle ou d'une réponse complète documentées et la survenue d'un événement (progression documentée de la maladie ou décès, toutes causes confondues, s'il intervient avant).

Qualité de vie

Dans l'étude GO29781, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide de questionnaires spécifiques tels que l'HRQoL, l'EORTC QLQ-C30, le FACT-LymS et l'EQ-5D-5L. Toutefois, compte tenu du caractère ouvert de cette étude non comparative, ces résultats ne permettent pas de conclure sur l'amélioration de la qualité de vie avec mosunetuzumab et ne sont donc pas présentés dans cet avis.

3.2.2 Comparaisons indirectes

3.2.2.1 Comparaison indirecte de l'étude GO29781 vs des études cliniques

En l'absence d'étude clinique comparative actuellement disponible de LUNSUMIO (mosunetuzumab), le laboratoire a proposé dans son dossier des comparaisons indirectes réalisées entre les résultats de l'étude de phase I/II GO29781 et un total de 21 études sélectionnées dans la littérature.

Objectifs de l'étude

L'objectif de ces comparaisons indirectes était d'estimer l'efficacité relative du mosunetuzumab, par rapport aux traitements disponibles chez les patients atteints de LF R/R ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, en termes de survie globale, survie sans progression, pourcentage de réponse objective, de réponse complète, et de tolérance. Après une revue systématique de la littérature, 172 études ont été incluses sur un total de 214 publications identifiées. Les études cliniques incluant des patients ayant un LF3L+ ont été sélectionnées. Afin de maximiser la comparabilité entre les études cliniques avant de procéder aux analyses, les mêmes critères d'inclusion de l'essai cible pour la cohorte G029781 3L+ FL ont été appliqués, à savoir :

- Patients ≥ 18 ans ;
- ECOG de 0 ou 1 ;
- Espérance de vie d'au moins 12 semaines ;
- FL de grade 1 à 3a ;
- En rechute ou réfractaires après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique dont au moins un anti-CD20 et un agent alkylant ;
- Absence ou résolution des effets indésirables éventuels d'un traitement anticancéreux antérieur à un niveau ≤ grade 1.

Le choix des facteurs pronostiques et les modificateurs d'effets ont été classés en fonction de la littérature scientifique.

Au total, 21 études ont été retenues pour réaliser des comparaisons indirectes. A noter que 5 des 21 études retenues étaient promues par le laboratoire qui disposait ainsi de données individuelles des patients permettant de faire une analyse basée sur un score de propension. Les 16 autres études ont fait l'objet d'une comparaison indirecte ajustées par appariement (MAIC).

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

Comparaisons aux études publiées (MAIC)

Méthode

Concernant les MAIC (non ancrées), les critères de jugement comprenaient la SG et la SSP en tant que données censurées et le Taux de réponse Globale (TRG), la RC et l'arrêt du traitement en raison d'événement indésirable (EI) en tant que résultats binaires.

Une approche itérative a été utilisée pour identifier l'analyse de référence la plus appropriée pour chaque comparateur. Une analyse de base a été sélectionnée pour chaque comparaison, qui visait à maximiser le compromis biais/variance tout en contrôlant le plus grand nombre possible de facteurs pronostiques prioritaires. La procédure s'arrêtait si la taille d'échantillon obtenue ou effective (ESS) était considérée inacceptable car trop faible. Les intervalles de confiance tenaient compte de la structure (pondérée) des données, via un estimateur par *bootstrap*.

Sources de données

Au total, les 15 études sélectionnées pour les MAIC concernaient 7 comparateurs (cf tableau ci-dessous)

Comparateurs	Essais	Population
CAR-T cells		
Axi-cel	ZUMA-5 (n = 86)*	LF r/r 3L+
Tisa-cel	ELARA (n = 94)*	LF r/r 3L+
Inhibiteurs PI3K		
Duvelisib	DYNAMO (n = 83)*	LF r/r 2L+ (sous-groupe de 83 % en 3L+)
Idelalisib	DELTA (n = 72)*	LF r/r 3L+ (sous-groupe)
Umbralisib	UNITY-NHL (n = 117)*	LF r/r 2L+ (sous-groupe de 86 % en 3L+)
Rituximab + lenalidomide	AUGMENT (n = 147)	Lymphome mixte 2L+ (sous-groupe de 47 % de LF3L+)
Tazemetostat	Morschhauser 2020 (n = 54)*	LF r/r 3L+ (sans la mutation EH22)

*Phase II non comparative

Comparaisons aux études par ajustement par score de propension

Méthode

Le modèle de score de propension se basait sur les mêmes critères d'intérêt que pour les MAIC, avec sélection parcimonieuse des variables introduites par régression en pas-à-pas descendante. Le score de propension était ensuite utilisé soit avec une pondération soit avec un appariement optimal sans *caliper*.

Le modèle d'analyse utilisé pour estimer les effets relatifs du traitement variait selon le type de critère de jugement.

- La SSP et la SG ont été analysées à l'aide de méthodes d'analyse de la survie. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les distributions de la SSP et de la SG pour chaque

groupe. Les estimations de l'effet du traitement ont été exprimées sous forme de Hazard Ratio et d'intervalles de confiance à 95 % à l'aide d'un modèle de régression de Cox.

- Les proportions de patients ayant obtenu une TRG et une RC, ainsi que les abandons pour cause d'effets indésirables, ont été rapportées pour chaque groupe de traitement avec mesure d'effet selon un Odds Ratio rapporté avec un IC à 95 %.
- L'effet sur le taux de RC a été estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique pour toutes les comparaisons, à l'exception des comparaisons sur les bases originales sur lesquelles les taux de RC ont été calculés directement. Les valeurs p pour les analyses étaient bilatérales et testaient l'hypothèse nulle d'absence de différence d'efficacité.

Source de données

Au total, 5 études promues par le laboratoire ont été retenues pour une analyse pour une comparaison indirecte par score de propension.

Compareur	Essai (nb inclus ayant un LFr/r 3L+)
Obinutuzumab + bendamustine	GADOLIN (n = 80)
Rituximab + bendamustine	G029365 & CONTRALTO (n = 48)
Rituximab	GAUSS (n = 45)
R-CHOP	EORTC 20981 (n = 51)

Discussion et résultats

Au total, les résultats de cette étude ne seront pas présentés compte tenu de limites méthodologiques majeures résumées ci-après.

Concernant les MAIC :

- étant donné l'utilisation de données issues d'études de phases précoces de petite taille, les ESS (*effective sample size*) obtenues sont limitées (< 40 voire < 30). Compte tenu de ces valeurs limitées de l'ESS, la validité de ces MAIC ne peut être assurée ;
- de ce fait, le non ancrage des MAIC impose, pour leur validité, la prise en compte de tous les modificateurs d'effet, ce qui n'a pu être assuré.

Concernant les comparaisons sur données individuelles,

- l'appariement a utilisé diverses approches mais sans *caliper*, ce qui interroge quant à la proximité obtenue des malades appariés ;
- de plus, les analyses visaient à estimer soit l'effet moyen du traitement chez tous (*average treatment effect*, ATE), soit chez les seuls traités par le mosunetuzumab (*average treatment effect in the treated*, ATT) ; il est regrettable de ne pas avoir conduit d'estimation de l'effet moyen du traitement chez les malades ayant reçu les compareurs (ATC), d'autant plus que les groupes cibles de malades traités différaient.

Concernant les deux types de comparaison indirecte :

- la gestion des données manquantes est critiquable (exclusion des variables, imputation simple) ;
- il y a une absence d'harmonisation des critères de jugement principaux dans les différentes études comparées (absence de résultats sur la survie globale et la survie sans progression pour certaines études) ;
- on ne peut écarter un biais de confusion résiduel, compte tenu de :
 - la sélection des facteurs pronostiques ou modificateurs d'effet suivant des méthodes différentes basées le plus souvent sur une procédure parcimonieuse et itérative, conduisant

à des déséquilibres résiduels ($SMD > 0,1$) entre certaines populations concernant des variables pronostiques de la maladie ou des modificateurs d'effet,

- certains facteurs pronostiques ou modificateurs d'effet n'ont pas été pris en compte.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces comparaisons indirectes dont les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.2.2.2 Comparaison indirecte à la cohorte de l'étude GO29781 contre des données en vie réelles (FLATIRON)

Une étude de comparaison indirecte visait à comparer les résultats LUNSUMIO (mosunetuzumab) issus de l'étude de phase I/II GO29781 à ceux issus des traitements « standards » antérieurs de la cohorte américaine FLATIRON.

Base de données FLATIRON

FLATIRON Health est une base de données dite post-hoc dérivée des dossiers de santé électroniques à l'échelle nationale des Etats-Unis regroupant l'ensemble des informations de santé de patients ayant eu un diagnostic de Lymphome folliculaire à partir de janvier 2011.

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients de la cohorte FLATIRON devaient être ceux de l'étude de phase I/II (GO29781). Une méthode de pondération par score de propension était utilisée pour estimer l'effet moyen du traitement chez les traités par mosunetuzumab (ATT).

L'étude après pondération comprenait donc les 90 patients atteints d'un LF de l'essai GO2978, et les données pondérées de la base FLATIRON de 87 (ou 88) patients.

Les facteurs de pronostiques utilisés afin d'homogénéiser les cohortes des deux études dans la comparaison indirecte étaient au nombre de 6 :

- l'âge au moment de l'initiation du traitement index,
- le statut de progression de la maladie dans les 24 mois (POD24),
- le statut de double réfractaire (c'est-à-dire réfractaire à un anti-CD20 antérieur et à un agent alkylant antérieur),
- le statut de réfractaire au dernier traitement antérieur,
- le nombre de lignes antérieures de traitement systémique et
- la durée en mois entre le diagnostic initial de FL et l'initiation du traitement index.

A noter que la durée entre le diagnostic initial du LF et l'instauration du traitement index a été secondairement retirée du modèle de score de propension (car source de déséquilibres entre groupes) et uniquement utilisée comme variable d'ajustement dans les modèles de régression mesurant l'effet du traitement.

Critères de jugement de l'étude

Les critères d'efficacité évalués ont été dans cette comparaison indirecte le taux de réponse objective (TRO), le taux de réponse complète (TRC), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), la SG à 12 mois et le délai jusqu'au prochain traitement (TTNT).

Les résultats sont exprimés sous forme de HR ou d'OR avec un IC_{95%}.

Au total, les résultats de cette étude ne seront pas présentés compte tenu de limites méthodologiques majeures :

- l'objectif de l'étude ne visait pas une démonstration (i.e à produire des preuves inférentielles déductives) mais à produire des données pour combler les lacunes existantes en matière de preuves existantes dues à la conception d'essais à bras unique pour le mosunetuzumab jusqu'à ce que des preuves randomisées soient disponibles pour le mosunetuzumab ;
- l'ensemble des critères d'éligibilité de l'étude GO29781 n'ont pu être appliqués à la cohorte FLATIRON ;
- la période de recueil de données de la cohorte FLATIRON s'étendait de 2011 à 2021, ne permettant pas l'intégration des nouvelles thérapies disponibles dans cette indication, et possiblement source d'un effet période biaisant la comparaison ;
- l'analyse visait à estimer l'effet moyen du traitement chez les traités par le mosunetuzumab (*average treatment effect in the treated*, ATT) sans qu'une analyse de l'effet moyen du traitement chez les contrôles ayant reçu les comparateurs (ATC) n'ait été également réalisée ;
- l'impossibilité surtout d'écarter un biais de confusion résiduel, compte tenu de :
 - la sélection imparfaite des facteurs pronostiques et modificateurs d'effet suivant des méthodes différentes basées le plus souvent sur une sélection itérative, conduisant à des déséquilibres résiduels constatés entre les deux groupes, notamment concernant le délai depuis le diagnostic,
 - certains facteurs pronostiques et modificateurs d'effet n'ont pas été pris en compte dans le modèle de score de propension,

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte, et les résultats ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude GO29781

Les données de tolérance de l'étude GO29781 présentées dans cet avis sont celles qui sont issues de l'analyse intermédiaire en date du 27 août 2021 et qui concernent les patients atteints d'un LF réfractaire ou en rechute ayant reçu au moins deux précédentes lignes de traitement systémique, et qui ont reçu au moins une dose de mosunetuzumab. **La population de tolérance correspond donc aux patients inclus dans la cohorte B11 RPD2, dans le sous-groupe de patients atteints d'un LF (n = 90).**

Les patients constituant la population de tolérance (n = 90) ont reçu une médiane de 8 cycles de traitement par mosunetuzumab (1 à 17 cycles). La durée médiane (min – max) de suivi a été de 18,3 mois (2,0 à 27,5 mois).

Au total, 100 % des patients (n = 90), ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 10 % des patients) ont été : un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (45,6 % selon la classification Lee 2014^{29,30}), une fatigue (36,7 %), des maux de tête (31,1 %), une neutropénie (28,9 %) ou une pyrexie (28,9 %). A noter qu'il a été rapporté que 63 (70,0 %) patients ont eu un EI de grade 3 ou 4.

²⁹ et 44,4 % selon la classification ASTCT 2019³¹

³⁰ Lee, Daniel W et al. "Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome." Blood vol. 124,2 (2014): 188-95.

Des EI graves ont été rapportés chez 46,7 % des patients (n = 42/90), dont le plus fréquent a été le SRC (23,1 % selon la classification Lee 2014²⁹). Les autres EIG observés avec une fréquence supérieure à 2 % ont été une pneumonie (3,3 %), des lésions rénales aiguës (3,3 %) et une infection des voies biliaires (3,3 %).

Des décès sont survenus chez 8 patients (8,9 %) au cours de l'étude avec pour cause la plus fréquente la progression de la maladie pour 75,0 % d'entre eux (n = 6). Un patient est décédé d'un sepsis et enfin un patient d'une cause inconnue.

Quatre patients (4,4 %) ont présenté des EI ayant entraîné **l'arrêt du traitement** : un SRC (n = 2), une virémie d'Epstein-Barr (n = 1) et une maladie de Hodgkin (n = 1).

Parmi les EI d'intérêt :

→ Syndrome de relargage des cytokines (SRC) :

- un SRC de tout grade (selon les critères de l'ASTCT 2019³¹) est survenu chez 44,4 % des patients (parmi les patients ayant eu un SRC, 2,2 % ont eu un SRC de grades 3-4) ;
- les cas de SRC sont survenus principalement au cours du cycle 1 et ont été associés à l'administration des doses du jour 1 et du jour 15, la fréquence la plus élevée de SRC, tous grades confondus, ayant été observée après la dose associée à J15. La proportion de patients souffrant de SRC et le nombre d'événements de SRC de tout grade ont diminué au cours des cycles de traitement suivants. Un cas de SRC de grade 4 selon les critères de classification de l'ASTCT 2019³¹ a été rapporté après l'administration de la dose du jour 15 ;
- chez les patients présentant un SRC, les manifestations les plus fréquentes ont été (classification ASTCT 2019) : fièvre (97,5 %), hypotension artérielle (37,5 %), frissons (35,0 %), maux de tête (27,5 %) et tachycardie (27,5 %).

→ Infections :

- des infections ont été rapportées chez 31,1 % (n = 28) des patients dont les plus fréquentes (rapportées chez ≥ 2 % des patients) ont été : un herpes zostérien (8,9 % ; n = 8) et une pneumonie (3,3 % ; n = 3).

→ Neutropénie :

- des cas de neutropénie ont été rapportés chez 28,9 % des patients dont des cas sévères (grade 3 ou 4) chez 26,7 % des patients avec un délai médian (min – max) d'apparition de la première neutropénie de 47,5 jours (10 - 280 jours) ;
- aucune neutropénie fébrile n'a été rapportée.

→ Syndrome de lyse tumorale (SLT) :

- Un SLT de grade 4 au jour 24 de l'étude a été rapporté. L'événement était un EIG, a été évalué comme étant lié au mosunetuzumab par l'investigateur. L'événement SLT de grade 4 est survenu un jour après l'apparition d'un événement SRC de grade 4 selon la classification Lee 2014²⁹ au jour 23 de l'étude.

³¹ Lee, Daniel W et al. "ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells." *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* vol. 25,4 (2019): 625-638

3.3.2 Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de LUNSUMIO (mosunetuzumab) (version 1.2, 02/05/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Syndrome de libération de cytokines – Poussée tumorale – Infections graves
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Sécurité à long terme – Sécurité chez les patients ayant déjà reçu une thérapie CAR-T

3.4 Données d'utilisation

Le 1^{er} *Periodic Safety Update Report* (PSUR) de la spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) en date du 31/01/2023 couvre la période du 3 juin 2022 au 2 décembre 2022. Le nombre de patients exposés à mosunetuzumab est de 42 patients en utilisation post-commercialisation dans le cadre de ce premier PSUR. En cumulé, depuis le début du développement de mosunetuzumab, le nombre de patients traités est de 1 613 dans le cadre des essais cliniques. Durant la période couverte par ce PSUR, 9 effets indésirables ont été signalés par des sources spontanées post-commercialisation, dont 6 graves et 3 non graves. Pendant la période couverte par le PBRER, 2 nouveaux signaux de sécurité ont été identifiés, un signal sur « infection au COVID-19 » qui reste ouvert et considéré comme un risque important identifié, et un signal sur « pneumonie » qui n'a pas été confirmé et a été clos. Le rapport bénéfice/risque de LUNSUMIO reste favorable.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LNH (incluant lymphome folliculaire)		
GO29781	Etude de phase I/II à doses croissantes du mosunetuzumab administré en monothérapie et en association avec l'atezolizumab chez des patients atteints de LNH et de LLC à cellules B récidivants ou réfractaires (n = 669 patients). Critère d'évaluation primaire : Taux de réponse complète, évalué par un centre d'examen indépendant	Janvier 2024
JO40295	Etude de phase I, en ouvert, multicentrique, en escalade de dose du mosunetuzumab.	Non disponible
GO40515	Etude de phase Ib/II évaluant la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité préliminaire du mosunetuzumab en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (M-CHOP) et, par la suite, en association avec le cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (CHP) plus polatuzumab vedotin (CHP-pola) chez des participants atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B récidivant ou réfractaire (R/R) et chez des participants atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) n'ayant jamais été traités auparavant.	Janvier 2023

Lymphome Folliculaire

CO41942	Étude multicentrique de phase Ib/II, ouverte, avec une phase non randomisée évaluant l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité de mosunetuzumab en association au lénalidomide (+Len), et une phase randomisée évaluant l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de mosunetuzumab + Len par voie sous-cutanée par rapport à mosunetuzumab + Len par voie intraveineuse chez des patients atteints de lymphome folliculaire.	Q3 2023
GO42909	Étude multicentrique de phase III, randomisée et ouverte, évaluant l'efficacité et la sécurité du mosunetuzumab en association avec la lénalidomide par rapport au rituximab en association avec la lénalidomide chez des patients atteints de lymphome folliculaire après au moins une ligne de traitement systémique.	Q1 2026
YO43555	Etude de phase I, en ouvert, multicentrique chez des patients chinois avec un LF de grade 1 à 3a ayant rechuté après deux lignes ou plus de thérapie systémique.	Q3 2023

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le lupus, les lymphomes à cellules B et la leucémie lymphoïde chronique.

4. Discussion

La demande d'inscription de LUNSUMIO (mosunetuzumab) repose sur une **étude de phase précoce I/II (étude GO29781), non comparative, conduite en ouvert**, dont les résultats de l'analyse des données en date du 27 août 2021 chez 90 patients adultes atteints d'un Lymphome folliculaire (LF) R/R après au moins 2 lignes de traitement systémique rapportent un **taux de réponse complète évalué par un comité de revue indépendant (CRI) de 60,0 % (IC95 % [49,1 ; 70,2]) après un suivi médian de 18,3 mois**. Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires du mosunetuzumab suggèrent un taux de réponse globale (réponses complètes + réponses partielles) de 80,0 % (IC_{95%} [70,3 ; 87,7]) avec une durée médiane de réponse objective de 22,8 mois.

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

- Les résultats d'efficacité de la population d'AMM sont issus d'une cohorte parmi 5 d'une étude précoce de phase I d'escalade de dose sur un critère de tolérance, suivie d'une cohorte d'expansion (phase II non comparative) en vue d'estimer l'efficacité de la dose retenue en phase I ;
- L'absence de contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des analyses portant sur des cohortes différentes incluses séquentiellement avec sélection d'une cohorte (de la même façon qu'une telle gestion est préconisée pour un essai basket) ainsi que sur le grand nombre des critères de jugement présents dans l'étude ;
- La présence de nombreux biais méthodologiques associés à cette étude de phase I/II non comparative tels que des biais de sélection (90 patients retenus avec un LF dans une étude multicohortes ayant inclus un total de 627 patients avec des pathologies hétérogènes), des hypothèses en termes de taux de réponse complète différentes et postulées en cours d'essai, de non contrôle de l'effet de régression à la moyenne, de l'effet placebo et de l'effet d'observation dans l'attribution causale de l'effet observé au seul traitement ;
- Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie du fait du caractère non comparatif de l'étude ;
- Le schéma non comparatif de l'étude GO29781 alors qu'une comparaison était possible et les limites méthodologiques des comparaisons indirectes fournies ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de LUNSUMIO (mosunetuzumab), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie. Ces données de comparaisons indirectes ne permettent pas, non

plus, de tirer de conclusion quant à la place du LUNSUMIO (mosunetuzumab) dans la stratégie thérapeutique ;

- Les données de tolérance sont limitées en termes de durée avec un suivi médian de moins de 2 ans (18,3 mois) dans l'étude GO29781 ; de plus le profil de tolérance est notamment marqué par un nombre important d'EI de grades 3-4 (70,0 % des patients) porté principalement par des neutropénies.

Il est à noter que les résultats d'une étude de phase III comparant LUNSUMIO (mosunetuzumab) **en association avec le lénalidomide** en comparaison au rituximab en association au lénalidomide, chez des patients atteints de lymphome folliculaire après au moins une ligne de traitement systémique sont attendus pour 2026 (étude GO42909, cf. 3.6 Programme d'études) dans le cadre de son **AMM conditionnelle**.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase I/II non comparative ne permettant pas de tirer des conclusions robustes sur l'apport thérapeutique du mosunetuzumab par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicité pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de LUNSUMIO (mosunetuzumab) reste donc à définir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- l'absence de données robustes permettant de démontrer l'efficacité du LUNSUMIO (mosunetuzumab) et d'en évaluer la quantité d'effet avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM, les seules données disponibles sont issues d'une étude de phase I/Ib suivie d'une phase I/II non comparative multi cohortes (GO29781) ;
- les données disponibles des comparaisons indirectes ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit par rapport aux alternatives disponibles du fait des biais majeurs relevés lors de son analyse ;
- de l'absence de comparaison aux traitements actuellement disponibles alors que celle-ci était réalisable ;
- du profil de tolérance marqué notamment par une proportion d'événements indésirables de grade ≥ 3 de 70 %, et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients (46,7 %).

LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont :

- les traitements cités dans le paragraphe 2.2 dans l'indication considérée ;
- l'autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'était pas attendu de comparaison directe avec KY-MRIAH (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- ➔ La spécialité LUNSUMIO (mosunetuzumab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables du mosunetuzumab dans cette inscription est mal établi en raison (cf. Rubrique 4. Discussion) :
 - du niveau de preuve insuffisant (étude de phase I/Ib suivi d'une phase d'expansion de phase I/II multi cohortes) pour déterminer la quantité d'effet de LUNSUMIO (mosunetuzumab) dans l'indication de l'AMM,
 - de l'absence de comparaison robuste par rapport à la prise en charge actuelle,
 - et d'un profil de tolérance marqué, notamment par une proportion d'événements indésirables de grades ≥ 3 de 70 %, et des événements indésirables graves notés chez environ la moitié des patients (46,7 %) sur un recul limité dans le temps.
- ➔ En l'état actuel du dossier, LUNSUMIO (mosunetuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements systémique, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie engageant le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie),
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

LUNSUMIO (mosunetuzumab) 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 LUNSUMIO 1 mg et 30 mg (mosunetuzumab), solutions à diluer pour perfusion, est insuffisant, au regard des alternatives, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LUNSUMIO 1 mg et 30 mg (mosunetuzumab), solutions à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

LUNSUMIO (mosunetuzumab) est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Sans objet.