

## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Tafasitamab (Minjuvi)

**Indication** : En combinaison avec le lénalidomide dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire non spécifié, notamment s'il est naissant d'un lymphome de faible degré de malignité, chez l'adulte qui n'est pas admissible à une greffe autologue de cellules souches.

**Promoteur** : Incyte Biosciences Canada

**Recommandation finale** : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Minjuvi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de ne pas rembourser Minjuvi en combinaison avec le lénalidomide dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire non spécifié, notamment le LDGCB naissant d'un lymphome de faible degré de malignité, chez l'adulte qui n'est pas admissible à une greffe autologue de cellules souches.

## Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes cliniques examinées par l'ACMTS ne sont pas assez solides pour montrer que le traitement par Minjuvi en combinaison avec le lénalidomide procure un bénéfice aux patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire. On ignore si ce traitement entraînerait de meilleurs résultats pour les patients que les traitements actuellement proposés.
- Les patients soulignent le besoin de disposer de nouveaux traitements qui permettent de prolonger la survie et les périodes de rémission, de maîtriser les symptômes et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé tout en présentant moins d'effets secondaires que les traitements offerts à l'heure actuelle. On ignore si Minjuvi en combinaison avec le lénalidomide répond à ces besoins.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le lymphome diffus à grandes cellules B?

Le LDGCB est un cancer du système lymphatique qui apparaît lorsque l'organisme produit des lymphocytes B anormaux. Il s'agit d'un lymphome non Hodgkinien (LNH) qui évolue rapidement. Si le LDGCB ne répond pas à la chimiothérapie de première intention ou réapparaît à la suite de celle-ci, il est considéré comme étant réfractaire ou récidivant. Il a été estimé qu'au Canada, en 2021, 11 100 personnes recevraient un diagnostic de LNH et que 2 900 personnes en mourraient. Le LDGCB est le sous-type de LNH le plus fréquent, représentant de 30 % à 40 % des cas au Canada. Chez environ de 30 % à 50 % des patients au Canada, il récidive ou devient réfractaire après une chimiothérapie de première intention classique.

### Besoins non comblés en contexte de lymphome diffus à grandes cellules B

Les options thérapeutiques pour les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute (R/R) sont limitées, l'une d'entre elles étant la greffe autologue de cellules souches (GACS). Toutefois, les patients ne sont pas tous admissibles à la GACS. Le pronostic des patients atteints d'un LDGCB R/R demeure sombre, particulièrement chez ceux qui ne sont pas admissibles à la GACS. Par ailleurs, les patients ne répondent pas tous aux traitements proposés actuellement contre le LDGCB R/R, et la période de rémission est souvent de courte durée.

### Combien coûte Minjuvi?

Le traitement par Minjuvi devrait coûter entre 11 679 \$ et 31 422 \$ par patient par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (LDGCB R/R) non spécifié, notamment le LDGCB naissant d'un lymphome de faible degré de malignité, chez l'adulte qui n'est pas admissible à une greffe autologue de cellules souches (GACS).

## Justification

Un essai de phase II à un seul groupe d'intervention et mené en mode ouvert (L-MIND; N = 81) évalue l'efficacité et l'innocuité du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide chez des adultes atteints d'un LDGCB R/R ayant déjà reçu d'un à trois schémas à action générale et qui ne sont pas admissibles à la GACS. Bien que 57,5 % des patients (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 49,5 % à 68,5 %) de l'essai L-MIND montrent une réponse objective, il subsiste un degré élevé d'incertitude concernant l'ampleur du bénéfice clinique attribuable directement au tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide en raison du devis sans répartition aléatoire, non comparatif et ouvert de l'essai et de la petite taille de l'échantillon. En outre, comme cet essai ne comporte aucun groupe comparateur, on ignore le bénéfice clinique potentiel du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide par rapport à d'autres comparateurs thérapeutiques pertinents. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'est également pas évaluée dans l'essai L-MIND. Le promoteur a soumis trois comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui comparent les patients de l'essai L-MIND à ceux recevant d'autres traitements. Toutefois, étant donné les limites méthodologiques des analyses (c.-à-d. hétérogénéité, appariement reposant sur un nombre limité de variables et petite taille des échantillons), le CEEP n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité comparative du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et d'autres traitements. Les données comparatives sur les effets néfastes sont limitées. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'innocuité relative du traitement à l'étude par rapport à d'autres traitements.

Les patients soulignent le besoin de disposer de traitements qui permettent de prolonger la survie et les périodes de rémission, de maîtriser les symptômes et d'améliorer la QVLS tout en présentant moins d'effets secondaires que les traitements offerts à l'heure actuelle. Bien qu'il reconnaisse le besoin d'autres options thérapeutiques efficaces chez cette population de patients vulnérables, le CEEP n'est pas certain que le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide vienne combler ces besoins thérapeutiques importants en raison des limites associées aux données probantes examinées.

## Points de discussion

- Les options thérapeutiques sont limitées chez les patients atteints d'un LDGCB R/R qui sont inadmissibles aux traitements intensifs (GACS ou thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique [thérapie CAR-T]) ou inaptes à recevoir de tels traitements, car les taux de réponse sont faibles et les durées de la réponse sont courtes.

L'inadmissibilité aux traitements intensifs est souvent attribuable à des affections comorbides chez cette population de patients vulnérables. Les observations des groupes de cliniciens indiquent que le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide serait une option thérapeutique chez les patients qui ne peuvent avoir accès à la GACS ou à la thérapie CAR-T à cause de critères d'admissibilité stricts ou de contraintes géographiques. Le Comité partage l'avis des cliniciens experts et du groupe de défense des intérêts des patients selon lequel un besoin important est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces chez cette population de patients.

- Le CEEP délibère sur les résultats de l'essai L-MIND, un essai de phase II à un seul groupe d'intervention et mené en mode ouvert qui évalue l'efficacité et l'innocuité du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide chez des adultes atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la GACS. Les patients inadmissibles à la GACS sont âgés de plus de 70 ans, présentent une défaillance d'un organe ou des affections comorbides qui empêchent l'utilisation d'une chimiothérapie à haute dose suivie d'une GACS, ont déjà connu l'échec d'une GACS, ne répondent pas à un traitement de sauvetage, refusent la GACS ou ne peuvent recevoir une GACS en raison d'une incapacité de prélever suffisamment de cellules souches du sang périphérique. Le tafasitamab administré en combinaison avec le lénalidomide produit une activité antitumorale fondée sur le taux de réponse objective (TRO) constaté dans l'essai L-MIND. Toutefois, les résultats de cet essai reposent sur des analyses descriptives et ne comportent aucune analyse en bonne et due forme de la signification statistique; par conséquent, aucune conclusion solide ne peut être tirée concernant l'efficacité du traitement combiné à l'étude. Le Comité émet des réserves quant aux limites des essais non comparatifs et leurs biais inhérents (p. ex., biais de sélection des patients), de même qu'à leur risque de fournir des estimations peu fiables de l'efficacité compte tenu de la population favorable de patients recrutés dans l'essai L-MIND. En outre, il n'est pas certain que le TRO constaté du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide se traduirait par des bénéfices liés à la QVLS, car l'essai L-MIND n'a pas évalué cet aspect.
- Les durées médianes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) constatées dans l'essai L-MIND sont plus longues que celles attendues généralement chez les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la GACS. Toutefois, on ne sait pas si les résultats relatifs à la SG et à la SSP sont attribuables aux effets du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide, car l'essai L-MIND ne comporte qu'un seul groupe d'intervention, sans comparateur. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sur le fait que les patients de l'essai L-MIND représentent un sous-ensemble de patients plus avantageux que la population générale de patients auxquels ces résultats seraient généralisés. Les cliniciens experts soulignent que la population générale de patients atteints d'un LDGCB R/R vivant au Canada qui ne sont pas admissibles à la GACS comporte une proportion plus élevée de patients qui présentent un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ou plus, qui subissent une rechute dans les six mois suivant la fin du traitement initial (maladie réfractaire primaire et rechute précoce) et qui ont déjà subi l'échec d'une GACS ou chez qui les caractéristiques cytogénétiques sont défavorables. Toutefois, le CEEP reconnaît que certains patients présentant des facteurs associés à un risque élevé ont été recrutés dans l'essai L-MIND, malgré les critères d'admissibilités de l'essai. De plus, 10 % des patients recrutés sont atteints d'un lymphome qui s'avère ne pas être un LDGCB après la relecture pathologique centralisée; ces patients auraient une SSP et une SG plus longues, si l'on se fie à l'évolution naturelle de la maladie, et ce qui biaiserait les résultats. Le CEEP conclut

que la généralisabilité des résultats sur la SG et la SSP de l'essai L-MIND à la population générale de patients atteints d'un LDGCB R/R vivant au Canada est limitée, car une grande proportion de patients que l'on voit normalement dans la pratique canadienne n'auraient pu participer à l'essai L-MIND.

- En l'absence d'une comparaison directe entre le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et d'autres traitements offerts à l'heure actuelle au Canada, le CEEP se penche sur les CTI soumises par le promoteur. D'après les résultats de ces CTI, le tafasitamab administré en combinaison avec le lénalidomide serait associé à une amélioration des résultats cliniques par rapport au lénalidomide en monothérapie, aux traitements à action générale regroupés ou à chacun des schémas suivants : combinaison bendamustine et rituximab (BR), combinaison rituximab, gemcitabine et oxaliplatine (R-GemOx), combinaison polatuzumab védotine et BR (pola-BR) et thérapies CAR-T. Cependant, des limites méthodologiques importantes sont associées à ces CTI, dont l'hétérogénéité (p. ex., devis des essais, définitions des critères d'évaluation, méthodes de collecte des données, moments des évaluations), l'appariement reposant sur un nombre limité de variables et la petite taille des échantillons. Plus précisément, le CEEP se penche sur les différences notables concernant les critères d'admissibilité entre l'essai L-MIND et les cohortes observationnelles externes (RE-MIND et RE-MIND2) utilisées dans les comparaisons indirectes et note que certains patients des essais RE-MIND et RE-MIND2 présentent un indice fonctionnel moins bon (p. ex., indice fonctionnel ECOG supérieur à 2) ou des affections comorbides (p. ex., événements cardiovasculaires ou thromboemboliques d'importance clinique, atteinte hépatique) qui auraient pu les exclure d'une participation à l'essai L-MIND. Les effets de certains facteurs de confusion ne sont pas pris en compte dans l'appariement (p. ex., indice fonctionnel ECOG, lymphome avec double ou triple réarrangement de gènes [lymphome « double hit » ou « triple hit »], cellule d'origine). Le CEEP est donc d'avis que ces limites ont pu biaiser les résultats des CTI à l'avantage du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide. De plus, certains des comparateurs des CTI ne sont pas utilisés couramment au Canada (p. ex., lénalidomide en monothérapie, schéma BR). Étant donné l'incertitude importante des résultats des CTI, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide par rapport à d'autres traitements chez les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la GACS.
- Les observations fournies par le groupe de défense des intérêts des patients indiquent que les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la GACS veulent des traitements qui permettent de prolonger la survie et les périodes de rémission, de maîtriser les symptômes et d'améliorer la QVLS tout en présentant moins d'effets secondaires que les traitements offerts à l'heure actuelle. Étant donné l'incertitude considérable entourant les résultats sur l'efficacité clinique, l'absence de données sur la QVLS et le manque de données comparatives sur l'innocuité, le CEEP n'est pas certain que le tafasitamab administré en combinaison avec le lénalidomide comble ces besoins importants aux yeux des patients.
- Le CEEP se penche sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération, qui comprennent [REDACTED] [REDACTED]. Il se penche également sur la rétroaction des groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients fournie sur la recommandation provisoire transmise en avril 2022 et sur la rétroaction des cliniciens experts et des régimes d'assurance médicaments publics concernant les raisons du promoteur de présenter une demande de reconsidération. En raison des limites des données probantes disponibles provenant de l'essai L-MIND et des CTI, le CEEP n'est toujours pas certain que le traitement par le tafasitamab en

combinaison avec le lénalidomide vient combler les besoins thérapeutiques importants chez cette population de patients qui n'est pas admissible à la GACS et pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

## Contexte

Le LNH est un cancer du système immunitaire qui comprend plus de 60 types de cancer touchant les lymphocytes. En 2021, on a estimé que 11 100 personnes au Canada recevraient un diagnostic de LNH et que 2 900 personnes au Canada en mourraient. Le LDGCB est le sous-type de LNH le plus fréquent, représentant de 30 % à 40 % des cas au Canada. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs agressives à cellules B. Certains types de lymphomes à cellules B indolents peuvent se transformer en LDGCB (p. ex., lymphome folliculaire). Bien que le taux de guérison du LDGCB soit élevé, environ de 30 % à 50 % des patients au Canada voient leur maladie devenir R/R à la suite d'une chimiothérapie de première intention classique par le schéma rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) ou un schéma comparable.

Les options thérapeutiques des patients atteints d'un LDGCB R/R sont limitées et vont du traitement symptomatique à la GACS en passant par le traitement de sauvetage traditionnel. L'admissibilité au traitement de sauvetage dépend de l'indice fonctionnel, de l'âge et des affections comorbides, et l'admissibilité à la GACS dépend également de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage. Le pronostic des patients atteints d'un LDGCB qui subissent une rechute et ne reçoivent pas une chimiothérapie à haute dose ni une GACS est sombre. Même chez les patients qui répondent à la chimiothérapie de sauvetage et subissent une GACS, la moitié d'entre eux sont susceptibles de subir une rechute après la GACS. Il n'existe aucune approche thérapeutique de référence chez les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à des traitements intensifs. Il existe de nombreuses options chimiothérapeutiques, mais les taux de réponse sont généralement faibles et la période de rémission est courte. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le schéma pola-BR est une option dans ce contexte au Canada, s'il est remboursé.

Le tafasitamab est approuvé par Santé Canada en combinaison avec le lénalidomide dans le traitement du LDGCB R/R non spécifié, notamment le LDGCB naissant d'un lymphome de faible degré de malignité, chez l'adulte qui n'est pas admissible à une GACS. Il s'agit d'un anticorps monoclonal. Il est administré par perfusion intraveineuse et la posologie recommandée dans la monographie est de 12 mg/kg de poids corporel. À l'heure actuelle, il n'existe aucune indication approuvée par Santé Canada pour le lénalidomide administré en monothérapie dans le traitement du lymphome.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique de phase II à un seul groupe d'intervention et mené en mode ouvert chez des patients adultes atteints d'un LDGCB R/R ayant déjà reçu d'un à

trois schémas à action générale (comprenant au moins un traitement anti-CD20) et qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une GACS;

- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC);
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du LDGCB;
- les observations de deux groupes de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments en hématologie de Santé Ontario (Action Cancer Ontario; CCM de SO-ACO) et un groupe de quatre cliniciens dont les commentaires ont été synthétisés par LC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Après que la recommandation provisoire sur le tafasitamab a été émise en avril 2022, le promoteur a déposé une demande de reconsidération. Lors de la réunion d'examen de la demande de reconsidération du promoteur, le comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- les commentaires du promoteur, comprenant ceux portant sur le devis de l'essai L-MIND, la population de patients de l'essai L-MIND par rapport à celle des patients atteints d'un LDGCB R/R vivant au Canada, la pertinence clinique des critères d'évaluation de l'essai L-MIND, la méthodologie des trois CTI et le profil d'innocuité du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide en l'absence d'une évaluation de la QVLS dans l'essai L-MIND;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de l'ACMTS fournie par le groupe de défense des intérêts des patients, LC;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du LDGCB;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de l'ACMTS fournie par deux groupes de cliniciens, le CCM en hématologie de SO-ACO et LC.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, LC, a fourni des commentaires sur le tafasitamab dans le traitement du LDGCB chez l'adulte. Il a mené quatre sondages anonymes en ligne. Dans l'ensemble, 150 patients atteints d'un LDGCB ont répondu aux sondages, dont 2 (1 %) indiquent qu'ils ont déjà été traités par le tafasitamab. Les symptômes souvent mentionnés qui ont des répercussions sur la QVLS des patients au moment du diagnostic sont la fatigue ou le manque d'énergie, l'hypertrophie des nœuds lymphatiques, les sueurs nocturnes profuses, la perte de poids inexplicable, la perte d'appétit, les symptômes d'allure grippale et la toux persistante. Les problèmes mentaux ou émotionnels associés à la maladie et au traitement ont également des répercussions négatives sur la qualité de vie. La prolongation de la survie et des périodes de rémission par rapport aux traitements actuels

et la maîtrise des symptômes de la maladie sont les critères d'évaluation jugés les plus importants pour un nouveau traitement. Une meilleure QVLS et des effets secondaires moins nombreux comparativement aux traitements actuels sont également des aspects importants à prendre en considération.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Le traitement du LDGCB R/R chez les patients qui ne sont pas admissibles aux traitements intensifs (GACS et thérapie CAR-T) vise à maîtriser les symptômes tout en entraînant le moins possible d'effets toxiques pour améliorer la QVLS, à retarder la progression de la maladie et à prolonger la vie. La GACS et la thérapie CAR-T présentent des problèmes de toxicité et de faisabilité qui limitent l'application générale. Parmi les options offertes aux patients qui ne sont pas admissibles aux traitements intensifs ou qui subissent une rechute après ces traitements, il n'existe aucun traitement de référence et aucun traitement à visée curative (c.-à-d. que les traitements sont à visée palliative). Les options thérapeutiques les plus utilisées actuellement montrent des réponses de courte durée.

Le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide serait une option de deuxième intention en cas de récurrence chez les patients inadmissibles au traitement intensif. Cette combinaison pourrait également être utilisée en contexte de troisième intention ou plus chez les patients qui subissent une rechute après la GACS.

Les patients les plus susceptibles de tirer profit du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide sont ceux qui subissent une rechute du LDGCB, y compris ceux présentant un lymphome indolent sous-jacent. Le traitement combiné à l'étude pourrait être envisagé chez les patients qui ne sont pas admissibles à la GACS ou à la thérapie CAR-T, ou qui refusent l'un ou l'autre de ces traitements. Il est impossible de savoir quels sont les patients les plus susceptibles de répondre au traitement avant qu'il ne soit administré, car il n'existe aucune donnée sur les caractéristiques optimales des patients ou de la tumeur pour ce traitement par rapport à d'autres options. Les patients atteints d'un LDGCB réfractaire primaire seraient les moins aptes à recevoir le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et ceux qui ne peuvent se déplacer pour recevoir de fréquentes perfusions intraveineuses ne seraient pas aptes à recevoir ce traitement.

Les examens de référence pour l'évaluation de la réponse au traitement seraient la tomodensitométrie ou la tomographie par émission de positons tous les trois ou quatre mois (ou plus tôt si l'état clinique du patient évolue), de même qu'un examen clinique et des analyses de sang prélevé avant chaque traitement. Une réponse d'importance clinique au traitement comprendrait l'amélioration de la survie, de même que de la durée de la réponse, qui serait généralement en corrélation avec une diminution du fardeau des symptômes. Une réponse d'importance correspondrait à une réponse complète (RC), à une réponse partielle (RP) ou à une stabilisation de la maladie avec un profil de toxicité tolérable.

Toute progression de la maladie devrait être une indication de cesser le traitement, et les infections récurrentes, l'infection grave attribuable à une déplétion en cellules B et l'hypogammaglobulinémie peuvent également être des motifs de cesser le traitement.

## Groupe de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des observations sur le tafasitamab dans le traitement du LDGCB R/R chez l'adulte : le CCM en hématologie de SO-ACO et un groupe de quatre cliniciens dont les commentaires ont été synthétisés par LC. Les groupes de cliniciens sont d'avis que le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide serait recommandé chez les patients atteints d'un LDGCB qui ne répond pas au traitement de première intention ou qui récidive à la suite de ce traitement. Les avis diffèrent quant aux types de patients qui seraient inaptes à recevoir le tafasitamab. Les cliniciens du CCM de SO-ACO indiquent que les patients atteints d'un LDGCB qui connaissent une progression de la maladie au cours d'une thérapie CAR-T seraient les moins aptes à recevoir ce traitement, tandis que ceux du groupe coordonné par LC soutiennent qu'aucun paramètre précis ne permet de juger du fait qu'un patient est inapte à recevoir ce traitement.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du tafasitamab :

- Les critères d'admissibilité de l'essai L-MIND excluent les patients atteints d'un LDGCB réfractaire primaire, et un changement apporté au protocole a modifié la définition de la maladie réfractaire primaire. Les patients ayant des antécédents de LDGCB à double ou à triple réarrangement de gènes, une atteinte du système nerveux central et d'autres types histologiques de lymphomes (p. ex., lymphome médiastinal primitif à cellules B ou lymphome de Burkitt) sont également exclus de cet essai.
- Dans l'essai L-MIND, le chercheur peut déterminer si le patient devrait ou non poursuivre le traitement par le tafasitamab en présence d'une progression de la maladie. De plus, si l'administration des deux médicaments doit être interrompue pendant plus de 28 jours au cours de l'essai pour cause d'effets toxiques persistants, le traitement est alors abandonné.
- Les patients ayant déjà reçu plus de trois traitements, mais qui autrement répondent aux critères de l'essai, auraient la possibilité limitée dans le temps de recevoir le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide au moment où le remboursement public serait accordé et le traitement remboursé.
- Si le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide est remboursé, il se peut qu'un ordre d'administration doive être établi en tenant compte du schéma pola-BR et de la thérapie CAR-T.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Données probantes cliniques

La revue porte sur un essai clinique de phase II multicentrique, à un seul groupe d'intervention et mené en mode ouvert (L-MIND, N = 81) sur le tafasitamab administré en combinaison

avec le lénalidomide chez des adultes atteints d'un LDGCB R/R ayant déjà reçu d'un à trois schémas à action générale (comprenant au moins un traitement anti-CD20) et qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une GACS. Cet essai vise principalement à déterminer l'activité du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide sur le plan du TRO (RC et RP) chez les adultes atteints d'un LDGCB R/R. Les patients reçoivent le tafasitamab par voie intraveineuse (12 mg/kg) et le lénalidomide par voie orale (25 mg par jour) pendant 12 cycles de 28 jours, suivis du tafasitamab en monothérapie jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie chez les patients ayant obtenu au moins une stabilisation de la maladie. Le critère d'évaluation principal est le TRO évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). Parmi les autres critères d'évaluation de l'efficacité, on compte le TRO évalué par le chercheur, la SG, la SSP, le délai de progression, la survie sans évènement (SSE), le taux de réponse complète (TRC), la durée de la réponse, le délai de réponse et le délai avant le traitement suivant. Les critères d'évaluation des effets néfastes sont également examinés, mais pas ceux relatifs à la QVLS.

Dans l'essai L-MIND, l'âge moyen des patients est de 69,3 ans. La plupart des patients sont blancs (88,9 %), présentent une maladie de stade Ann Arbor III ou IV (75,3 %) et n'ont jamais subi une GACS (88,9 %). Dans l'ensemble, 54,3 % des patients sont des hommes, 55,6 % ont un indice fonctionnel ECOG de 1, 50,6 % ont un score IPI (International Prognostic Index) de 3 à 5 et 46,9 % présentent une maladie dont l'origine cellulaire est les cellules B du centre germinatif déterminée par immunohistochimie. Le temps moyen écoulé depuis le premier diagnostic de LDGCB est de 39,6 mois (écart-type [ÉT] = 34,8). Tous les patients (100 %) ont déjà été traités par au moins un anticancéreux; 50,6 % des patients ont déjà reçu au moins deux traitements et 44,4 % des patients présentent un LDGCB réfractaire au traitement antérieur le plus récent. Les raisons les plus fréquentes d'inadmissibilité à la GACS sont l'âge (46,3 %) et l'état chimioréfractaire (22,5 %).

### **Efficacité**

Trois analyses reposant sur trois dates limites de collecte des données ont été réalisées. La date limite de collecte des données pour l'analyse principale est le 30 novembre 2018. Deux analyses intermédiaires supplémentaires, qui n'ont pas été prédéfinies dans le protocole de l'essai, ont été réalisées en utilisant les données obtenues aux dates limites de collecte des données du 30 novembre 2019 et du 30 octobre 2020. Une analyse finale est prévue à partir des données recueillies à la fin de l'essai, soit à la date limite de collecte de données finale (prévue en novembre 2022).

#### ***Survie globale***

Au moment de l'analyse principale, la SG médiane n'est pas atteinte (IC à 95 % de 18,3 à non atteinte), la durée médiane du suivi étant de 19,6 mois (IC à 95 % de 15,3 à 21,9). Au moment de l'analyse la plus récente, la SG médiane est de 33,5 mois (IC à 95 % de 18,3 à non atteinte), la durée médiane du suivi étant de 42,7 mois (IC à 95 % de 38,0 à 47,2).

#### ***Survie sans progression***

Au moment de l'analyse principale, la SSP médiane évaluée par le CEI est de 11,6 mois (IC à 95 % de 5,7 à non atteinte), la durée médiane du suivi étant de 17,6 mois (IC à 95 % de 14,1 à 21,2). Au moment de l'analyse la plus récente, la SSP médiane évaluée par le CEI est de 11,6 mois (IC à 95 % de 6,3 à 45,7), la durée médiane du suivi étant de 33,9 mois [REDACTED].

***Délai de progression***

Au moment de l'analyse principale, le délai de progression médian est de 16,2 mois (IC à 95 % de 7,4 à non atteinte). Les analyses intermédiaires subséquentes ne font état d'aucun résultat sur le délai de progression.

***Survie sans évènement***

Au moment de l'analyse principale, la SSE médiane est de 8,7 mois (IC à 95 % de 5,3 à 21,0), la durée médiane du suivi étant de 19,7 mois (IC à 95 % de 14,3 à 22,0). Les analyses intermédiaires subséquentes ne font état d'aucun résultat sur la SSE.

***Taux de réponse objective***

Le TRO évalué par le CEI est le critère d'évaluation principal de l'essai L-MIND et s'établit à 60,0 % (IC à 95 % de 48,4 à 70,8) au moment de l'analyse principale. La meilleure réponse objective est la RC chez 34 des 80 patients (42,5 %) et la RP chez 14 des 80 patients (17,5 %). Au moment de l'analyse intermédiaire la plus récente, le TRO évalué par le CEI est de 57,5 % (IC à 95 % de 45,9 à 68,5), 32 patients (40,0 %) ayant obtenu une RC et 14 patients (17,5 %) une RP.

***Durée de la réponse***

Au moment de l'analyse principale, la durée médiane de la réponse évaluée par le CEI est de 21,7 mois (IC à 95 % de 21,7 à non atteinte). La durée médiane de la réponse évaluée par le CEI chez les patients ayant obtenu une RP est de 4,4 mois (IC à 95 % de 2,0 à 9,1) comparativement à non atteinte (IC à 95 % de 21,7 à non atteinte) chez les patients ayant obtenu une RC. Au moment de l'analyse intermédiaire la plus récente, la durée médiane de la réponse évaluée par le CEI est de 43,9 mois (IC à 95 % de 26,1 à non atteinte). La durée médiane de la réponse évaluée par le CEI chez les patients ayant obtenu une RP est de 5,6 mois (IC à 95 % de 2,2 à non atteinte) comparativement à non atteinte (IC à 95 % de 43,9 à non atteinte) chez les patients ayant obtenu une RC.

***Délai de réponse***

Au moment de l'analyse principale, le délai de réponse médian (RC ou RP) reposant sur l'évaluation du CEI est de 2,0 mois (étendue de 1,7 à 16,8 mois). Au moment de la deuxième analyse, le délai de réponse médian reposant sur l'évaluation du CEI est de 2,0 mois (étendue de 1,7 à 16,8). L'analyse intermédiaire la plus récente ne fait état d'aucun résultat sur le délai de réponse.

***Délai avant le traitement suivant***

Au moment de l'analyse principale, le délai médian avant le traitement suivant est de 15,4 mois (IC à 95 % de 7,6 à non atteinte) et au moment de la deuxième analyse, il est de [REDACTED]. L'analyse intermédiaire la plus récente ne fait état d'aucun résultat sur le délai avant le traitement suivant.

***Qualité de vie liée à la santé***

La QVLS n'est pas évaluée dans l'essai L-MIND.

***Effets néfastes (innocuité)***

Les données sur les effets néfastes provenant de la cohorte d'analyse de l'innocuité de l'essai L-MIND (N = 81) au moment de l'analyse la plus récente (date limite de collecte des données du 30 octobre 2020) sont résumées ci-après. Au moment de l'analyse principale

et au moment de l'analyse la plus récente, la durée médiane de l'exposition au traitement à l'étude (tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide) est de 9,2 mois.

### **Évènements indésirables**

Tous les patients (n = 81) de l'essai L-MIND ont connu au moins un évènement indésirable (EI) apparu au traitement. Les EI survenus le plus souvent sont la neutropénie (n = 41; 50,6 %), l'anémie (n = 37; 37,0 %), la diarrhée (n = 29; 35,8 %), la thrombocytopénie (n = 25; 30,9 %) et la toux (n = 22; 27,2 %).

### **Évènements indésirables graves**

Dans l'ensemble, 53,1 % des patients de l'essai L-MIND ont connu au moins un évènement indésirable grave (EIG). Les EIG survenus le plus souvent sont la pneumonie (n = 7; 8,6 %), la neutropénie fébrile (n = 5; 6,2 %) et l'embolie pulmonaire (n = 3; 3,7 %). La bronchite, l'infection des voies respiratoires inférieures, la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque congestive sont d'autres EIG survenus chez plus d'un patient (n = 2; 2,5 % chacun).

### **Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables**

En tout, 20 patients (24,7 %) ont abandonné le traitement par l'un des médicaments à l'étude, ou les deux, pour cause d'EI : [REDACTED] et 10 patients (12,3 %) ont abandonné le traitement par les deux médicaments à l'étude. Le seul EI ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude chez plus d'un patient est la neutropénie (n = 3; 3,7 %).

### **Mortalité.**

Au total, 42 patients (51,9 %) de l'essai L-MIND étaient décédés à la date limite de collecte des données du 30 octobre 2020. [REDACTED]

### **Effets néfastes notables**

Dans l'ensemble, [REDACTED] des patients de l'essai L-MIND ont connu une infection. Les types d'infections les plus fréquents sont les infections urinaires (17 %) et les infections des voies respiratoires, tous grades confondus, dont la pneumonie et la bronchite (53,1 %).

Concernant la myélosuppression, 50,6 % (n = 41) des patients ont connu une neutropénie, 37,0 % (n = 30) une anémie, 30,9 % (n = 25) une thrombocytopénie, 14,8 % (n = 12) une leucopénie, 12,3 % (n = 10) une neutropénie fébrile et 7,4 % (n = 6) une lymphopénie.

Un patient (1,2 %) a connu une aggravation de la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Une réactivation du virus de l'hépatite B est survenue chez [REDACTED]. Cinq patients (6,2 %) ont manifesté une réaction à la perfusion. Aucun patient n'a présenté un syndrome de lyse tumorale ou un syndrome de libération de cytokines de grade 3 ou plus; les cas de syndrome de lyse tumorale ou de syndrome de libération de cytokines tous grades confondus ne sont pas signalés.

## **Comparaisons indirectes**

### **Description des études**

Trois CTI soumises par le promoteur font partie du présent examen : deux études observationnelles rétrospectives (RE-MIND et RE-MIND2) utilisées comme cohortes externes pour la comparaison indirecte avec les patients de l'essai L-MIND, en utilisant la méthode d'appariement 1:1 du plus proche voisin selon les scores de propension estimés, et une

CTI qui utilise des comparaisons indirectes deux à deux ajustées (CIA) sans comparateur commun. Ces CTI sont utilisées pour établir les modèles pharmacoeconomiques.

L'étude RE-MIND vise à caractériser l'efficacité du lénalidomide administré en monothérapie dans le traitement du LDGCB R/R chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une GACS en comparant les critères d'évaluation de l'efficacité observés dans une cohorte appariée à ceux observés avec le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide de l'essai L-MIND. Le critère d'évaluation principal est le TRO. La SG, le TRC, la durée de la réponse, la SSP, le délai avant le traitement suivant et la SSE sont d'autres critères évalués. Les données de l'essai L-MIND utilisées dans l'étude RE-MIND sont celles obtenues à la date limite de collecte des données du 30 novembre 2018 (analyse principale).

L'étude RE-MIND2 vise à caractériser l'efficacité des traitements administrés par voie générale dans le traitement du LDGCB R/R (en deuxième, troisième et quatrième intention) en créant un groupe témoin synthétique du monde réel pour la comparaison avec l'essai L-MIND. Les traitements à action générale admissibles pour la comparaison sont les schémas administrés en soins cliniques courants selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network et de l'European Society for Medical Oncology chez les patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la GACS. Cette étude comprend les cohortes de traitement suivantes : traitements à action générale regroupés, schéma BR, schéma R-GemOx, thérapie CAR-T et schéma pola-BR. Le critère d'évaluation principal est la SG. Les autres critères évalués sont le TRO, le TRC, la durée de la réponse, la SSP, [REDACTED]. Les données de l'essai L-MIND utilisées dans l'étude RE-MIND2 sont celles obtenues [REDACTED]. L'analyse principale prédéterminée est réalisée pour les traitements à action générale regroupés, le schéma BR et le schéma R-GemOx. [REDACTED]

Des CIA sans comparateur commun entre le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide (données tirées de l'essai L-MIND) et des traitements comparateurs (données provenant d'essais prospectifs) ont été réalisées. Au total, cinq essais prospectifs fournissant des données sur le lénalidomide en monothérapie, le schéma pola-BR, le schéma BR et le schéma R-GemOx ont été choisis pour les CIA avec le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide. Les critères d'évaluation utilisés sont la SG, la SSP, la durée de la réponse, le TRO et le TRC. Les données utilisées de l'essai L-MIND proviennent de l'analyse effectuée à la date limite de collecte des données du 30 octobre 2020.

### Efficacité

Dans l'étude RE-MIND, le TRO est de 67,1 % (IC à 95 % de 55,4 à 77,5) pour la cohorte du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide comparativement à 34,2 % (IC à 95 % de 23,7 à 46,0) pour celle du lénalidomide en monothérapie (rapport de cotes = 3,885; IC à 95 % de 1,900 à 8,142;  $P < 0,000 1$ ). La SG médiane n'est pas atteinte (IC à 95 % de 15,5 à non atteinte) dans la cohorte du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et est de 9,4 mois (IC à 95 % de 5,1 à 20,0) dans celle du lénalidomide en monothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,499; IC à 95 % de 0,317 à 0,785;  $P = 0,002 6$ ). La SSP médiane est de 12,1 mois (IC à 95 % de 5,9 à non atteinte) dans la cohorte du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et de 4,0 mois (IC à 95 % de 3,1 à 7,4) dans celle du lénalidomide en monothérapie (RRI = 0,463; IC à 95 % de 0,307 à 0,698;  $P = 0,000 2$ ). La durée médiane de la réponse est de 20,5 mois (IC à 95 % de 12,3 à non atteinte) dans la cohorte

du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et de 6,6 mois (IC à 95 % de 4,1 à 17,2) dans celle du lénalidomide en monothérapie [REDACTED].

Dans l'étude RE-MIND2, les patients de la cohorte du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide montrent une amélioration de la SG comparativement aux cohortes des traitements à action générale regroupés (RRI = 0,553; IC à 95 % de 0,358 à 0,855; P = 0,007 6), du schéma BR (RRI = 0,418; IC à 95 % de 0,272 à 0,644; P < 0,000 1) et du schéma R-GemOx (RRI = 0,467; IC à 95 % de 0,305 à 0,714; p = 0,000 4). On constate également une amélioration de la SSP dans la cohorte du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide par rapport à celles des traitements à action générale regroupés (RRI = 0,424; IC à 95 % de 0,278 à 0,647; P < 0,000 1), du schéma BR (RRI = 0,527; IC à 95 % de 0,344 à 0,809; P = 0,003 3) et du schéma R-GemOx (RRI = 0,433; IC à 95 % de 0,288 à 0,653; P < 0,000 1). Le TRO est plus élevé dans la cohorte du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide que dans celles des traitements à action générale regroupés ([REDACTED] P = 0,032 3) et du schéma R-GemOx ([REDACTED] P = 0,007 6), mais on ne constate aucune différence entre la cohorte du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et celle du schéma BR ([REDACTED] P = 0,181 0).

Dans les CIA, [REDACTED]. En ce qui concerne les comparaisons entre le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et le schéma pola-BR, on ne constate aucune différence pour ce qui est de la SG, de la SSP évaluée par le CEI, du TRO et du TRC. Dans l'ensemble, les résultats de certaines des comparaisons avec le schéma BR avantagent le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide, tandis que les autres ne montrent aucune différence. Enfin, les résultats relatifs à la CIA entre le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et le schéma R-GemOx ne montrent aucune différence pour tous les critères évalués.

### Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude RE-MIND2, 8 patients (14,5 %, 14,5 % et 15,1 % dans les cohortes d'analyse pour la comparaison aux traitements à action générale regroupés, au schéma BR et au schéma R-GemOx, respectivement) ont abandonné le traitement pour cause d'EI dans la cohorte du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide. Des EI ayant entraîné l'abandon du traitement sont survenus chez 5 patients (6,8 %) de la cohorte des traitements à action générale regroupés, 2 patients (2,8 %) de celle du schéma BR et 4 patients (5,4 %) de celle du schéma R-GemOx. On ne mentionne pas les types d'EI ayant entraîné l'abandon du traitement. La durée médiane de l'exposition est plus longue dans la cohorte du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide (environ 10 mois) que dans celles des traitements à action générale regroupés (2,4 mois), du schéma BR (3,2 mois) et du schéma R-GemOx (2,9 mois). Aucun résultat sur les effets néfastes n'est mentionné dans l'étude RE-MIND ni dans les CIA.

### Évaluation critique

De multiples mesures ont été mises en œuvre dans les études RE-MIND et RE-MIND2 pour limiter les biais; toutefois, les méthodes utilisées n'ont pas pu tenir compte des sources importantes d'hétérogénéité entre la cohorte de l'essai L-MIND et les cohortes observationnelles. Bien que les critères d'admissibilité aux études RE-MIND et RE-MIND2 reposent sur les critères d'admissibilité utilisés dans l'essai L-MIND, on note des différences liées au fait que ces études sont rétrospectives. La comparaison de données probantes provenant d'un essai interventionnel prospectif à celles provenant d'études observationnelles

rétrospectives qui utilisent des données probantes du monde réel pourrait poser problème, car un certain nombre de différences notables ont été relevées concernant la collecte des données, les critères d'évaluation et les évaluations (p. ex., la fréquence d'évaluation de la tumeur, les modalités d'imagerie et les critères utilisés pour évaluer la réponse). Plus important encore, il y a les effets des facteurs de confusion non mesurés résiduels possibles qui ne sont pas pris en compte dans l'appariement. Dans leurs analyses principales, les études RE-MIND et RE-MIND2 utilisent neuf covariables pour l'appariement (âge, stade Ann Arbor, caractère réfractaire à la dernière intention de traitement, nombre de traitements antérieurs, antécédents de maladie réfractaire primaire, GACS antérieure, neutropénie, anémie et élévation du taux de lactate-déshydrogénase). D'autres facteurs de confusion connus ne sont pas pris en compte dans l'appariement (p. ex., indice fonctionnel ECOG, score IPI, cellule d'origine, affections comorbides). En raison de ces limites, le risque de biais des résultats des études RE-MIND et RE-MIND2 est important.

La validité externe des études RE-MIND et RE-MIND2 présente des limites. Selon les cliniciens experts, le lénalidomide en monothérapie n'est pas utilisé au Canada comme traitement contre le LDGCB R/R. L'étude RE-MIND2 comprend des comparateurs pertinents, mais les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent également que les schémas R-GemOx et BR ne sont pas utilisés couramment dans le traitement du LDGCB R/R au Canada. Le schéma pola-BR serait le comparateur le plus approprié, bien qu'il ne soit pas encore remboursé. Les cliniciens ajoutent que la pertinence de la thérapie CAR-T comme comparateur au traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide chez les patients qui ne sont pas admissibles à la GACS est discutable. Ils considèrent que la thérapie CAR-T est un traitement intensif et qu'elle se compare donc davantage à la GACS. Ils indiquent également qu'ils n'envisageraient pas l'utilisation du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide chez les patients qui sont admissibles à la thérapie CAR-T. On se demande également si la cohorte des traitements à action générale regroupés reflète adéquatement la pratique courante et les traitements utilisés actuellement au Canada.

Bien que les méthodes utilisées pour réaliser les CIA sans comparateur commun respectent les principes directeurs, ces analyses montrent des limites qui ont des incidences sur la validité interne et externe. Plus important encore, les modificateurs de l'effet et les facteurs pronostiques connus relevés par les auteurs n'ont pas tous fait l'objet d'un ajustement dans les analyses en raison de la disponibilité des données. La qualité de la plupart des études menées sur les comparateurs est faible. En outre, plusieurs sources d'hétérogénéité soulevées (p. ex., devis de l'essai, critères d'admissibilité, définitions des critères d'évaluation, moments des évaluations de la tumeur) n'ont pas pu être prises en compte dans les analyses effectuées. Compte tenu de ces problèmes, la préoccupation du risque de biais des résultats des CIA est importante. Comme il a été décrit précédemment, on constate également des limites quant à la validité externe de certains des comparateurs (lénalidomide en monothérapie, schéma BR et schéma R-GemOx). De plus, les résultats ne seraient généralisables qu'aux patients ressemblant à ceux des études menées sur les comparateurs, ce qui ne représenterait pas les patients que l'on voit habituellement dans la pratique clinique au Canada.

## Données probantes économiques

Tableau 1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients atteints d'un LDGCB R/R qui ne sont pas admissibles à la greffe autologue de cellules souches
Traitement	Le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide
Schéma posologique	Le tafasitamab est administré par perfusion intraveineuse à raison de 12 mg/kg les jours 1, 4, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, les jours 1, 8, 15 et 22 du deuxième et du troisième cycle et les jours 1 et 15 du quatrième cycle et des cycles suivants. Les patients s'administrent le lénalidomide par voie orale à la posologie de départ de 25 mg une fois par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours pendant 12 cycles. La dose de lénalidomide peut être ajustée conformément à la monographie du produit. Ces traitements doivent se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.
Prix indiqué	1 167,86 \$ le flacon à usage unique de 200 mg de tafasitamab
Cout du traitement	Au prix indiqué, le tafasitamab coûte 29 196 \$ pour le premier cycle, 23 357 \$ pour le deuxième et le troisième cycle et 11 679 \$ pour le quatrième cycle et les suivants. Le lénalidomide coûte 2 078 \$ par cycle de 28 jours jusqu'à 12 cycles.
Comparateurs	Scénario de référence : schémas R-GemOx, R-GDP et GDP Analyse du scénario : schéma pola-BR, thérapie CAR-T (tisa-cel et axi-cel), traitements comparateurs regroupés (comprenant une pondération de tous les comparateurs)
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	20 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les intrants cliniques proviennent de l'essai L-MIND à un seul groupe d'intervention, de l'étude RE-MIND2 et d'une CIA soumise par le promoteur.</li> <li>Les valeurs d'utilité proviennent de l'examen du NICE au sujet du tisa-cel.</li> </ul>
Résultats présentés	RCED = 199 353 \$ l'AVAQ comparativement au schéma GDP (cout différentiel = 503 073 \$; gain d'AVAQ différentiel = 2,52). Analyse de scénario : le RCED est de 162 718 \$ l'AVAQ comparativement au schéma pola-BR.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les effets cliniques du traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide reposent sur un essai clinique de phase II à un seul groupe d'intervention mené en mode ouvert chez 80 patients, dont environ 10 % sont atteints d'un lymphome qui s'avère ne pas être un LDGCB après la relecture pathologique centralisée. Les données ont été analysées de façon descriptive et aucune vérification d'hypothèses n'a été effectuée. Par conséquent, les données cliniques pour le schéma administré chez la population à l'étude sont associées à une incertitude.</li> <li>L'efficacité clinique comparative du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et des traitements pertinents contre le LDGCB R/R est inconnue en raison des limites importantes des données probantes utilisées pour établir les comparaisons – l'appariement des données de l'essai L-MIND à une cohorte observationnelle (RE-MIND2) et à de multiples CIA, dont chacune est associée à plusieurs limites méthodologiques importantes.</li> </ul>

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le principal comparateur (schéma pola-BR) ne fait pas partie de l'analyse du scénario de référence du promoteur. L'incorporation d'autres comparateurs dans le modèle (schéma pola-BR, thérapie CAR-T) n'est pas appropriée en raison des différences dans le nombre de patients appariés et des répercussions sur l'efficacité qui n'ont pas été abordées.</li> <li>La structure du modèle à survie partitionnée du promoteur (reposant sur la survie sans progression et la survie globale) n'est pas appropriée, car les données cliniques disponibles concernant le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide, pour lequel un avis de conformité avec conditions a été émis, reposent sur les taux de réponse. Dans la monographie du produit, Santé Canada déclare qu'« aucune amélioration de la survie sans progression ou de la survie globale n'a été établie ».</li> <li>Des hypothèses importantes concernant l'utilisation des ressources sous-estiment les coûts relatifs associés au tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide, et dans le cas des coûts des traitements subséquents, n'incorporent pas d'hypothèses différentes concernant l'efficacité.</li> </ul>
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<p>Il a été impossible pour l'ACMTS de pallier plusieurs limites importantes de l'évaluation économique du promoteur tenant à la structure du modèle et aux données cliniques.</p> <p>Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer le scénario de référence.</p> <p>L'ACMTS a corrigé les erreurs du modèle du promoteur, ce qui a fait passer le RCED à 228 224 \$ l'AVAQ comparativement au schéma GDP. L'ACMTS a mené des analyses exploratoires qui évaluent d'autres hypothèses concernant l'efficacité; selon ces analyses, le RCED irait de 225 000 \$ à 490 000 \$ l'AVAQ gagnée pour le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide par rapport aux comparateurs pertinents, si l'on considère que le traitement procure un bénéfice supplémentaire par rapport aux comparateurs. Si cette hypothèse ne tient pas, le traitement par le tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide est dominé (c.-à-d. plus coûteux et associé à un nombre d'AVAQ égal ou moindre).</p>

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; axi-cel = axicabtagène ciloleucel; CAR-T = lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique; CIA = comparaison indirecte ajustée deux à deux; GDP = gemcitabine en combinaison avec la dexaméthasone et le cisplatine; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; pola-BR = polatuzumab védotine en combinaison avec la bendamustine et le rituximab; R-GDP = rituximab en combinaison avec la gemcitabine, la dexaméthasone et le cisplatine; R-GemOx = rituximab en combinaison avec la gemcitabine et l'oxaliplatine; R/R = en rechute ou réfractaire; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; tisa-cel = tisagenlecleucel

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : manque de transparence du modèle, mise à jour disponible de l'incidence du LNH, sous-estimation des proportions de patients atteints d'un LDGCB ayant reçu un traitement de première intention, modélisation inappropriée des traitements subséquents, remplacement peu probable des thérapies CAR-T, surestimation possible de la pénétration du marché du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide, incertitude quant à la durée relative du traitement et incertitude quant aux coûts relatifs d'administration.

La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend la mise à jour des coûts des comparateurs, la mise à jour du nombre de nouveaux cas de LNH pour l'année de référence, l'augmentation de la proportion de patients atteints d'un LNH qui présentent un LDGCB, l'augmentation de la proportion de patients atteints d'un LDGCB qui reçoivent un traitement de première intention, le retrait des thérapies CAR-T comme comparateur direct et la diminution de la pénétration du marché du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide et du remplacement du schéma pola-BR. À la suite de ces modifications, les nouvelles analyses de l'ACMTS indiquent que le remboursement du tafasitamab en combinaison avec le lénalidomide dans le traitement du LDGCB R/R chez l'adulte qui n'est pas admissible à la GACS serait associé à une augmentation budgétaire de 14 411 397 \$ la première année, de 43 026 427 \$ la deuxième année et de 75 935 998 \$ la troisième année pour un coût différentiel total sur trois ans de 133 373 822 \$. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier les incertitudes entourant les traitements subséquents, la durée relative du traitement et les coûts relatifs d'administration.

## Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion (premier examen) :** Le 13 avril 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 13 septembre 2022

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.