



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

MINJUVI (tafasitamab)

En association au lénadomide
dans le lymphome diffus à
grandes cellules B en rechute ou
réfractaire

Validé par la CEESP le 12 avril 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.2. Conclusion de la commission	4
1.3. Données complémentaires	5
1.4. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
2. Complément A. Contexte de la demande	7
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	24
4.1. Choix structurant	24
4.2. Modélisation	25
4.2.1. Population simulée	25
4.2.2. Estimation des courbes de survies	27
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	56
4.4. Mesure et valorisation des coûts	59
4.5. Validation	67
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	70
4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence	70
4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	73
Table des annexes	82
Table des illustrations et des tableaux	90
Références bibliographiques	94
Abréviations et acronymes	95

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

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – avril 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Incyte Bioscience France, soutient une demande de première inscription de MINJUVI (tafasitamab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne MINJUVI en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 26/08/2021 en procédure centralisée.

L'évaluation économique est restreinte par rapport à la demande de remboursement et à l'indication de l'AMM, et concerne uniquement l'indication revendiquant une ASMR III : « en association au lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ».

L'industriel estime la population cible à 1 525 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale d'autorisation d'accès précoce (AAC) post-AMM octroyée le 27 janvier 2022 est de [REDACTED] € TTC par flacon de 200 mg.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH (en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités) à partir de la 2^e ligne ;
- un RDCR de 202 815 €/QALY versus R-GemOx au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 200 mg, retenu dans la modélisation –**invalidé par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de MINJUVI (tafasitamab) concernant l'indication évaluée est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation. L'indication revendiquant une ASMR III représenterait environ 55% du chiffre d'affaires selon l'industriel.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le LDGCB, le lymphome folliculaire et de la zone marginale, le lymphome non hodgkinien et la leucémie lymphoïde chronique.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

La contribution de l'association France Lymphome Espoir (FLE) a été transmise à la HAS dans le cadre de l'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce de MINJUVI. Cette contribution se fonde sur 1/ les résultats d'une enquête de la Lymphoma Coalition sur l'expérience des patients LDGCB en rechute ou

réfractaire 2/ un questionnaire en ligne adressé aux adhérents de l'association (42 patients (et proches) atteint d'un LDGCB en rechute ou réfractaire, n'ayant pas eu accès à une autogreffe de cellules souche, y ont répondu. De plus, FLE a écrit à tous les hématologues afin qu'ils invitent leurs patients traités par MINJUVI dans le cadre de l'essai clinique L-MIND ou d'une ATUn à répondre au questionnaire (2 réponses utilisables). Enfin, deux investigateurs de l'essai clinique L-MIND ont été interrogés.

Cette contribution met en avant la nécessité d'une part d'accéder à un traitement efficace en 2^e ou 3^e ligne pour les patients qui ne sont ni éligibles à une autogreffe ni aux car-T ou bien en rechute après ces traitements et d'autre part, une meilleure tolérance que les traitements actuels (chimiothérapie, autogreffe, car-T). Dans cette perspective, selon cette contribution FLE, MINJUVI semblerait répondre aux besoins et attentes des patients sur le plan de l'efficacité et des effets secondaires : « au CHU de Clermont-Ferrand, l'un des deux centres de l'essai clinique L-MIND, 3 patients sur 4 étaient encore en réponse complète respectivement 4 et 5 ans après le début du traitement » et « MINJUVI présente peu d'effets indésirables, en particulier si on le compare aux chimiothérapies ou aux traitements par cellules CAR-T ». Cependant la synthèse souligne que bien que le traitement soit facile à administrer (une fréquence d'injection tous les 15 jours) l'absence de perspective d'arrêt de traitement y compris pour les patients en rémission complète prolongée est une contrainte importante et souligne la nécessité de financer une étude d'impact sur l'arrêt du traitement pour ces patients, en particulier en raison du risque d'abandon de traitement.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse de l'efficience est d'évaluer l'efficience du tafasitamab en association au lénalidomide dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée, à savoir chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités à partir de la 2^e ligne, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante.

L'indication évaluée est restreinte par rapport à celle de l'AMM, et représenterait environ 50% des patients.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de tafasitamab + lénalidomide soulève 1 réserve majeure portant sur la méthode des comparaisons indirectes permettant d'estimer les effets relatifs entre les différents traitements inclus dans l'analyse de référence (cf. tableau de synthèse des réserves).

Le manque de qualité du dossier, n'ayant pas pu être amélioré suite à l'échange technique, est souligné.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Les analyses coût-utilité et coût-efficacité, données respectivement sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou les années de vie gagnées, sont invalidées par la réserve majeure en raison du manque de documentation de la méthode utilisée pour estimer les données d'efficacité relatives, ne permettant de juger de sa recevabilité.

1.2. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'efficience du tafasitamab + lénalidomide n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant les résultats de l'évaluation économique ;
- la méthode utilisée pour intégrer les données d'efficacité comparative n'est pas suffisamment documentée et ne permet pas de juger de sa recevabilité ;
- au-delà de cette réserve méthodologique majeure, il demeure une incertitude sur les données d'efficacité simulées sur le long terme et sur la qualité de vie :

- les données d'efficacité de tafasitamab + lénalidomide sont issues d'un essai mono-bras et celles des traitements comparés d'une étude observationnelle, , et extrapolées sur le long terme sans discussion de la plausibilité clinique ;
- aucune donnée de qualité de vie n'a été colligée dans l'essai clinique.

1.3. Données complémentaires

Des données d'efficacité comparatives, de tolérance et des données de qualité de vie de tafasitamab + lénalidomide sont attendues.

1.4. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population simulée Transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication non assurée notamment au regard de la non-comparabilité du score ECOG et du score IPI.	-		
Modélisation			
Comparaison indirecte ne permettant pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de manière robuste afin d'évaluer l'efficience du produit évalué : <ul style="list-style-type: none"> – Non prise en compte de certaines covariables d'intérêts (score IPI et ECOG) dans l'appariement par score de propension. – Documentation de la méthode proposée pour lier les traitements (appelée approche « multi-traitement » par l'industriel) et estimer les HR entre tous les traitements non suffisamment documentée, ne permettant de juger de sa recevabilité, et plus particulièrement les résultats relatifs à l'effet traitement de la comparaison entre BR et R-GemOx. 			++
Absence de discussion sur la plausibilité clinique des modèles paramétriques utilisés dans l'extrapolation des données pour la stratégie de tafasitamab + lénalidomide.		+	
Hypothèse forte d'un maintien de l'effet de traitement de tafasitamab + lénalidomide au-delà du suivi de l'essai clinique et jusqu'à la fin de l'horizon temporel, non justifiée. Aucune analyse de sensibilité retenant une diminution de l'effet traitement n'est testée.		+	
Méthode d'estimation des événements indésirables ne reflétant pas complètement le profil de tolérance du produit évalué.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Transposabilité des estimations des scores d'utilité liés aux états pré et post-progression à partir de l'essai clinique ZUMA-1 évaluant le CAR-T cell YESCARTA non garantie.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence d'analyse de sensibilité retenant le bras « pool » des comparateurs, permettant d'explorer l'incertitude autour du choix des comparateurs qui ne représentent qu'environ la moitié de la pratique courante.		+	
Absence d'analyse de sensibilité portant sur la durée de traitement extrapolée pour le tafasitamab. A minima des distributions paramétriques alternatives auraient dû être testées.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	La dose recommandée de MINJUVI (tafasitamab) est de 12 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse
Laboratoire	Incyte Biosciences France
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/08/2021 En association au lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, qui ne sont pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
Indication demandée au remboursement et revendiquant une ASMR III	Restreinte par rapport à l'AMM En association au lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités à partir de la 2 ^e ligne.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH (en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités) à partir de la 2 ^e ligne
Statut particulier	Médicament orphelin (désignation du 15/01/2015 renouvelée le 15/07/2021)
ATU	ATU nominative depuis décembre 2020 (39 patients traités jusqu'au 30 juin 2021), puis en autorisation d'accès précoce depuis le 1 ^e juillet, 30 nouveaux patients ont bénéficié de MINJUVI jusqu'au 30 septembre 2021. Au 30/09/2021, 36 patients étaient en cours de traitement par MINJUVI. Indication : patients adultes, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules B NOS (<i>not otherwise specified</i>), en rechute ou réfractaire, non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, après au moins deux lignes de traitement, en association au lénalidomide pendant les 12 premiers cycles (maximum).
Indemnité maximale d'AAC	Coût pour un flacon de 200 mg : ████████ € TTC (782 € HT) Coût de traitement annuel selon – l'approche du CEPS ¹ : ████████ € TTC ; – les données de l'essai pivot L-MIND : ████████ € TTC.

¹ En appliquant les principes méthodologiques du CEPS :

-La dose est calculée à partir de la posologie du RCP appliquée à un patient théorique de 70 kg

-Le calcul du coût se fonde sur une optimisation des flacons pour les reconstitutions de traitements intraveineux, notamment pour les produits inscrits sur la liste en sus de la T2A.

-Les modifications de posologies liées à la tolérance ou à des intensifications de doses considérées comme aléatoires ne sont pas prises en compte (il faut préciser que le tafasitamab n'est pas concerné par des adaptations de la dose pour intolérance, la dose de 12 mg/kg étant toujours recommandée)

-La séquence d'initiation de traitement, telle que spécifiée dans le RCP est prise en compte et lissée sur la consommation théorique de deux années.

Objet	Description
Population cible	Population cible : 1 525 patients par an (dont 847 patients concernant l'indication revendiquant une ASMR III).
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 90 221,46 € TTC par an pour une durée moyenne d'exposition au traitement dans l'essai clinique de 17 cycles de 28 jours
Montants remboursables	Montants remboursables : 20 676 734 € TTC en 2e année de commercialisation
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : ████████ par flacon Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le tafasitamab est le premier anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD19 indiqué dans le LDGCB qui bénéficie d'une AMM européenne.</p> <p>Le tafasitamab est un nouvel anticorps monoclonal, dont la fraction Fc a été modifiée en insérant deux mutations ponctuelles pour augmenter la liaison aux récepteurs Fc des cellules immunitaires et ainsi augmenter les fonctions médiées par le fragment Fc (ADCC : antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCP : antibody dependent cellular phagocytosis) et l'apoptose. L'antigène CD19 est exprimé de manière étendue et homogène sur les cellules B, à différents stades de maturations.</p> <p>Le REVLIMID (lénalidomide) appartient à la classe des immunomodulateurs (IMiDs) qui ont démontré dans des études précliniques in vitro et in vivo diverses activités sur le plan biologique, résultant en un mécanisme d'action complexe.</p> <p>Le rationnel de l'association tafasitamab + lénalidomide repose sur le principe d'une cytotoxicité directe cumulée des deux molécules ainsi que sur une action d'amplification synergique de la cytotoxicité médiée par les cellules NK grâce à l'augmentation du nombre et de l'activité de ces-dernières. En effet, in vitro et in vivo, l'amélioration de l'ADCC médiée par les cellules NK avec tafasitamab est renforcée par le lénalidomide</p>
Pathologie concernée	<p>Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B. Les LDGCB sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%) et représentent environ 30-40% des LNH (tous types confondus). Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé). Ainsi le lymphome folliculaire, qui représente environ 80% des formes indolentes de LNH, peut se transformer en LDGCB, correspondant à un lymphome folliculaire transformé (LFT). La présentation clinique est proche de celle d'un LDGCB.</p> <p>Le nombre de nouveaux cas de LDGCB a été estimé en France en 2018 à environ 5 000, dont 2 778 chez l'homme (55%). L'incidence pour 10 000 habitants en France a été estimée à 0,88 chez les hommes et 0,68 chez les femmes sur la période de 1990 à 2018, appliquée à la population française (données FRANCIM 2019).</p> <p>L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme), 2/3 des malades ayant 65 ans ou plus, au moment de leur diagnostic (3–5). La présentation clinique est symptomatique avec une installation généralement rapide (en quelques semaines).</p> <p>En l'absence de traitement, leur pronostic des LDGCB est très rapidement défavorable. Mais une prise en charge thérapeutique rapide et optimale dès leur diagnostic permet une guérison de 50 à 60 % des patients.</p>
Prise en charge thérapeutique	Une évaluation systématique des principaux critères pronostiques à travers le score IPI (<i>International Prognostic Index</i>) est nécessaire afin de définir la prise en charge thérapeutique

Objet	Description (source industrielle)
	<p>optimale. Le score IPI tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), du taux de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de lésionnel la maladie et du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.</p> <p>Au diagnostic, le traitement repose sur une immuno-chimiothérapie (anti-CD20 et cytotoxiques) de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le score IPI permettant d'ajuster le nombre de cycles. Ce traitement permet à environ 60% des patients d'obtenir une rémission.</p> <p>Les patients qui rechutent à distance d'une rémission complète obtenue avec R-CHOP ou qui ont une maladie réfractaire à ce traitement (une réponse non complète, correspondant à une réponse partielle, soit une maladie stable ou une progression) constituent la population de patients dite en rechute/réfractaire (R/R).</p> <p>L'attitude thérapeutique pour la prise en charge de la population en R/R dépend de l'éligibilité du patient à une intensification thérapeutique (i.e. chimiothérapie à forte dose curative) qui sera suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).</p> <p>On différencie 2 sous-populations qui ont un parcours thérapeutique et un besoin médical différent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour les patients inéligibles d'emblée à une intensification thérapeutique (i.e. chimiothérapie à forte dose curative) suivie d'une ACSH du fait de leur âge (≥ 70 ans) et/ou des comorbidités, des protocoles de chimiothérapie adaptés type immuno-chimiothérapie de faible intensité (e.g. R-GemOx, R-mini-CYVE ou R-Holoxan-VP16), sont proposés hors AMM. – Pour les patients non éligibles du fait d'une maladie non chimiosensible (réfractaire au traitement de rattrapage avant l'intensification thérapeutique) ou en rechute après une ACSH, et relevant d'une 3e ligne et plus, un traitement par CAR-T cells est envisagée dès qu'elle est possible. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sont actuellement recommandés en 3e ligne et plus chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec le délai de mise en œuvre du traitement.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	MINJUVI (tafasitamab) en association au lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie trouve sa place partir de la 2 ^e ligne et plus chez les patients qui sont inéligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH du fait de leur âge (≥ 70 ans) et/ou des comorbidités.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LDGCB en 1ère ligne de traitement		
firstMIND NCT04134936	Phase Ib, randomisée, en ouvert – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab +/- Lénalidomide + R-CHOP Taille de l'échantillon : 66 patients Données préliminaires présentées à l'ASH 2020	Début de l'étude : 11 décembre 2019 Inclusions fermées Disponibilité des données de l'analyse principale : août 2021 Fin de l'étude : janvier 2023
frontMIND NCT04824092	Phase II/III randomisée, multicentrique, en double aveugle – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab + Lénalidomide + R-CHOP vs. R-CHOP Etude pivot, critère de jugement principal : PFS Taille de l'échantillon : 900 patients	Début de l'étude : 11 mai 2021 Inclusions en cours Disponibilité des données de l'analyse principale : juin 2025 Fin de l'étude : mai 2026
Lymphome folliculaire (LF) et Lymphome de la zone marginale (LZM) en rechute ou réfractaire		
inMIND NCT04680052	Phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle – A l'initiative du laboratoire Tafasitamab + R2 (lénalidomide + rituximab) vs. R2 Etude pivot, critère de jugement principal : PFS	Début de l'étude : 16 avril 2021 Disponibilité des données de l'analyse principale : janvier 2024 Fin de l'étude : août 2028

Taille de l'échantillon : 618 patients

Lymphome non Hodgkinien (LNH) à cellules B en rechute ou réfractaire

topMIND

NCT04809467

Tafasitamab + Parsaclisib – A l'initiative du laboratoire

Phase Ib/2a multicentrique, en ouvert, à 5 cohortes (LDGCB, LCM, LZM, LF, LLC/LL) de 20 patients chacune

Taille de l'échantillon : 100 patients

En cours d'ouverture

Début de l'étude attendu : octobre 2021

Disponibilité des données de l'analyse principale : octobre 2023

Fin de l'étude : octobre 2023

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire

COSMOS

NCT02639910

Phase II multicentrique, en ouvert, à 2 cohortes chez les patients préalablement traités par BTKi – A l'initiative du laboratoire

Tafasitamab + Idelalisib ou Venetoclax

Taille de l'échantillon : 24 patients

Aucun centre participant en France

En cours, inclusions fermées

Début de l'étude : novembre 2016

Disponibilité des données de l'analyse principale : novembre 2018

Fin de l'étude : août 2022

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité de MINJUVI (tafasitamab) en association au lénalidomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités à partir de la 2 ^e ligne, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante, en tenant compte des différences de prise en charge selon le profil du patient.	L'évaluation économique est restreinte par rapport au libellé d'AMM. L'analyse de référence est conduite uniquement dans la sous-population pour laquelle une ASMR III est revendiquée, à savoir les « patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités à partir de la 2 ^e ligne ». Cette sous-population représenterait environ 50% de la population de l'AMM selon l'industriel.	Aucune
Choix structurant		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACE) + analyse coût-efficacité (ACU)	Conforme	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé (Assurance Maladie, assurances complémentaires et patient)	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 7 ans <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +22%) et 10 ans (RDCR -10%)</i>	L'horizon temporel réduit à 7 ans suite à l'échange technique est recevable, au regard : <ul style="list-style-type: none"> – de l'âge moyen des patients dans l'indication évaluée (environ 77,5 ans selon l'étude observationnelle CANCEROLOGY, autour de 70 ans selon l'étude observationnelle RE-MIND2) ; – du taux de survie globale à 2 ans dans l'indication évaluée variant entre 20 et 30% et une survie globale médiane variant entre 11 et 13 mois pour les patients traités avec les traitements actuellement disponibles ; – des données disponibles dans l'essai clinique pivot mono-bras L-MIND dont la durée médiane de suivi est de 42,7 mois à la dernière extraction disponible (30 octobre 2020). Par ailleurs, 60% des patients sont en 2^e ligne et 40% des patients sont en 3^e ligne et plus. – de l'incertitude liée à l'extrapolation des données de survie sur le long terme. 	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -3%), 4,5% (RDCR +3%)</i>	Conforme	Aucune

<p>Population d'analyse : la sous-population ≥70 ans/comorbides correspondant aux patients inéligibles d'emblée à l'ACSH du fait d'un âge élevé (âge ≥ 70 ans) et/ou des comorbidités qui les rendent inéligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une ACSH (Figure 1)</p>	<p>La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Cette dernière est restreinte par rapport à la demande de l'AMM. Selon l'industriel, la population d'analyse (sous-population ≥70 ans/comorbides) représente environ 50% de l'indication.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : MINJUVI (tafasitamab) en association au lénalidomide, suivie par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie</p> <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protocole rituximab + gemcitabine + oxaliplatine (R-GemOx) ; • Protocole bendamustine + rituximab (BR). <p>Le choix des options comparées repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations de prise en charge françaises européennes et américaines (ESMO (Tilly H, 2015) et NCCN (NCCN, 2021)) ; – l'étude observationnelle rétrospective CANCEROLOGY de Kantar Health renseignant la pratique clinique réelle ; – la disponibilité des données cliniques. <p>Comparateurs non retenus (l'impact de leurs exclusions sur la portée des conclusions sont attendu faible) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – R-DHAP ou assimilés : efficacité et coût sont attendus similaires aux R-GemOx. – Autre R-Chimio : efficacité et coût sont attendus similaires aux R-GemOx. – R-ICE : peu utilisé en pratique clinique française. – R-lénalidomide : peu utilisé en pratique clinique française – R-Holoxan-VP16 : absence de données robustes 	<ul style="list-style-type: none"> – Il n'existe aucun consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence en 2^e ligne dans l'indication évaluée, comme le démontrent les recommandations de prise en charge, l'étude observationnelle CANCEROLOGY et le compte-rendu des experts sollicités par l'industriel : <ul style="list-style-type: none"> • selon l'étude CANCEROLOGY, en 2^e ligne de traitement : R-GemOx semble être le traitement le plus utilisé (46,4%), suivi des autres R-chimio (20,1%), de R-DHAP (12,6%) et de BR (9,8%) ; • selon les experts cliniciens, les protocoles R-GemOx et R-Holoxan-VP16 sont principalement utilisés en 1^{ère} rechute et le protocole BR est seulement rapporté à partir de la 2^e rechute. Leur argumentaire s'appuie sur les recommandations de prise en charge du Référentiel régional ONCO Occitanie (2020), non présentées dans le rapport technique. – Au final, au regard de l'hétérogénéité des protocoles utilisés et des données d'efficacité relative disponibles pour les différents traitements, il est proposé de retenir en analyse de référence les protocoles R-GemOx et BR : <ul style="list-style-type: none"> • Le choix de ces traitements ne permet pas de couvrir complètement le périmètre de la prise en charge relative à l'indication évaluée en France : environ 56% de la prise en charge est considérée en 2^e ligne (selon l'étude CANCEROLOGY) ; • le regroupement des différents traitements n'a pas été retenu, car selon l'industriel, le bras <i>poolé</i> présenté dans RE-MIND2 n'est pas représentatif de la pratique courante française. Néanmoins, l'industriel aurait pu intégrer ce pool de traitement dans une analyse de sensibilité afin d'explorer l'incertitude autour du choix des comparateurs (cf analyse critique des analyses de sensibilité). – Ces différents éléments mettent également en évidence que les traitements recommandés et/ou utilisés en pratique courante diffèrent en fonction de la ligne de traitement, notamment le traitement BR puisque : <ul style="list-style-type: none"> • les experts sollicités par l'industriel ne le positionnent pas en 2^e ligne et dans les recommandations, ce traitement apparaît en 3^e ligne. • Toutefois, son intégration n'a pas d'impact sur la frontière d'efficience puisqu'il est dominé par extension. Les résultats restent identiques avec ou sans l'intégration du traitement BR. <p>➔ Les traitements retenus ne représentent que 50% de la pratique courante française en 2^e ligne de traitement.</p>	<p>Aucune</p>

➔ Ainsi, la portée de l'analyse est limitée : le positionnement sur la frontière d'efficacité des options thérapeutiques exclues constitutives de la prise en charge demeure inconnu.

Modélisation

Population simulée : la sous-population « ≥ 70 ans/comorbides » correspondant aux patients de l'essai clinique pivot L-MIND non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe du fait de l'âge et/ou des comorbidités, en 2^e ligne et plus. Les caractéristiques intégrées dans le modèle sont les suivantes :

- Age moyen (ET) : 75 ans (5,56) ;
- Pourcentage d'hommes : 64,6% ;
- Surface corporelle des patients : 1,89 ;
- Taille/poids (ET) 167,70 cm (9,52) ; 76,7 (16,12).

Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques de la population simulée à celles de l'étude CANCEROLOGY (Tableau 7)

Analyse de sensibilité : utilisation des caractéristiques d'âge et de poids des patients de l'étude française observationnelle rétrospective CANCEROLOGY (RDCR -7%)

– De manière générale, la description de la population simulée est claire et comparable avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet d'une évaluation médico-économique (sous-population ≥ 70 ans/comorbides). De plus, il ne semble pas y avoir de différences majeures avec la population française présentée dans l'étude CANCEROLOGY (étude Kantar Health). Néanmoins, le score ECOG et le score IPI ne sont pas complètement transposables à la population française :

- Score ECOG 0 : 31% (étude L-MIND) vs 1% (étude CANCEROLOGY) et score ECOG 2+ : 10% (étude L-MIND) vs 36% (étude CANCEROLOGY).
- Score IPI : 50% (étude L-MIND) vs 25% (étude CANCEROLOGY).

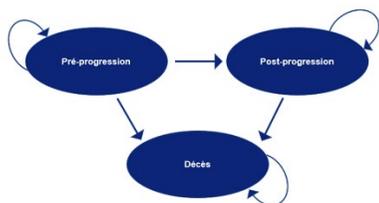
– L'industriel justifie cette différence par le fait que dans les essais cliniques les patients soient en meilleure santé, mais ne discute pas de son impact sur les résultats. La représentativité de la population simulée par rapport à celle de la population française de l'indication, au regard du score ECOG et du score IPI demeure non assurée.

Mineure

Modèle : Modèle de survie partitionnée

Etats du modèle : 3 états de santé, à savoir :

- « Survie sans progression » (SSP)
- « Survie post-progression » (SPP)
- Décès



– Le choix d'un modèle de cohorte de survie partitionnée et de ses états de santé est adapté à leur impact sur la SSP et la SG, à la pathologie et à la maturité des données cliniques : environ 52% des événements sont observés pour la SG et la SSP dans l'essai pivot L-MIND pour le bras tafasitamab + légalidomide.

– Les patients dont la maladie progresse peuvent recevoir un traitement ultérieur, à savoir : 31% des patients de l'étude L-MIND, 31% et 51% des patients des cohortes BR et R-GemOx respectivement de l'étude RE-MIND2. Au-delà du fait que le modèle ne prenne en compte que l'effet spécifique sur la survie globale des traitements ultérieurs, une discussion sur la structure du modèle aurait pu être apportée par l'industriel.

Aucune

Source des événements intercurrents

• **Evènements indésirables :**

- Le bras tafasitamab + légalidomide : EI de grade 3-4 observés dans l'essai clinique L-MIND ;

• **Evènements indésirables**

L'application des EIs uniquement au premier cycle aurait pu être justifié, au regard notamment la durée médiane d'apparition des EIs dans l'essai clinique L-MIND.

Aucune

- Les bras BR et R-GemOx : EI de grade 3-4 issus de la littérature (Sehn *et al.* (Sehn LH, 2021) et NICE STC polatuzumab vedotin respectivement (NICE Single Technology appraisal , 2021) ;
- Les EI intégrés ont un impact sur les utilités et les coûts, et ont été intégrés en une seule fois au 1^{er} cycle.

• **Arrêts de traitement :**

- Le bras tafasitamab + légalidomide : arrêts observés dans l'essai clinique L-MIND (courbes de TTD de l'étude L-MIND), c.-à-d majoritairement la progression, la tolérance, retrait du consentement, les EI et le décès.
 - Le tafasitamab est administré jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ;
 - Le légalidomide est administré pour un maximum de 12 semaines (selon le RCP).
- Les bras BR et R-GemOx (courbes de TTD de l'étude RE-MIND2) :
 - R-GemOx est administré pour un maximum de 8 cycles de traitement de 14 jours (étude de Mounier *et al.* (Mounier N, 2010))
 - BR est administré pour un maximum de 6 cycles de 21 jours (étude de Sehn *et al.*)

• **Traitements post-progression**

- Les proportions de patients recevant un traitement ultérieur sont issues :
 - De l'essai pivot L-MIND pour le bras tafasitamab + légalidomide (31%)
 - De l'étude RE-MIND2 pour les bras BR et R-GemOx (31% et 51% respectivement)
- Les traitements ultérieurs sont issus de l'étude CANCEROLOGY, considérant uniquement les protocoles majoritairement administrés et qu'un patient ne peut recevoir le même traitement que celui administré en pré-progression.
- Prise en compte des coûts uniquement.

- **Arrêts de traitement** Le choix de considérer les courbes de *Time to discontinuation* en analyse de référence est acceptable.

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 7 ans

Cycles : 4 semaines, avec correction de demi-cycle

Hypothèses d'extrapolation :

- Pour le bras tafasitamab + légalidomide : extrapolation des courbes de survie (SSP et SG) issues de l'étude L-MIND. Ces extrapolations sont appliquées dès le début de l'horizon temporel.

- Le choix de la durée de simulation et du cycle du modèle sont acceptables.
- Les hypothèses d'extrapolation de la SSP et SG sont présentées. L'hypothèse d'un effet de traitement relatif supposé maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel est une hypothèse forte et non justifiée. Par ailleurs, l'industriel n'a pas fourni les analyses de sensibilité en scénario demandées au regard du guide méthodologique afin d'explorer l'hypothèse retenue pour extrapoler l'effet traitement après la période d'observation.
- L'hypothèse de transposabilité des résultats d'efficacité issus de RE-MIND2 aux patients de plus de 70 ans avec ou sans comorbidité est recevable mais engendre de l'incertitude dans la mesure où la distinction des sous-groupes

Importante

- Les efficacités relatives de tafasitamab + lénalidomide versus les comparateurs ont été estimées via des fonctions du hazard ratio dépendant du temps issus de l'étude RE-MIND2
- Hypothèse de transposabilité des résultats d'efficacité de la population totale de RE-MIND2 à la sous-population évaluée (âge > 70 ans et/ou comorbides).
- L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ;
- Les scores d'utilité sont invariants dans le temps.

n'était pas prévue au plan d'analyse statistique et qu'un tel choix aurait réduit le nombre d'observations. Cette hypothèse conduit à sous-estimer la survie sans progression et surestimer la survie globale (cf validation interne).

Méthodes d'estimation des courbes de survie

Sources de données de l'efficacité :

- **Essai pivot L-MIND** (n=81) : essai clinique de phase 2, monobras, en ouvert, multicentrique, évaluant l'efficacité de tafasitamab en association au lénalidomide
- **Etude observationnelle rétrospective RE-MIND2** (n=2 800) : étude renseignant l'efficacité de BR et R-GemOx

Pour rendre comparable les populations :

- les critères d'éligibilité et non éligibilité ont été similaires entre les 2 cohortes (L-MIND et RE-MIND2)
- l'ajustement des cohortes a été effectué en appliquant un score de propension estimé basé sur la méthode d'appariement du plus proche voisin 1:1 en utilisant 9 covariables d'intérêt.

Méthode d'estimation de l'efficacité :

- L'extrapolation paramétrique des données de survie des patients de la population « ≥ 70 ans et ou présentant des comorbidités » de l'étude L-MIND pour le traitement tafasitamab + lénalidomide
- L'utilisation des HR(t) dépendants du temps, issus de la méta-analyse en réseau non à risques proportionnels (méthode des polynômes fractionnaires) réalisée pour comparer tafasitamab + lénalidomide à BR et R-GemOx
- Une méta-analyse en réseau par le biais d'un modèle bayésien à polynômes fractionnaires a été réalisée afin de mesurer l'efficacité relative (des fonctions de HR(t)) de tafasitamab + lénalidomide vs BR et R-GemOx.
- Ces HR(t) ont ensuite été appliqués au SSP et SG extrapolés de MINJUVI (tafasitamab) + lénalidomide pour simuler des SSP et SG de BR et R-GemOx, spécifiques à la population « ≥ 70 ans et ou présentant des comorbidités »

Extrapolation paramétrique des données du bras tafasitamab + lénalidomide

- La comparaison indirecte entre l'étude L-MIND et RE-MIND2 pour estimer l'efficacité relative de tafasitamab + lénalidomide par rapport à BR et R-GemOx mobilise le *cut-off* de l'analyse actualisée du 30/11/2019. Toutefois, les courbes de KM de la SG et SSP de tafasitamab + lénalidomide extrapolées par des distributions paramétriques reposent sur le *cut-off* de l'analyse actualisée du 30/10/2020. Cette différence n'est pas discutée par l'industriel.
- La HAS recommande de réaliser une méta-analyse en réseau si les interventions de santé n'ont pas été comparées directement dans une même étude. Le réseau a été connecté par le biais de deux comparaisons types MAIC non ancrées de tafasitamab + lénalidomide vs R-GemOx d'un côté et R-Bendamustine de l'autre .
- Les patients de la cohorte L-MIND ont été comparés aux patients de la cohorte RE-MIND2 après appariement par un score de propension calculé sur la base de 9 covariables :
 - L'âge (< 70 ans vs. ≥ 70 ans), le stade d'Ann Arbor (I/II vs. III/IV), le caractère réfractaire à la dernière ligne de traitement (oui vs. non), le nombre de lignes de traitement précédentes (1 vs. 2/3), les antécédents de maladie réfractaire primaire (oui vs. non), ACSH antérieure (oui vs. non), les neutropénies (seuil < 1,5 x 10⁹/L) (oui vs. non), l'anémie (seuil < 10 g/dL) (oui vs. non), le taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) (> borne normale supérieure) (oui vs. non).
 - 2 covariables d'intérêt n'ont pas été retenues dans l'appariement dans l'analyse principale : le score IPI (un des principaux critères pronostiques permettant de définir la prise en charge thérapeutique) et le score ECOG. Une analyse de sensibilité prenant en compte 11 covariables dont le score ECOG suggère un impact important sur l'estimation de la SG de tafasitamab + lénalidomide versus BR et R-GemOx, malgré des effectifs plus réduits. Par ailleurs les HR estimés sur la base des 11 covariables semblent plus élevés par rapport à ceux de l'analyse principale retenant les 9 covariables (HR de tafasitamab + lénalidomide versus R-GemOx est de 0,54 et 0,47 respectivement et le HR de tafasitamab + lénalidomide versus BR est non significatif et de 0,42 respectivement).

Majeure

La sélection des distributions paramétriques se fonde sur les critères AIC/BIC, évaluant la qualité de l'ajustement statistique des distributions aux courbes de Kaplan-Meier :

- SG : extrapolation par la fonction log-normale (Figure 13)
- SSP : extrapolation par la fonction gamma-généralisée (Figure 12)

Analyse de sensibilité : extrapolation de la SG par une fonction Gamma généralisée (RDCR -3%), extrapolation de la SSP par la fonction log-normale (RDCR +2%).

Aucune discussion n'est apportée sur la SSP.

- Via ces ajustements, 2 pseudos-populations sont créés :
 - Une pseudo-population appariée sur la population de L-MIND (MAIC : tafasitamab + lénalidomide versus BR) - population de l'essai RE-MIND2 appariée sur la population de l'essai L-MIND
 - Une pseudo-population appariée sur la population de L-MIND (MAIC : tafasitamab + lénalidomide versus R-GemOx) - population de l'essai RE-MIND2 appariée sur la population de l'essai L-MIND
- Les risques relatifs (HR) de tafasitamab + lénalidomide versus BR et de tafasitamab + lénalidomide versus R-GemOx ont été estimés sur la base d'une comparaison indirecte menée sur l'ensemble de la population totale de l'essai L-MIND (comprenant également la sous-population des patients ayant un âge inférieur < 70 ans), afin de maintenir un nombre suffisamment de patients inclus, selon l'industriel.
 - L'estimation du HR sur l'ensemble la population engendre une sous-estimation de la SG médiane du traitement R-GemOx par rapport à une estimation sur la sous-population > 70 ans et/ou comorbides. En effet, la SG médiane retenue et estimée sur l'ensemble de la population s'établit à 11 mois vs 17,5 mois.
- Ces HR(t) dépendants du temps, issus de la méta-analyse en réseau (méthode des polynômes fractionnaires) ont ensuite appliqués aux extrapolations paramétriques des données de survie des patients de la population « ≥ 70 ans et ou présentant des comorbidités » de l'étude L-MIND pour le traitement tafasitamab + lénalidomide. Le choix d'une méthode par polynôme fractionnaire n'a pas été expliqué par l'industriel, alors que d'autres méthodes sont existantes (ex. la méthode d'Ouwens).
- Au-delà de la méthode d'estimation des risques relatifs entre tafasitamab + lénalidomide versus BR et versus R-GemOx, aucune documentation n'est apportée sur l'estimation du risque relatif entre BR et R-GemOx permettant de connecter le réseau, et ainsi de juger de la recevabilité de la méthode « multi-traitement » citée par l'industriel. En effet, les différents éléments techniques ne sont pas clairement présentés :
 - L'estimation, la méthode ainsi que les résultats des scores de propension ne sont pas présentés et discutés dans le rapport technique.
 - Le choix de la méthode d'appariement n'est pas discuté ni justifié, par rapport à d'autres méthodes existantes comme la pondération, l'ajustement ou la stratification sur les scores de propension.

	<ul style="list-style-type: none"> - Un bras « poolé » regroupant l'ensemble des traitements identifiés dans RE-MIND2 est pourtant disponible. L'industriel aurait pu a minima inclure ce pool de traitement dans une analyse de sensibilité afin d'explorer l'incertitude autour de l'intégration des 2 comparateurs (R-GemOx et BR) dans l'analyse de référence. Par ailleurs, le choix de considérer des bras spécifiques par rapport à un bras poolé est favorable à tafasitamab + lénalidomide : <ul style="list-style-type: none"> • le HR de tafasitamab + lénalidomide versus BR est de 0,418 ; • le HR tafasitamab + lénalidomide versus R-GemOx est de 0,467 ; • le HR tafasitamab + lénalidomide versus le bras poolé est de 0,553. - Une comparaison indirecte ajustée <i>versus</i> les traitements de référence (R-GemOx, BR, Pola-BR, LEN), basée sur les données de la littérature a été fournie mais n'a pas été exploitée dans une analyse de sensibilité, ne permettant pas de mettre en perspective les résultats économiques. - Le choix des fonctions d'extrapolation pour la SG et la SSP se fondent uniquement sur la qualité des critères statistiques. L'industriel ne discute pas de la plausibilité clinique. Ceci amène l'industriel à sélectionner les fonctions les plus optimistes sur le long terme. Ce choix n'est pas suffisamment justifié, au regard des faibles différences sur les critères AIC/BIC entre les fonctions, et en l'absence de données permettant de conforter ce choix. Cependant, l'analyse présentée en scénario qui utilise la fonction log-normale est plus conservatrice mais son impact est limité, générant une très faible augmentation du RDCR de 2%. 	Mineure
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evènements indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Bras tafasitamab + lenalidomide : sélection sur la fréquence (>2%) des EI de grade 3-4 dans l'essai clinique L-MIND - Bras BR et R-GemOx : sélection sur la fréquence (>2%) des EI de grade 3-4 dans la littérature <p>La récurrence des EI n'a pas été spécifiquement identifiée dans l'analyse, un taux global d'évènements a été considéré.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de traitement : 	<ul style="list-style-type: none"> • Evènements indésirables <ul style="list-style-type: none"> - Le choix de retenir un taux global d'évènements indésirables sans distinguer les événements initiaux et la récurrence des EI est recevable. - Le seuil de sélection des EIs fixé à 2% permet de prendre en compte 30 types d'EIs et de simuler ~44% des EIs apparus dans l'essai clinique. Le profil de tolérance du produit n'est pas complètement reflété dans la modélisation et engendre de l'incertitude. - L'analyse de sensibilité en scénario en l'absence d'EI montre un impact négligeable sur les résultats. 	Mineure

- Bras tafasitamab + lenalidomide : durée de traitement estimée par la courbe de *Time to discontinuation TTD* de l'essai pivot L-MIND et extrapolée dans le modèle par une fonction paramétrique log-normale (Figure 17)
- Bras BR et R-GemOx : durées de traitement estimées par les courbes de *TTD* de l'étude RE-MIND2 en appliquant une règle d'arrêt de traitement (détaillés au-dessus). (Figure 18)

- **Traitements post-progression :**

- Proportion de patients recevant un traitement ultérieur : à partir de l'essai clinique L-MIND et RE-MIND2.
- Distribution des traitements ultérieurs : à partir de l'étude observationnelle CANCEROLOGY.
- Durée moyenne des traitements ultérieurs : à partir de l'étude observationnelle CANCEROLOGY (1,64 mois) et en considérant un nombre maximal de cycles.

Analyse de sensibilité : absence d'EI (RDCR -1%) ; absence de traitements post-progression (RDCR +9%) ; durée moyenne des traitements ultérieurs issue de la littérature (RDCR -1%).

- **Arrêts de traitement**

- Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur l'extrapolation de la durée de traitement concernant le tafasitamab. *A minima* des distributions paramétriques alternatives auraient dû être testées.
- L'analyse de sensibilité en scénario considérant la survie sans progression comme *proxy* de la durée de traitement n'est pas fourni. Lorsque cette hypothèse est retenue, le traitement BR revient sur la frontière d'efficience, et le RDCR estimé de tafasitamab + légalidomide versus BR est estimé à 285 577 €/QALY selon une analyse du SEM.

- **Traitements post-progression**

- L'intégration des traitements ultérieurs pour estimer les coûts et l'estimation de l'efficacité ne reposent pas sur la même source de données, il y a une hétérogénéité des sources de données entre les coûts et les résultats. L'absence de collecte de ces données dans l'essai clinique L-MIND et dans l'étude RE-MIND2 entraîne sur une incertitude quant à modélisation des traitements ultérieurs. Après repondération, le recours aux CAR-T cells varie entre 9 et 13% selon les traitements (selon l'étude CANCEROLOGY), ce qui n'est pas négligeable.
- L'analyse de sensibilité en scénario retenant une absence de traitements ultérieurs montre un impact limité sur les résultats (+9% sur le RDCR).

Mineure

Validation

- **Vérification technique** : contrôle qualité du modèle par deux évaluateurs indépendants

- **Validation interne :**

- Inspection visuelle des courbes de KM de la population totale de l'essai L-MIND et des sous-populations pour vérifier l'hypothèse de transposabilité de l'efficacité mesurée dans la population de l'essai L-MIND appariée aux cohortes de l'étude RE-MIND2 ;
- Comparaison des données de sorties du modèle aux données cliniques estimées dans l'essai clinique L-MIND (Figure 20 et Figure 21)

- **Validation externe** : comparaison des données sorties du modèle à des données de vie réelle dans l'indication évaluée, à savoir l'étude Cazelles et al. (Cazelles C, 2021), l'étude Mounier et al. 2013, et l'étude Sehn et al. 2019 (Tableau 40 et Tableau 41)

- **Vérification technique et validation interne**

Les exercices de validation technique et interne sont clairement présentés.

Selon l'inspection visuelle présentée, les courbes de KM de SSP et SG du sous-groupe ≥ 70 ans/comorbides et de la population totale semblent cohérentes. En considérant les données prédites par le modèle, il est montré que la médiane de survie globale est légèrement meilleure pour la population ITT tandis que la médiane de survie sans progression médiane est légèrement meilleure pour la sous-population ≥ 70 ans/comorbides. Toutefois, il est à noter que les effectifs dans les sous-populations sont réduits.

- **Validation externe**

L'étude de Cazelles est peu informative puisqu'elle a été conduite chez des patients sans prendre en considération l'inéligibilité à la greffe de cellules souches. Les deux autres études, conduites chez des patients inéligibles à la greffe montrent que les médianes de SG et SSP simulés pour les bras R-GemOx et BR sont globalement similaires.

- **Validation croisée** : comparaison du modèle évalué à trois autres modèles médico-économiques précédemment évalués par la HAS, à savoir : KYMRIA, YESCARTA et POLIVY (Tableau 43)

- **Validation croisée**

L'intégration des CAR-T à la validation croisée n'est pas informative, les populations et les mécanismes d'actions ne sont pas comparables.

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Absence de collecte de données de qualité de vie dans l'essai clinique L-MIND. Une revue systématique de la littérature a été menée, complétée par la littérature grise.
- Scores d'utilité par état de santé : scores d'utilité issus de l'avis d'efficacité YESCARTA (essai clinique ZUMA-1), utilisant le questionnaire EQ-5D-3L et une valorisation sur matrice française.
- Application de scores de désutilité sur les EI à partir de données de la littérature (Tableau 22).

Scores d'utilité introduits dans le modèle :

Etat de santé	Utilité (ET)
SSP	0,673 (0,067)
SPP	0,602 (0,060)

Analyses de sensibilité : score d'utilité issus de l'avis d'efficacité KYMRIA (questionnaire SF-36 transformé EQ-5D) (RDCR -19%), score d'utilité issus de l'étude Chen et al (2017) (RDCR -23%), non prise en compte des EIs (RDCR -1%)

- Les sources de données sur les utilités sont clairement présentées.
- En l'absence de collecte de données de qualité de vie, les scores d'utilité de l'étude ZUMA-1 évaluant l'efficacité du *CAR-T cell* YESCARTA ont été retenus. Toutefois, la population de cet essai n'est pas superposable à la population de l'essai clinique L-MIND. En effet, les scores d'utilité estimés dans l'étude ZUMA-1 portent sur une population plus jeune (âge médian de 58 ans), ayant reçu un nombre de lignes de traitement antérieures \geq plus élevée (69% versus 4%) que dans l'essai clinique L-MIND, ainsi que sur un faible échantillon (34 patients). Cela génère une incertitude quant à la transposabilité des estimations des scores d'utilité qui ne semble pas assurée au vu des différences de populations et de modes d'administration des traitements.
- Il est à noter que les valeurs des scores d'utilité retenues peuvent avoir un impact important sur les résultats (cf. analyses de sensibilité déterministes).

Importante

Estimation des coûts

Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments, coûts exprimés en €2021, PPTTC.

Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour certains traitements, GHM 28Z07Z « chimiothérapie pour tumeur, en séances ». Valorisation via ENCC 2018 et coûts exprimés en €2021.

Coûts spécifiques à la prise en charge par les CAR-T cells :

- leucaphérèse, GHM 28Z16Z « apherèse sanguines, en séances » ENCC2018 ;

La présentation des catégories des coûts et leur valorisation est claire.

- chimiothérapie lymphodéplétive, GHM 28Z07Z «chimiothérapie pour tumeur, en séances » ENCC2018 ;
- chimiothérapie d'attente, seul le rituximab est financé en sus du GHS et GHM 28Z07Z «chimiothérapie pour tumeur, en séances » ENCC2018 ;
- injection des CAR-T, GHM 17M154 et GHM 17M153 ENCC2018 + complément forfaitaire 15 000€ ;
- soins de suite et de réadaptation post-injection des CAR-T : GME 1603A1 et 1603A2 ENCC2018

Coûts de suivi médical : examens biologiques et radiologiques, consultations médicales Fréquences reprises du guide ALD30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte » HAS, et avis d'experts cliniciens. Valorisation via tarif CCAM, TNB, NGAP honoraires des professionnels de santé selon les APE 2018.

Coûts des évènements indésirables : séjours sélectionnés sur la base du code CIM-10, valorisés via ENCC2018, coûts exprimés en €2021.

Coût du transport sanitaire : rapport de l'IGAS 2016.

Coûts de soins de fin de vie : GHM 23Z02T valorisés via ENCC2018.

Analyse de sensibilité : fréquence de consultation de l'onco-hématologue en SSP : 1 consultation par semaine les 3 premiers mois (RDCR +0%)

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes testant l'impact de la variabilité des paramètres (bornes basses et hautes : IC95% ou +/-20 %) :

- *Choix de modélisation* : âge moyen à l'entrée du modèle, surface corporelle et poids corporel.
- *Variables d'utilité* : utilités en SSP et SPP, désutilités.
- *Variables de coûts* : coût d'administration IV, d'administration des CAR-T, de suivi en SPP, des EI, des traitements ultérieurs, des transports sanitaires.
- *Variables d'efficacité* : paramètres des polynômes fractionnaires.

Analyses de sensibilité déterministes en scénarios :

- *Choix structurants* : horizon temporel (5 ans et 10 ans), taux d'actualisation (0 et 4,5%)
- *Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation* : caractéristiques des patients, méthode d'estimation de la SSP et SG (modélisation des fonctions de risque), distribution de la loi d'extrapolation de la SSP et de la SG, survenues des EIs, durée des traitements post-progression.
- *Variables d'utilité* : scores d'utilité en SSP et SPP issus d'autres sources.

- La description des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est claire.
- Un bras « poolé » regroupant l'ensemble des traitements identifiés dans l'étude RE-MIND2 est disponible et n'a pas été exploré dans l'analyse économique par l'industriel. Celui-ci aurait pu a minima inclure ce pool de traitement en y précisant les limites associées dans une analyse de sensibilité afin d'explorer l'incertitude autour de l'intégration des 2 comparateurs (R-GemOx et BR) dans l'analyse de référence, qui ne représentent qu'environ la moitié de la pratique courante.
- Toutefois, certains choix ne sont pas explicités, comme l'utilisation d'une loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/- 20% pour explorer l'incertitude autour des désutilités dans l'analyse probabiliste, ainsi que l'utilisation d'une loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/- 20% pour les coûts. De plus, la variabilité des scores d'utilités a été testée avec une variation +/-20%, ce qui n'est pas le plus pertinent.

Importante

- *Variables de coûts* : coût d'acquisition de tafasitamab (baisses de prix de 8%, 12 et 15%), fréquence des consultations de l'onco-hématologue en SSP.

Analyse de sensibilité probabiliste (liste des variables incluses) :

- *Choix de modélisation* : âge moyen à l'entrée du modèle, surface corporelle et poids corporel : loi de distribution Normale.
- *Variables d'efficacité* : paramètres des polynômes fractionnaires : loi de distribution Normale.
- *Variables d'utilité* : utilités en SSP et SPP : loi de distribution Béta, désutilités : loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20% ;
- *Variables de coûts* : coût d'administration IV/de suivi en SPP/des EI/des traitements ultérieurs : loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%, d'administration des CAR-T/des transports sanitaires : loi de distribution log-normale.

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

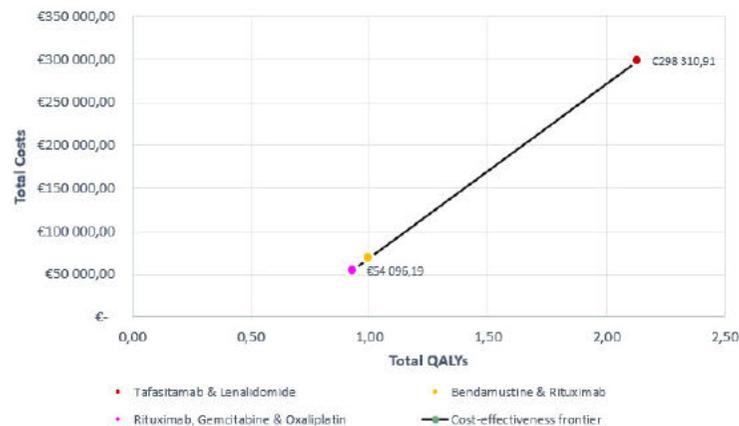
Résultats de l'analyse de référence (non retenus)

Résultats

Pour un horizon temporel de 7 ans, le RDCR de tafasitamab + lénalidomide vs R-GemOx est de 202 815.

Stratégie	Coûts totaux (€)	QALYs	AVG	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
R-GemOx	54 096	0,93	1,45	-	-
BR	69 472	0,99	1,55	Dominé par extension	Dominé par extension
Tafasitamab + lénalidomide	298 311	2,13	3,23	137 298 €	202 815 €

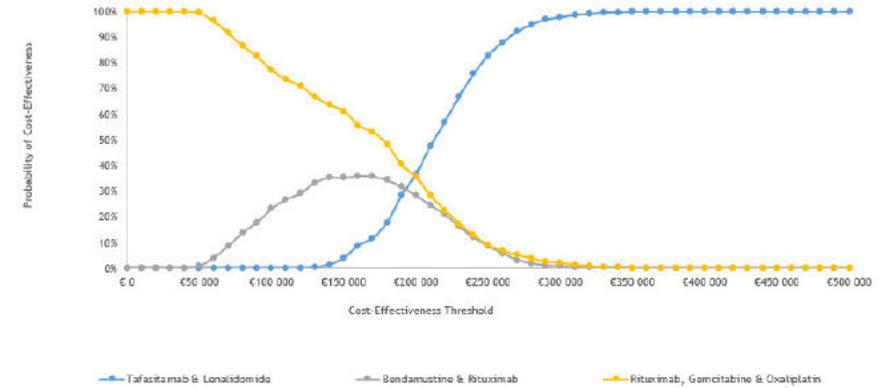
Frontière d'efficacité



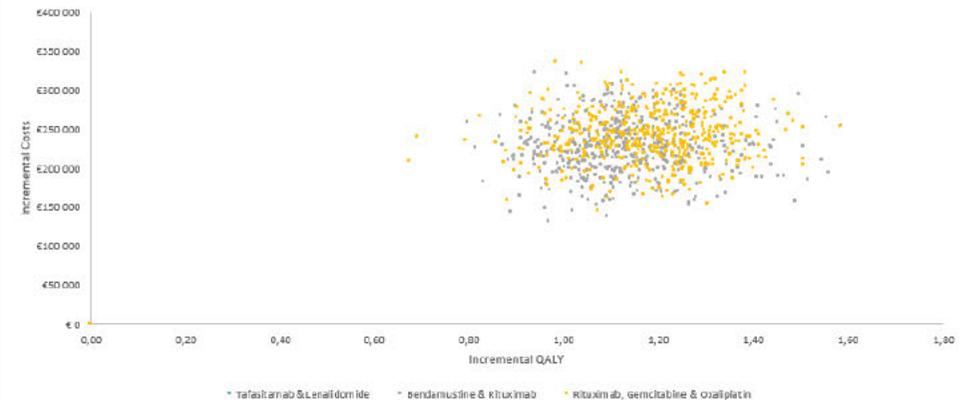
Analyse de sensibilité probabiliste

La probabilité de 80% pour que tafasitamab + lénalidomide soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 245 000€/QALY.

Courbe d'acceptabilité multi-options



Nuage de point sur le plan coût-efficacité

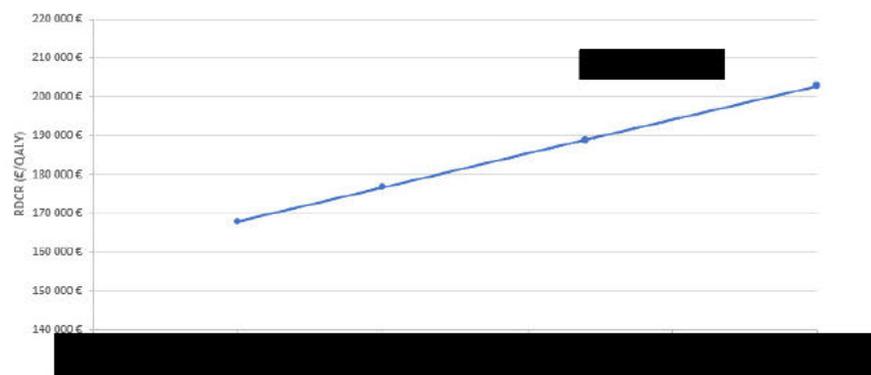


Analyse de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministe

RDCR = 174 315 x prix + 28 500

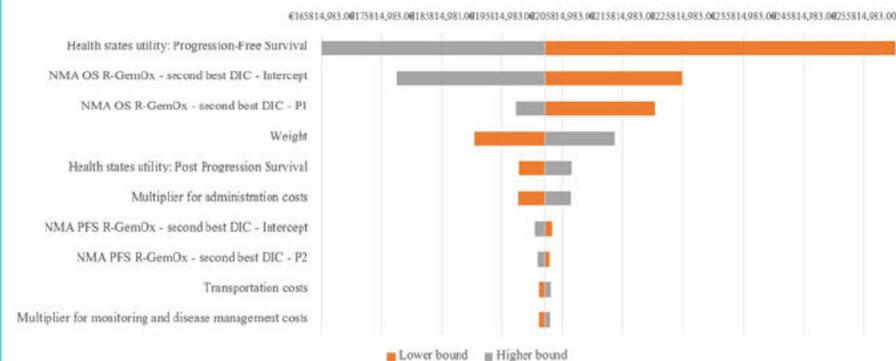
Variation du RDCR en fonction du prix

Variation	RDCR (€/QALY)
Réduction [REDACTED]	188 870
Réduction [REDACTED]	176 668
Réduction [REDACTED]	167 952



Principaux facteurs affectant la variabilité du RDCR :

- Score d'utilité en SSP
- Paramètres de la NMA de la survie globale de R-GemOx



Analyse de sensibilité en scénario

Analyse principale : 202 815 €/QALY	RDCR tafasitamab + lénalidomide vs R-GemOx	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de 5 ans	248 273	+22%
Scores d'utilités issus de l'étude de Chen et al.	156 184	-23%

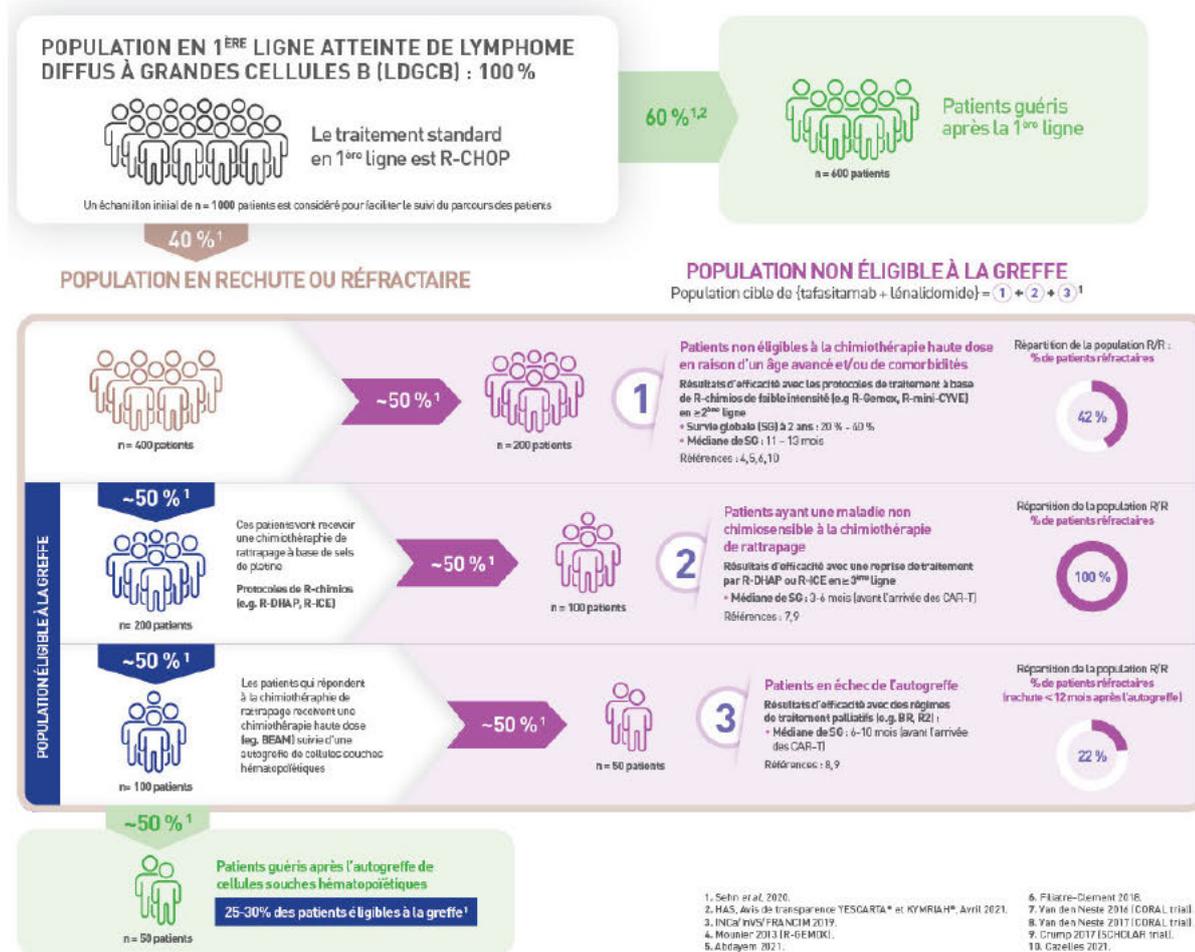
La modification du taux d'actualisation à 0% et du polynôme fractionnaire de la survie globale (4ème meilleure ajustement) conduit à la modification de la frontière d'efficience. Ces analyses de sensibilités produisent alors des RDCR de respectivement 182 836 €/QALY et 207 684 €/QALY par rapport au protocole BR.

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Choix structurant

Sous-population

Figure 1. Sous-groupes identifiés au sein de la population des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques



Comparateurs

Tableau 5. Comparateurs retenus dans l'analyse de référence de l'évaluation de l'efficacité

Options thérapeutiques	Recommandations de prise en charge	Taux d'utilisation en pratique en France	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Impact sur la portée de la conclusion+
------------------------	------------------------------------	--	-------------------------------	-----------------	--

Sous-population « ≥ 70 ans/comorbides » : patients non éligibles à une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe du fait de l'âge et/ou des comorbidités, en 2^{ème} ligne et plus

R-GemOx	Oui (hors AMM)	46,4 % (73)	Oui, cohorte du traitement pré-specified R-GemOx	Inclus en analyse de référence	-
---------	----------------	-------------	--	--------------------------------	---

Options thérapeutiques	Recommandations de prise en charge	Taux d'utilisation en pratique en France	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Impact sur la portée de la conclusion+
BR	Oui (hors AMM)	9,8 % (15)	Oui, cohorte du traitement pré-spécifié BR	Inclus en analyse de référence	-
Autre R-Chimio	Oui (hors AMM)	20,1 % (32)	Non	Exclus	Faible, efficacité et coût attendus similaires aux R-GemOx
R-DHAP ou assimilés	Non	12,6 % (20)	Non	Exclus	Faible, coût attendus similaires aux R-GemOx
Sans chimio	Oui (hors AMM)	5,8 % (9)	Non	Exclus	Faible, peu utilisé en pratique clinique
dont R-lénalidomide (R ²)	Oui (hors AMM)	3,6 % (6)	Non	Exclus	Faible, peu utilisé en pratique clinique
Chimio sans R	Oui (hors AMM)	3,4 % (5)	Non	Exclus	Faible, peu utilisé en pratique clinique
R-ICE ou assimilés	Non	2,0 % (3)	Non	Exclus	Faible, peu utilisé en pratique clinique

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique L-MIND - Raisons d'inéligibilité à l'ACSH

	Tafasitamab + lénalidomide (n = 81)
Raisons de l'inéligibilité à la ACSH	
Patients réfractaires à la chimiothérapie	18 (22,5)
Âge élevé ou comorbidités	48 (60,0)
Comorbidités	11 (13,8)
Âge élevé	37 (46,3)
Autres raisons	14 (17,5)
Refus d'une CHD/ACSHd	13 (16,3)
Autre	1 (1,3)

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 7. Caractéristiques des patients de la sous-population « ≥70 ans/comorbides »

Sources des données	L-MIND	Etude CANCEROLOGY
Traitements	Tafasitamab + lénalido- mide (n = 48)	Non éligibles du fait de l'âge et/ou des comorbidi- tés (n=157)
Age, années		
Moyenne (ET)	74,8 (5,56)	77,5 (4,91)
Groupes d'âges, n (%)		
<60	2 (4,2)	NR
<65	3 (6,3)	NR
≤70	6 (12,5)	6 (3,9)
>70	42 (87,5)	151 (96,1)
Sexe, nombre de patients		
Homme	31 (64,6)	82 (51,8)
Femme	17 (35,4)	76 (48,2)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	76,7 (16,12)	70,2 (12,9)
Taille, cm		
Moyenne (ET)	167,7 (9,52)	167,5 (9,7)
Nombre de lignes de traitement antérieures (traitements du LDGCB), n (%)		
1	29 (60,4)	108 (68,5)
2	17 (35,4)	45 (28,5)
3 et +	2 (4,2)	5 (3)
Score ECOG, nombre de patients		
0	15 (31,3)	2 (1,4)
1	28 (58,3)	99 (63,0)
2+	5 (10,4)	56 (35,6)
Score IPI		
Risque faible et moyennement faible (Score IPI : 0-2)	24 (50,0)	40 (25,1)
Risque élevé et moyennement élevé (Score IPI : 3-5)	24 (50,0)	118 (74,9)
Maladie réfractaire primaire, n (%)		
Oui	8 (16,7)	14 (8,7)
Non	40 (83,3)	138 (87,8)
Non précisé	0 (0,0)	5 (3,5)
Maladie réfractaire au dernier traitement du LDGCB, n (%)		

Oui	21 (43,8)	NR
Non	27 (56,3)	NR
Patients ayant précédemment reçu une ACSH, n (%)		
Oui	0 (0,0)	NR
Non	48 (100,0)	NR

4.2.2. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Tableau 8. Données issues des études cliniques réalisées sur le produit évalué dans l'indication demandée au remboursement – Etude L-MIND

Références	A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with Tafasitamab in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02399085
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du tafasitamab associé au lénalidomide en termes de taux de réponse global chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire.
Type de l'étude	Étude de phase II, d'efficacité et de tolérance, multicentrique, simple bras, non comparative.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 29/03/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/11/2018 Date de la dernière extraction disponible : 30/10/2020 Etude conduite dans 35 centres parmi les 56 sollicités, dans 10 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 9 patients – Appendix de Salles et al 2020)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient notamment : <ul style="list-style-type: none"> – âge > 18 ans ; – un des diagnostics histologiquement confirmé suivants : LDGCB intermédiaire inclassable dit NOS (not otherwise specified) ; lymphome à grandes cellules B riche en cellules T ou en histiocytes ; LDGCB des personnes âgées positif pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) (LDGCB positif à EBV) ; lymphome folliculaire (LF) de grade 3b ; lymphome composite avec une composante de LDGCB et une rechute ultérieure de LDGCB, selon la classification révisée euro-américaine/Organisation Mondiale de la santé des lymphomes (REAL/WHO). En outre, les patients présentant des signes de transformation histologique vers un LDGCB à partir d'un diagnostic initial de lymphome de bas grade (e.g. une atteinte indolente telle qu'un lymphome folliculaire, un lymphome de la zone marginale, une leucémie lymphoïde chronique) en LDGCB avec une rechute ultérieure du LDGCB étaient également éligibles ; – des tissus tumoraux frais pour une analyse anatomopathologique centralisée et des études corrélatives devaient être fournis en complément de la participation à cette étude. Si le recueil d'un échantillon de tissu tumoral frais du patient n'était pas réalisable, des tissus tumoraux acquis dans les 3 ans précédant le screening de l'étude devaient être disponibles à ces fins ; – patients devant : <ul style="list-style-type: none"> – présenter une maladie en rechute et/ou réfractaire telle que définie par les critères du groupe de travail international publiés par Cheson et al. en 2007 ; – avoir au moins un site de la maladie mesurable de façon bidimensionnelle. La lésion devait avoir un diamètre transversal $\geq 1,5$ cm (dans sa plus grande dimension) et un

diamètre perpendiculaire $\geq 1,0$ cm (dans sa plus grande dimension) à l'inclusion. La lésion devait être positive à la tomographie par émission de positrons (selon la définition de Juweid et al., 2007) ;

- avoir reçu au moins une et pas plus de trois lignes de traitement systémiques antérieures (i.e. relever d'un traitement de 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} ligne) pour le traitement du LDGCB, dont une thérapie ciblant le CD20 (e.g. rituximab) ;
- avoir un score de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2 ;
- patients qui n'étaient pas considérés comme éligibles selon l'appréciation de l'investigateur, ou qui ne voulaient pas recevoir un traitement de rattrapage intensif, incluant une greffe de cellules souches autologues hématopoïétiques (ACSH), en raison, mais sans s'y limiter, de leur âge avancé, de comorbidités, de l'impossibilité ou du refus de pratiquer l'ACSH. La raison de l'inéligibilité d'un patient devait être documentée dans les données sources du patient.
- patients répondant, au screening, aux critères de laboratoire suivants :
 - numération absolue des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (sauf si la neutropénie était secondaire à une atteinte de la moelle osseuse due au LDGCB)
 - numération plaquettaire $\geq 90 \times 10^9/L$ (sauf si la baisse des plaquettes était secondaire à une atteinte de la moelle osseuse due au LDGCB) ;
 - bilirubine sérique totale $\leq 2,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN), sauf si l'élévation était secondaire au syndrome de Gilbert ou à une atteinte hépatique documentée liée au lymphome. Dans ces deux cas, les patients pouvaient être inclus si la bilirubine totale était $\leq 5 \times$ LSN ;
 - alanine aminotransférase (ALAT) ; aspartate aminotransférase (ASAT), et phosphatase alcaline (PAL) $\leq 3 \times$ LSN ou $< 5 \times$ LSN dans le cas d'atteinte hépatique documentée ;
 - clairance de la créatinine sérique ≥ 60 mL/minute, mesurée ou calculée à l'aide de la formule standard de Cockcroft et Gault.
- les femmes en âge de procréer ne devaient pas être enceintes à la date du screening, ce qui devait être confirmé par un test de grossesse sérique négatif lors du screening et par un test sanguin négatif avant le début de l'étude. Elles devaient accepter d'effectuer des tests de grossesse réguliers tout au long de l'étude et après la fin de l'étude. Enfin, elles devaient s'abstenir d'allaiter pendant et trois mois après la période de l'étude.

Principaux critères de non-inclusion

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

les patients ayant :

- tout autre type histologique de lymphome, incluant le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou le lymphome de Burkitt ;
- un LDGCB réfractaire primaire (maladie évoluant au cours du traitement de la première ligne selon les critères de réponse du « International Working Group » (IWGRC) publiés par Cheson et al. en 2007 et/ou présentant une réponse inférieure à une réponse partielle (RP) au traitement de 1^{ère} ligne ou une récurrence/progression de la maladie dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne)² ;
- une antériorité connue de LDGCB à profil "double/triple-hit", caractérisé par une détection simultanée de translocations de MYC et BCL-2 et/ou BCL-6, détectée par hybridation in situ par fluorescence. Un test avant l'inclusion dans l'étude n'était pas requis³ ;
- les patients ayant, dans les 14 jours précédant le jour 1 du traitement de l'étude :
 - reçu un traitement ciblant CD20, une chimiothérapie, une radiothérapie, un traitement anticancéreux expérimental ou tout autre traitement spécifique du lymphome ;
 - eu une intervention chirurgicale majeure ou subi une blessure traumatique importante ;

² Ce critère d'exclusion a fait l'objet d'un amendement le 27 juin 2016 visant à modifier la définition de « réfractaire primaire ». Auparavant, la définition était la suivante : « existence d'une rechute/progression du LDGCB dans les 3 mois suivant l'achèvement d'un traitement antérieur contenant un traitement ciblant le CD20 », si bien que jusqu'à l'amendement, des patients réfractaires primaires ont été inclus dans l'étude (n= 15)

³ Il faut souligner qu'en l'absence de test pratiqué chez les patients pour identifier ce profil « double/triple-hit », les patients pouvaient être inclus dans l'étude quel que soit leur statut

- reçu un vaccin vivant atténué ;
- reçu un traitement antibiotique par voie parentérale pour des infections actives récurrentes ;
- les patients :
 - qui, de l'avis de l'investigateur, n'étaient pas suffisamment rétablis des effets indésirables des traitements antérieurs ;
 - ayant déjà été traités avec une thérapie ciblée anti-CD19 ou des médicaments immunomodulateurs (IMiDs®) (e.g. thalidomide, lénalidomide) ;
 - ayant des antécédents d'hypersensibilité à des composés biologique ou chimique similaire à tafasitamab, aux IMiDs® et/ou aux excipients contenus dans les formulations des médicaments à l'étude ;
 - ayant reçu une ACSH dans les 3 mois précédant la signature du formulaire de consentement éclairé. Les patients qui avaient un antécédent plus lointain d'ACSH devaient justifier d'un rétablissement complet des constantes hématologiques avant de pouvoir être recrutés dans l'étude ;
 - ayant reçu une greffe de cellules souches allogéniques ;
 - ayant des antécédents de thrombose/embolie veineuse profonde, de menace de thromboembolie ou de thrombophilie connue ou qui présentaient un risque élevé d'accident thromboembolique selon l'avis de l'investigateur et qui n'étaient pas disposés/aptés à prendre un traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux pendant toute la durée du traitement ;
 - étant simultanément traités par d'autres traitements anticancéreux ou expérimentaux.
- patients ayant des antécédents de tumeurs malignes autres que LDGCB, à moins que le patient n'ait été en rémission pendant ≥ 5 ans avant la pré-inclusion ; les patients présentant une tumeur de la liste ci-dessous dans les 5 années étaient éligibles :

carcinome basocellulaire de la peau ;

carcinome épidermoïde de la peau ;

carcinome in situ du col de l'utérus ;

carcinome in situ du sein ;

carcinome in situ de la vessie ;

découverte histologique fortuite d'un cancer de la prostate (tumeur/ganglion/métastase au stade T1a ou T1b).

- patients présentant :

une sérologie positive pour l'hépatite B et/ou C ;

une séropositivité connue ou des antécédents d'infection virale active par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;

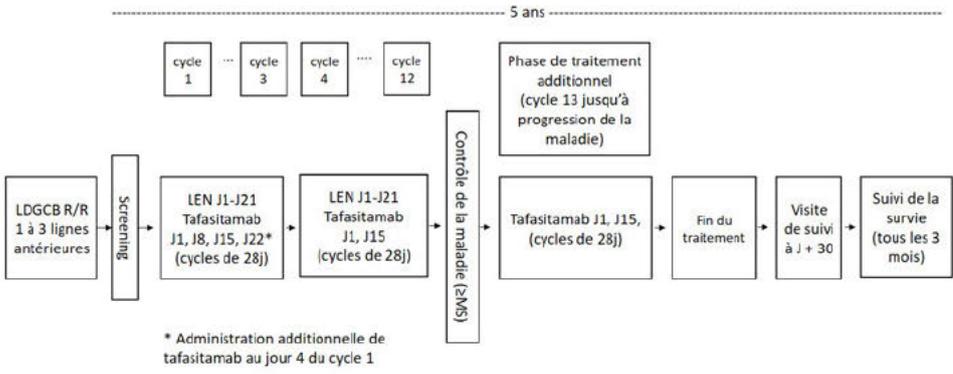
un lymphome avec atteinte du système nerveux central (SNC) – à l'inclusion ou dans les antécédents médicaux ;

des antécédents ou preuves de maladies cardiovasculaires, du SNC et/ou d'autres maladies systémiques cliniquement significatives qui, de l'avis de l'investigateur, auraient empêché la participation à l'étude ou compromis la capacité du patient à donner son consentement éclairé ;

des antécédents ou preuves de troubles rares héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ;

des anomalies gastro-intestinales, y compris l'incapacité à prendre des médicaments par voie orale, nécessitant une alimentation par voie intraveineuse (IV) ou suite à une intervention chirurgicale affectant l'absorption ;

des antécédents ou des preuves d'insuffisance hépatique grave (bilirubine sérique totale > 3 mg/dL), d'ictère, sauf si elle est secondaire au syndrome de Gilbert ou à une atteinte hépatique documentée par un lymphome.

Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>Tous les patients ont reçu pour une durée allant jusqu'à 12 cycles de 28 jours, la bithérapie suivante :</p> <p>lénalidomide (LEN), 25 mg, par voie orale, 1 fois par jour, durant les 21 premiers jours de chaque cycle ;</p> <p>tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, les jours 1, 8, 15 et 22 des trois premiers cycles (avec une dose supplémentaire à J4 du premier cycle), puis à J1 et J15 lors des cycles suivants.</p> <p>Puis, les patients ont reçu un traitement en monothérapie, par cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie :</p> <p>tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, à J1 et J15 de chaque cycle.</p> <p>Figure 2 : Schéma de l'essai L-MIND</p>  <p>LDGCB R/R 1 à 3 lignes antérieures → Screening → LEN J1-J21 Tafasitamab J1, J8, J15, J22* (cycles de 28j) → LEN J1-J21 Tafasitamab J1, J15 (cycles de 28j) → Contrôle de la maladie (ZMS) → Phase de traitement additionnel (cycle 13 jusqu'à progression de la maladie) → Tafasitamab J1, J15, (cycles de 28j) → Fin du traitement → Visite de suivi à J + 30 → Suivi de la survie (tous les 3 mois)</p> <p>* Administration additionnelle de tafasitamab au jour 4 du cycle 1</p> <p>Source : CSR de L-MIND, version 1.0 (cut-off 30 nov 2018) – Figure 9 p. 36</p> <p>L'essai clinique L-MIND était composé des périodes suivantes :</p> <p>la période de screening : débutant le jour de la signature du formulaire de consentement éclairé et d'une durée de 28 jours maximum ;</p> <p>la période de traitement : avec un maximum de 12 cycles de bithérapie de tafasitamab + lénalidomide, suivis de la poursuite du tafasitamab en monothérapie, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité jugée inacceptable, ou arrêt pour toute autre raison ;</p> <p>la période de suivi : composée d'une visite de suivi de tolérance (à J30 après la dernière administration du traitement étudié) et d'une période de suivi de la survie jusqu'à 5 ans après le jour 1 du cycle 1 avec un appel téléphonique tous les 3 mois afin de renseigner : le statut du patient, un autre cancer primitif, toute information sur les traitements anticancéreux instaurés depuis l'arrêt du traitement.</p> <p>Etant donné que l'association tafasitamab + lénalidomide n'avait pas été évaluée auparavant dans une étude clinique, un comité de revue de la tolérance, a effectué un examen de la tolérance basé sur le nombre et le type d'évènements indésirables (EI) survenus et sur les valeurs de laboratoire (biochimie et hématologie), après que les 6 premiers patients aient eu terminé le premier cycle de traitement. Cette évaluation a conclu que l'association tafasitamab + lénalidomide 25 mg/jour était bien tolérée, permettant ainsi la poursuite de l'étude.</p>
Traitements étudiés	Les patients ont reçu, en premier lieu et durant un maximum de 12 cycles de 28 jours, une bithérapie composée de :

	<p>lénalidomide, 25 mg, par voie orale, 1 fois par jour, durant les 21 premiers jours de chaque cycle ;</p> <p>tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, les jours 1, 8, 15 et 22 des trois premiers cycles (avec une dose supplémentaire à J4 du premier cycle), puis à J1 et J15.</p> <p>Par la suite, les patients ont reçu un traitement en monothérapie, par cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie :</p> <p>tafasitamab, 12 mg/kg, par voie IV, à J1 et J15.</p> <p>Les motifs d'arrêt de traitement (un ajustement de la dose de tafasitamab n'étant pas prévu dans le RCP) pouvaient être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression de la maladie ; - toxicité jugée inacceptable ; - arrêt pour toute autre raison. - Traitements concomitants autorisés : <ul style="list-style-type: none"> - antipyrétiques (paracétamol 1000 mg po/IV ou équivalent) ; - antihistaminique H1 (diphénhydramine 25-50 mg IV ou équivalent) ; - antihistaminique H2 (cimétidine 300 mg po, ranitidine 150 mg POs ou équivalent) ; - glucocorticostéroïdes (méthylprednisolone 80-120 mg IV ou équivalent) ; - meperidine (25 mg POs ou IV).
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère de jugement principal de l'étude était :</p> <p>le taux de réponse global (TRG) évalué par un comité indépendant et défini comme le pourcentage de patients ayant présenté comme meilleure réponse, à tout moment dans l'étude, une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) au traitement étudié [TRGIRC = RCIRC + RPIRC].</p> <p>Il s'agit d'une analyse en intention de traiter (ITTm) dans la population « Full Analysis Set » (FAS) comprenant tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab et de lénalidomide.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient :</p> <p>taux de réponse global évalué par l'investigateur et défini par le nombre de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au traitement étudié [TRGINV = RCINV + RPINV] ;</p> <p>taux de contrôle de la maladie évalué par l'investigateur et un comité indépendant et défini par la proportion de patients ayant présenté une réponse complète, partielle ou une stabilité de la maladie (SM) sur la base de la meilleure réponse objective obtenue au cours de l'étude [TCMIRC = RCIRC + RPIRC + SMIRC ; TCMINV] ;</p> <p>durée de réponse évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le délai entre la date initiale de la réponse tumorale et la date où une première modification de la réponse a été notée (DdRIRC ; DdRINV) ;</p> <p>survie sans progression évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le temps écoulé entre la première prise du médicament à l'étude et la progression de la tumeur ou le décès quelle qu'en soit la cause (SSPIRC ; SSPINV) ;</p> <p>délai avant la progression de la maladie évalué par l'investigateur et un comité indépendant, et défini par le temps écoulé entre la première prise du médicament de l'étude et la progression de la maladie (les seuls événements d'intérêt sont limités à la progression de la maladie et au décès lié au lymphome ; les décès d'autres causes n'ont pas été pris en compte dans le cadre de l'évaluation de ce critère) (TTPIRC ; TTPINV) ;</p> <p>survie globale évaluée par l'investigateur et un comité indépendant et définie par le temps entre la première administration du médicament à l'étude et la date du décès (SGIRC ; SGINV) ;</p>

	<p>délai avant le traitement suivant évalué par l'investigateur et un comité indépendant et défini par le temps entre la première administration du traitement à l'étude et l'instauration de la thérapie anti-cancéreuse suivante (pour quelle que raison que ce soit, y compris la progression de la maladie, la toxicité du traitement ou la préférence du patient) ou le décès (TATSIRC ; TATSINV)⁴.</p> <p>Autres principaux critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tolérance : fréquence et gravité des événements indésirables (EI) ; – immunogénicité : détermination et caractérisation de la potentielle formation d'anticorps anti-tafasitamab ; – biomarqueurs : corrélation entre les paramètres d'efficacité et certains marqueurs (expression du CD19 à l'inclusion, comptage des cellules NK périphériques,...)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon, 80 patients, a été calculée pour le critère de jugement principal, suivant une logique de test de norme selon les hypothèses suivantes :</p> <p>une fréquence de référence pour le test de norme du taux de réponse global, de 20 % avec le lénalidomide seul</p> <p>une hypothèse que l'association tafasitamab + lénalidomide conduise à une fréquence des réponses à 35 %.</p> <p>En appliquant un test binomial exact avec un taux de significativité bilatéral de 5 % et une puissance de 85 %, la taille de l'échantillon estimée était de 73 patients (calcul effectué par nQuery Advisor® 7.0). Dans cette situation, un taux de réponse global de 32 % permettait d'avoir un résultat statistiquement supérieur avec l'association à celui précédemment observé avec la monothérapie</p> <p>En supposant un taux d'arrêt prématuré de 10 %, la taille totale de l'échantillon a été estimée à environ 80 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Les critères de jugement primaire et secondaires ont été analysés de manière descriptive pour chaque population d'analyse en utilisant les statistiques appropriées (valeurs absolues/pourcentages pour les variables discrètes ; moyenne, médiane, écart type, minimum, maximum, nombre d'observations valides pour les variables continues). Pour les variables spécifiques, des valeurs de p ainsi que des intervalles de confiance (IC) de 95% ont été présentés. Aucune hypothèse d'analyse statistique formelle n'a été prévue.</p> <p>Pour le TRG, le nombre et le pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse objective une RC ou une RP ainsi que les limites de l'IC à 95% (en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson) ont été présentés.</p> <p>Pour les analyses de survie (SG, SSP, etc...), la méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer le 1er quartile, la médiane, le 3ème quartile et leurs intervalles de confiance.</p> <p>L'analyse principale a été réalisée environ 12 mois après le recrutement du dernier patient.</p> <p>L'analyse finale sera réalisée lorsque tous les patients auront eu leur visite de fin d'étude.</p> <p>Populations d'analyse</p> <p>Population incluse, n = 81 : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration d'un traitement de l'étude (tafasitamab ou lénalidomide) ;</p> <p>Population FAS (Full Analysis Set), n = 80 : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab et de lénalidomide. Il s'agissait de la population</p>

⁴ Le délai avant traitement suivant est traduit par « time-to-next treatment » (TTNT) dans le CSR de L-MIND

principale pour toutes les analyses d'efficacité et les caractéristiques des patients à l'inclusion ;

Population PP (Per Protocol), n = 70 : comprend tous les patients de la population FAS, sans déviation majeure au protocole⁵ susceptible d'interférer avec l'interprétation des analyses principales. La population PP comprenait tous les patients de la population FAS qui avaient reçu au moins une administration de tafasitamab + lénalidomide et qui avaient eu au moins une évaluation postérieure à l'évaluation basale ;

Population de tolérance SAF (Safety Analysis Set), n = 81 : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab ou de lénalidomide et qui ont fait l'objet d'au moins une évaluation de la tolérance après l'évaluation basale ;

Population d'analyse PK, n = 81 : comprend tous les patients ayant reçu au moins une administration de tafasitamab et ayant au moins une concentration sérique quantifiable de tafasitamab ;

Population d'analyse de l'immunogénicité, n = 81 : la population d'analyse de l'immunogénicité comprend les patients qui ont eu au moins une évaluation des anticorps anti-tafasitamab.

Principaux amendements au protocole

Le protocole original soumis au comité éthique et aux autorités de santé était la version 3.0, datée du 18 mars 2015. Jusqu'au 30 novembre 2018, cette version a été amendée 3 fois. Les principales modifications sont décrites dans le tableau ci-dessous et la description complète est disponible dans le CSR de L-MIND version 1.0, p.93-96 :

Amendement 1 (27 mai 2015)	Modification de la posologie de tafasitamab : administration bi-hebdomadaire à partir du cycle 4.
Amendement 2 (27 juin 2016)	Mise à jour des critères d'inclusion, autorisant jusqu'à trois lignes de traitement préalables pour le traitement du LDGCB (versus deux lignes précédentes avant l'amendement) ; Suppression de la limite d'âge supérieure de 80 ans à l'inclusion ; Mise à jour du critère de non inclusion 1b : révision de la définition du LDGCB réfractaire primaire comme une « réponse moins bonne qu'une RP au traitement de première ligne ou une progression dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première ligne » ; la nécessité d'avoir « une rechute/progression du DLBCL après au moins 3 mois suivant l'achèvement d'un traitement antérieur contenant un traitement ciblant le CD20 » a été supprimée ⁶ ; Ajout d'une description histologique détaillée des LDGCB pour l'inclusion ; Suppression de la nécessité d'avoir une clairance de la créatinine d'au moins 60 ml/min pour la poursuite du traitement expérimental, étant donné que ce n'était pas mentionné dans le RCP du lénalidomide. La nécessité d'avoir 60 ml/min à l'inclusion est restée inchangée.

⁵ Sur la base des évaluations locales sur site, tous les patients recrutés dans L-MIND avaient un diagnostic de LDGCB. Cependant, sur la base des biopsies tumorales analysées de manière centralisée, seulement 70 patients sur les 80 de la population d'analyse FAS (87,5%) ont été confirmés histologiquement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les 2 groupes étaient similaires, si bien que l'impact sur les résultats d'efficacité pouvait être considéré comme faible.

⁶ Avant cet amendement, les patients ayant rechuté entre 3 et 6 mois après le traitement de 1^{ère} ligne incluant un traitement ciblant le CD-20 étaient inclusibles et répondaient à la nouvelle définition du NCCN de « réfractaire primaire ». De fait, 15 patients réfractaires primaires sont inclus dans l'étude L-MIND.

Amendement 3
(23 octobre 2017)

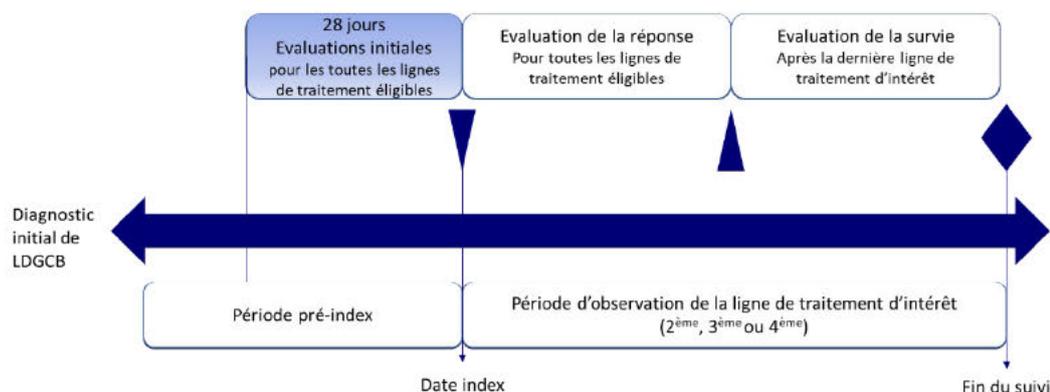
Prolongation de l'utilisation du tafasitamab au-delà du 24ème cycle et jusqu'à la progression de la maladie ;
Évaluation de la maladie par scanner/IRM pendant la phase de traitement supplémentaire, une fois par an au maximum.

Tableau 9. Données issues des études cliniques réalisées sur le produit évalué dans l'indication demandée au remboursement – Etude RE-MIND2

Référence	An Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (R/R DLBCL), to Compare Outcomes to Those From Tafasitamab + Lenalidomide in the L-MIND Study (RE-MIND2)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT04697160
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal</p> <p>Comparer les données d'efficacité (survie globale et autres critères d'efficacité secondaires notamment le taux de réponse global -dont la réponse complète-, la durée de la réponse, la survie sans progression) de la cohorte L-MIND avec les données d'efficacité dans une population appariée de patients traités en vie réelle par les traitements systémiques mentionnés dans les recommandations l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), et administrés en pratique de routine.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <p>Comparer les données d'efficacité de chaque cohorte de traitement pré-spécifiée et appariée avec celles des patients de la cohorte L-MIND :</p> <p>Bendamustine + Rituximab (BR) ;</p> <p>Rituximab Gemcitabine, Oxaliplatine (R-GemOx) ;</p> <p>Rituximab + Lenalidomide (R2) ;</p> <p>CD19 CAR-T cells ;</p> <p>Polatuzumab vedotin + BR ;</p> <p>Monothérapie par Pixantrone ;</p> <p>Caractériser l'efficacité de traitements systémiques dans le champ du LDGCB R/R</p> <p>Caractériser la tolérance de traitements systémiques du LDGCB R/R par rapport à celle de l'association tafasitamab+ lénalidomide dans la cohorte L-MIND en ayant recours au temps sous traitement et aux raisons d'arrêt des différents traitements</p>
Type de l'étude	Etude observationnelle rétrospective des patients traités pour un LDGCB R/R non éligibles à une ACSH et traités en 2ème, 3ème ou 4ème ligne par des traitements systémiques recommandés par l'ESMO ou le NCCN, dans le monde en 2020, destinée à servir de comparateur externe pour l'étude L-MIND
Date et durée de l'étude	<p>Date du protocole (v1.0) : 20 décembre 2019</p> <p>Date de 1ère donnée recueillie : 1er avril 2020</p> <p>Date de dernière données recueillie : 13 novembre 2020</p> <p>Etude conduite dans 164 centres dans 12 pays en Amérique du Nord, en Europe (dont 30 centres et 264 patients en France) et en Asie Pacifique (CSR de RE-MIND2, tableau 6, p.54)</p>
Principaux critères d'éligibilité	<p>Les principaux critères d'éligibilité (calqués sur l'étude L-MIND) étaient :</p> <p>âge > 18 ans au diagnostic de LDGCB ;</p> <p>un des diagnostics histologiquement confirmé : LDGCB intermédiaires inclassables dits NOS (not otherwise specified) ; lymphome à grandes cellules B riche en cellules T ou en histiocytes ; LDGCB des personnes âgées positif pour le virus Epstein-Barr (EBV) (LDGCB positif à EBV) ; lymphome</p>

	<p>folliculaire (LF) de grade 3b ; lymphome composite avec une composante de LDGCB et une rechute ultérieure de LDGCB, selon la classification révisée euro-américaine/Organisation Mondiale de la santé des lymphomes (REAL/WHO). En outre, les patients présentant des signes de transformation histologique vers un LDGCB à partir d'un diagnostic initial de lymphome de bas grade (e.g. une atteinte indolente telle qu'un lymphome folliculaire, un lymphome de la zone marginale, une leucémie lymphoïde chronique) en LDGCB avec une rechute ultérieure du LDGCB étaient également éligibles ; présenter une maladie en rechute et/ou réfractaire à au moins 1 ligne de traitement systémique (c'est-à-dire inclusion de patients avec un LDGCB R/R qui avaient reçu une 2ème ligne ou plus de traitement ; les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement étaient non éligibles) dont une ligne comprenant un traitement anti-CD20.</p>
<p>Principaux critères de non éligibilité</p>	<p>Les principaux critères de non-éligibilité (calqués sur l'étude L-MIND) étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'avoir la présence d'un lymphome avec une atteinte du système nerveux central (SNC) – au diagnostic initial de LDGCB ; - d'avoir déjà été traité avec une thérapie ciblée anti-CD19 ou des traitements immunomodulateurs IMiDs (e.g. thalidomide, lénalidomide) en 1ère ligne de traitement du LDGCB ; - d'avoir reçu une greffe de cellules souches allogéniques, - des antécédents de tumeurs malignes autres que LDGCB, à moins que le patient n'ait été en rémission pendant ≥ 5 ans avant l'inclusion ; les patients présentant une tumeur de la liste ci-dessous dans les 5 années restaient éligibles : <p>carcinome basocellulaire de la peau carcinome épidermoïde de la peau carcinome in situ du col de l'utérus carcinome in situ du sein carcinome in situ de la vessie</p> <p>découverte histologique fortuite d'un cancer de la prostate (tumeur/ganglion/métastase au stade T1a ou T1b)</p> <p>- d'avoir été traité par tafasitamab.</p>
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>Sans objet</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients éligibles ont été identifiés à partir des dossiers médicaux des hôpitaux universitaires, des hôpitaux publics et des cabinets privés (ci-après dénommés les "sites"). Les sites ont été sélectionnés en fonction de l'exhaustivité des données et du nombre de patients disponibles dans leurs dossiers médicaux.</p> <p>Les données telles que les caractéristiques de base, les résultats en termes d'efficacité et l'interruption ou l'abandon du traitement en raison d'événements indésirables ont été collectées à partir des dossiers médicaux existants, y compris les dossiers papiers ou électroniques des patients traités pour un LDGCB R/R.</p> <p>Plusieurs périodes ont été définies (Figure 3) :</p> <p>Période pré-index : temps entre le diagnostic initial de LDGCB, ou d'antécédent de cancer autre que le LDGCB, et la date index des traitements mentionnés (2ème, 3ème ou 4ème ligne)</p> <p>Date index : pour une ligne donnée (2ème, 3ème ou 4ème ligne), début du traitement quel qu'il soit dans l'indication du LDGCB R/R</p> <p>Période d'observation : temps entre la date d'index et la fin du suivi, y compris l'évaluation de la survie</p> <p>Période de recueil des données avant traitement : 28 jours d'évaluation des valeurs basales avant la date index</p> <p>Fin du suivi : définie soit par le décès, soit par la dernière donnée médicale disponible pour le traitement systémique étudié.</p>

Figure 3 : Schéma de l'étude RE-MIND2



Source : CSR de RE-MIND2, Figure 2, p.31

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Certains traitements pré-spécifiés ont fait l'objet de cohortes d'analyses spécifiques après appariement spécifique pour chaque cohorte sur des critères définis dans la section « Appariement » ci-dessous. Les cohortes de traitements pré-spécifiés sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Bendamustine + Rituximab (BR) Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatine (R-GemOx) Rituximab + Lenalidomide (R2) CD19 CAR-T Therapies (CAR-T) Polatuzumab vedotin + BR (Pola-BR) Monothérapie par pixantrone (PIX).
<p>Critère principal de jugement</p>	<p>Le critère de jugement principal de l'étude était :</p> <p>la survie globale (SG) définie comme le temps écoulé entre la date index et le décès, quelle qu'en soit la cause (documenté par le moment du décès).</p>
<p>Critères secondaires de jugement</p>	<p>Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le taux de réponse global (TRG) est défini comme la proportion de patients présentant une RC ou une RP comme meilleure réponse obtenue à tout moment dans la fenêtre d'analyse avant le début de tout nouveau traitement du LDGCB. – Le taux de réponse complète (RC) est défini comme la proportion de patients présentant une RC comme meilleure réponse obtenue à tout moment dans la fenêtre d'analyse avant le début de tout nouveau traitement du LDGCB. – La durée de la réponse (DdR) est définie comme le temps entre la date de la 1^{ère} réponse tumorale documentée pour une ligne de traitement donnée et la date de l'évènement défini comme la 1^{ère} progression ou le décès quelle qu'en soit la cause – La survie sans évènement (SSE) est définie comme le temps entre la date de l'index et la date de progression de la maladie, de début d'un nouveau traitement du LDGCB ou de décès de toute cause, quel que soit l'évènement survenant en premier, – La survie sans progression (SSP) a été définie comme le temps entre la date d'index pour une ligne de traitement donnée et la date de progression de la tumeur ou de décès, quelle qu'en soit la cause. – Le délai avant le traitement suivant (TATS) a été défini comme le temps entre la date d'index pour une ligne de traitement donnée et le début du traitement suivant du LDGCB (les traitements comprennent : une ACSH, un nouveau médicament systémique du LDGCB, une chirurgie ou une radiothérapie, quelle qu'en soit la raison) ou le décès, quel que soit l'évènement survenant en premier – Taux d'arrêt du traitement en raison d'évènements indésirables – Durée d'exposition au traitement

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'inclusion d'environ 2800 patients⁷ ayant reçu au moins un traitement parmi ceux figurant dans les recommandations du NCCN/ESMO, a été jugée nécessaire pour réaliser un ajustement de qualité des cohortes respectives, préalablement à la mise en œuvre des analyses de comparaison des résultats d'efficacité (sous l'hypothèse d'un Hazard Ratio (HR) de 0,572 pour atteindre une puissance de plus de 70 % dans le cas où 90 événements sur la survie seraient observés : 37 dans L-MIND et 53 dans la cohorte observationnelle) (Plan d'analyse statistique (SAP) de RE-MIND2 p.81).</p> <p>Une analyse intermédiaire a été effectuée afin d'évaluer la qualité de l'ajustement, de déterminer le ratio pour l'appariement 1:N du plus proche voisin et le besoin potentiel d'augmenter le nombre de recueil de données avec des patients supplémentaires. Aucune analyse comparative d'efficacité n'a été effectuée dans cette analyse intermédiaire et aucun patient n'a été exclu après cette analyse.</p> <p>Du fait que la population d'analyse principale de l'essai L-MIND comprenait 80 patients, il était prévu que l'appariement 1:N basé sur le score de propension estimé (ePS) donne une taille maximale d'échantillon de 400 patients dans l'étude MAS_4, avec un rapport d'appariement de 1:4.</p> <p>Une puissance de 81% était atteinte si plus de 91 événements de SG avaient été observés en supposant un HR réel de 0,572 (Plan d'analyse statistique de RE-MIND2, Table 10, p.82).</p>
<p>Appariement</p>	<p>Afin de remédier à d'éventuels biais de sélection et de confusion entre les patients de l'essai L-MIND et ceux des différentes cohortes observationnelles de RE-MIND2, deux principales mesures ont été mises en œuvre :</p> <p>Les critères d'éligibilité et non éligibilité ont été similaires entre les 2 groupes ;</p> <p>L'ajustement des cohortes (cohortes observationnelles respectives de RE-MIND2 et L-MIND) a été effectué en utilisant un score de propension estimé (ePS) pour effectuer un appariement avec le plus proche voisin 1:1* (NN¹ 1:1) en utilisant des covariables d'intérêt à l'inclusion.</p> <p>*Note : des analyses intérimaires ont été réalisées (sans analyse des données d'efficacité) pour établir le ratio de l'appariement 1: N' avec N' ne pouvant excéder 4. Le ratio maximum qui permettrait un équilibre des cohortes suffisants (différence moyenne standardisée ou 'standardized mean difference' [SMD] ≤ 0,2 pour toutes les covariables). Ces analyses ont établi que l'appariement serait de 1 :1.</p> <p>Dans les analyses principales, 9 covariables mesurées à l'inclusion ont été pré-spécifiées et utilisées pour le calcul du score de propension. Les références bibliographiques à l'appui de ces choix sont décrites dans la version 2.0 du Plan d'Analyse Statistique (p.72) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – âge (< 70 ans vs. ≥ 70 ans), – stade d'Ann Arbor (I/II vs. III/IV), – caractère réfractaire à la dernière ligne de traitement (oui vs. non), – nombre de lignes de traitement précédentes (1 vs. 2/3), – antécédents de maladie réfractaire primaire (oui vs. non), – ACSH antérieure (oui vs. non), – neutropénie (seuil < 1,5 x 10⁹/L) (oui vs. non), – anémie (seuil < 10 g/dL) (oui vs. non), – taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) (> borne normale supérieure) (oui vs. non). <p>Appariement aux cohortes « traitement pré-spécifié »</p> <p>L'appariement ne devait être effectué que si le nombre de patients éligibles pour l'appariement dans la cohorte « traitement pré-spécifié » était supérieur au nombre de patients de la population FAS de la cohorte L-MIND (N = 80).</p>

⁷ Parmi les 4 centres ayant participé à l'essai L-MIND, 2 centres ont également participé l'étude RE-MIND2 (l'hôpital Necker (AP-HP), le CHU de Lyon Sud (HCL)).

Pour équilibrer la cohorte L-MIND par rapport aux cohortes « traitement pré-spécifié », un appariement 1:1 du plus proche voisin pour les neuf covariables de base a été effectué. L'analyse comparative avec la cohorte L-MIND n'était effectuée que si un certain équilibre des caractéristiques de base était atteint (différence moyenne standardisée [SMD] $\leq 0,2^*$ pour toutes les covariables).

*Note : un rationnel du seuil SMD $\leq 0,2$ a été annexé au plan d'analyse statistique (version 2.0, 15 décembre 2020, p.92-96) et repris en annexe de la note d'intérêt thérapeutique de MINJUVI (tafasitamab) (cf. Annexe : Rationnel de choix d'un seuil de SMD $\leq 0,2$ pour la démonstration d'équilibre des cohortes de traitement appariées)

Pour s'assurer de la robustesse des résultats suivant la méthode d'appariement choisie, entre la cohorte L-MIND et les cohortes : (i) des traitements systémiques poolés et (ii) des traitements pré-spécifiés de RE-MIND2, des analyses de sensibilité ont été mises en œuvre sur la base de 11 covariables, avec :

l'ajout de l'ECOG (0 to 1 vs. ≥ 2) aux 9 covariables précédentes,

l'historique de maladie principalement progressive⁸ et l'historique de rechute précoce⁹ (ces 2 critères remplaçant « l'historique de maladie réfractaire primaire » utilisé dans la liste des 9 covariables pour les analyses principales)

La méthode de construction du score de propension et de l'appariement est décrite dans le plan d'analyse statistique (section 8.8.1) et annexée dans la note d'intérêt thérapeutique.

Les diagnostics associés à la construction du score de propension (boxplots et overlapping line graphs) sont également présentés en annexe de la note d'intérêt thérapeutique de MINJUVI (tafasitamab).

Population d'analyse

Les populations incluses dans les différents sets d'analyses sont décrites comme suit dans la Figure 4.

Figure 4 : Résumé des populations d'analyse

Overall	i. ENR (100%)
Observational cohort only	i. Ob-ENR
	ii. mOb-FAS (% calculated on Ob-ENR)
	iii. mOb-FAS for pre-specified treatments (% calculated on Ob-ENR)
	iv. Ob-FAS (% calculated on Ob-ENR)
	v. Ob-FAS for each therapy line (% calculated on Ob-ENR)
	vi. Ob-FAS for each pre-specified treatment (% calculated on Ob-ENR)
FAS analysis sets	i. mFAS (% calculated on ENR)
	ii. mFAS for each pre-specified treatment (% calculated on ENR)
	iii. FAS (% calculated on ENR)
	iv. FAS for each pre-specified treatment (% calculated on ENR)
MAS analysis sets	i. mMAS_Pool (% calculated on mFAS)
	ii. mMAS for each pre-specified treatment (% calculated on mFAS for each pre-specified treatments)
	iii. MAS_Pool (% calculated on FAS)
	iv. MAS for each pre-specified treatment (% calculated on FAS for each pre-specified treatment)
	v. MAS_Pool_11Cov (% calculated on FAS)
	vi. MAS_11Cov for each pre-specified treatment (% calculated on FAS for each pre-specified treatment)
	vii. MAS_Pool_18m (% calculated on FAS)
	viii. MAS_18m for each pre-specified treatment (% calculated on FAS for each pre-specified treatment)
	ix. MAS_Pool_2L and MAS_Pool_3+4L (% calculated on FAS)
	x. MAS_Pool_01 (% calculated on FAS)

⁸ Maladie principalement progressive : absence de réponse au traitement de 1^{ère} ligne

⁹ Rechute précoce : rechute dans les 6 mois après la fin du traitement de 1^{ère} ligne

Abréviations : FAS : Full Analysis Set, MAS : Matched Analysis Set

Source : Plan d'analyse statistique (SAP) version 2.0 de l'étude RE-MIND2, Table 3, p.40

La description des populations est détaillée dans le CSR de RE-MIND2, Table 3, p.42-45.

Le détail des nombres de patients dans les différentes populations est décrit dans Appendice du CSR de RE-MIND2, Tables_part1, tableau 14.1.1.1 & tableau 14.1.3.1.

Définition des populations :

La population des patients enrôlés/inclus (ENR) (n=3454) comprend tous les patients recrutés dans l'étude observationnelle RE-MIND2 et ceux de l'essai L-MIND, à l'exception des échecs de screening.

Population de la cohorte observationnelle RE-MIND2

La population des patients enrôlés dans l'étude observationnelle (Ob-ENR) (n=3454) comprend tous les patients inclus dans l'étude observationnelle pour lesquels des données ont été recueillies au cours de cette étude.

La population de l'analyse observationnelle complète (Ob-FAS) (n=3010) comprend tous les patients de la population Ob-ENR ayant une date d'index connue pour chacune des lignes de traitement avec une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index, répondant aux critères d'éligibilité/non éligibilité (E/NE) décrits plus haut, et ayant reçu au moins une dose d'un des médicaments considérés pour l'étude (selon les recommandations du NCCN/ESMO).

La condition d'une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index était respectée si :

un patient avait eu une réponse (RC ou RP comme meilleure réponse) dans la fenêtre d'analyse,

un patient avait progressé ou était décédé dans les 6 mois suivant la date index de la ligne de traitement concernée (du jour 1 au jour 183 de l'étude),

un patient présentait au moins une évaluation de la réponse à la maladie sans réponse au traitement (mentions "maladie stable"/"stable disease" (SD), "indéterminé", "non évaluable" ou "inconnu") dans les 6 mois suivant la date index de la ligne de traitement utilisée (du jour 1 à 183 de l'étude) avec au moins une évaluation supplémentaire ou le constat de son décès à 6 mois ou plus (à partir du jour 184 de l'étude).

Les patients n'ont pas rempli le critère de documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index s'ils n'ont pas répondu au traitement (par exemple, maladie stable [SD] ou maladie progressive [PD] comme meilleure réponse) avec une première évaluation de la réponse tumorale plus de 6 mois après la date index.

Cette règle permet de contrôler un biais d'évaluation¹⁰ qui aurait pu être créé en faveur de L-MIND en raison de la nature observationnelle de l'étude RE-MIND2 (Plan d'analyse statistique version 2.0 p.17 ; p.72)

La population Ob-FAS modifiée (mOb-FAS) (n=3151) est constituée des patients de l'Ob-ENR qui répondaient aux critères d'éligibilité/non éligibilité, mais sans considération de la règle d'une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index pour une ligne de traitement donnée.

Population totale d'analyse

¹⁰ Cette règle permet notamment de ne pas sous-estimer l'efficacité d'un traitement chez un patient en progression après 6 mois, en l'absence d'évaluation préalable qui aurait permis d'identifier une bonne réponse initiale.

La population (FAS) (n=3010) comprend :

les patients de la population observationnelle Ob-FAS,

ET

les patients de la cohorte L-MIND ayant reçu au moins une dose de tafasitamab ET une dose de lé-nalidomide, et justifiant d'une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index (ou décédés). Ces patients ont répondu aux mêmes critères d'E/NE mentionnés dans la section 7 du protocole de RE-MIND2 avant leur inclusion dans l'analyse primaire (FAS).

La population FAS modifiée (mFAS) (n=3151) comprend :

les patients de la population mOb-FAS,

ET

les patients de la cohorte L-MIND ayant reçu au moins une dose de tafasitamab ET une dose de lé-nalidomide, mais sans nécessairement justifier de la règle d'une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index.

Population d'analyse appariée (analyses principales pour l'objectif principal et les objectifs secondaires)

L'appariement était mis en œuvre uniquement si le nombre de patients éligibles pour celui-ci dans les cohortes de traitement pré-spécifiées était plus important que le nombre de patients dans la cohorte L-MIND éligible pour un tel appariement.

La population d'analyse appariée (MAS_Pool) (n=76) est un sous-ensemble de la population FAS comprenant les patients ayant répondu aux critères d'appariement et appariés au format 1:1 entre l'essai L-MIND et la cohorte observationnelle en utilisant un score de propension calculé sur la base des 9 covariables décrites ci-dessus.

La population d'analyse appariée (MAS_R-GemOx (n=74) et MAS_BR (n=75)) est un sous-ensemble de la population FAS établi pour chacun des traitements pré-spécifiés qui ont répondu aux critères d'appariement et appariés sur la base d'un score de propension calculé sur les 9 covariables décrites ci-dessus au format 1:1 entre l'essai L-MIND et la cohorte observationnelle.

Analyses de sensibilité sur l'appariement avec un score de propension à 11 covariables

La population d'analyse appariée (MAS_Pool_11Cov (n=76), MAS_R-GemOx_11Cov (n=59), MAS_Pool_11Cov (n=65)) est un sous-ensemble de la population FAS comprenant les patients ayant répondu aux critères d'appariement et appariés au format 1 :1 entre l'essai L-MIND et la cohorte observationnelle en utilisant un score de propension calculé à partir des 11 covariables ci-dessous :

âge (< 70 ans vs. ≥ 70 ans),

stade d'Ann Arbor (I/II vs. III/IV),

caractère réfractaire à la dernière ligne de traitement (oui vs. non),

nombre de lignes de traitement précédentes (1 vs. 2/3),

historique de maladie primairement progressive (oui vs. non),

historique de rechute précoce (oui vs. non),

ACSH antérieure (oui vs. non),

neutropénie (seuil < 1,5 x 10⁹/L) (oui vs. non),

anémie (seuil < 10 g/dL) (oui vs. non),

taux élevé de LDH (> limite normale supérieure) (oui vs. non),

ECOG (0 to 1 vs. ≥ 2).

**Méthode
d'analyse**

Date du Plan d'Analyse Statistique (SAP) : version 2.0 du 15 décembre 2020

<p>des résultats</p>	<p>Date du gel de base pour les données issues de l'étude L-MIND : 30 novembre 2019, addendum 1 du CSR de L-MIND (soit environ 2 ans après que le dernier patient ait été recruté dans L-MIND)</p> <p>Fenêtre d'analyse</p> <p>La durée maximale de suivi d'un patient dans l'étude L-MIND a été de 44 mois (premier patient recruté : mars 2016, date de gel des données du 30 novembre 2019). Pour garantir une distribution comparable des durées de suivi des patients dans l'étude RE-MIND2 avec les données de L-MIND, une fenêtre d'analyse a été appliquée aux données de RE-MIND2, définie comme la date index pour la ligne de traitement donnée + 44 mois (1338 jours). Cette fenêtre d'analyse a été appliquée pour toutes les analyses. Les observations en dehors de cette fenêtre d'analyse n'ont pas été utilisées (pour aucune analyse). La fenêtre d'analyse a été appliquée par ligne de traitement.</p> <p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Pour les critères d'évaluation binaires tels que le TRG et le taux de RC, des tests exacts de Fisher ont été effectués. L'effet du traitement a été estimé en termes d'Odds Ratio (OR) à l'aide d'un modèle de régression logistique.</p> <p>La différence entre les proportions et le rapport des proportions ainsi que l'IC95% ont été estimés.</p> <p>Pour les analyses de survie tels que SG, SSP, TATS, DdR et SSE, un test du log-rank a été effectué. Le HR ainsi que l'IC95% ont été estimés à l'aide d'un modèle de Cox.</p> <p>Analyses en sous-groupes</p> <p>Le taux de réponse global, le taux de RC, la SG et la SSP ont été calculés dans les différentes cohortes pour les sous-groupes suivants :</p> <p>âge < 70 ans vs. ≥ 70 ans, stade d'Ann Arbor I/II vs. III/IV, réfractaires à la dernière ligne de traitement (oui vs. non), nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs. 2/3), maladie réfractaire primaire (oui vs. non), ACSH préalable (oui vs. non).</p>
<p>Analyses de sensibilité</p>	<p>Analyses de sensibilité :</p> <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée sur l'appariement et à consister en un appariement 1:1 basé sur le score de propension à 11 covariables. Cette analyse a déjà été décrite dans la section « appariement » de ce tableau.</p> <p>D'autres analyses de sensibilité ont été effectuées et leurs approches méthodologiques sont décrites dans le Plan d'Analyse Statistique (p.77) ; il s'agissait notamment des analyses suivantes :</p> <p>Une méthode alternative d'approche pour l'appariement des cohortes (« Balancing using Overlap Weights on estimated propensity scores ») (Austin, 2011 ; Li et al, 2018) ;</p> <p>Réalisée par ligne de traitement (2 vs 3/4) pour la cohorte de traitements systémiques poolées</p> <p>Réalisée par traitement pré-spécifié</p> <p>La technique d'imputation multiple (IM) permettant de traiter les biais liés à données manquantes de covariables mesurées à l'inclusion a été appliquée dans la population FAS avant l'ajustement des populations ;</p> <p>La règle d'une documentation de la réponse dans les 6 mois suivant la date index n'a pas été appliquée pour rendre compte de son effet, en son absence ;</p> <p>Une prise en compte des facteurs de confusion potentiels non mesurés selon des méthodes publiées (« Assessment of unmeasured confounding ») (Rosenbaum et Rubin, 1983 ; Rosenbaum, 1995)</p>

	<p>Réalisée sur le critère de jugement secondaire : taux de réponse global (ORR) (Plan d'Analyse Statistique de RE-MIND2 p.78)¹¹ ;</p> <p>Un appariement 1:1 visant une SMD $\leq 0,1$ pour toutes les covariables à l'inclusion par l'application d'un « caliper », c'est-à-dire l'application d'une distance seuil à ne pas dépasser entre les plus proches voisins, si nécessaire¹².</p> <p>En complément, une analyse de la survie globale chez les patients ayant eu un suivi minimum de 18 mois a été effectuée (CSR de RE-MIND2 p. 209-215)</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Le protocole original soumis au comité éthique et aux autorités de santé était la version 1.0, datée du 20 décembre 2019.</p> <p>Aucun amendement global de ce rapport n'a été publié à ce jour, à l'exception de 2 amendements non majeurs concernant uniquement Taïwan et l'Allemagne.</p>

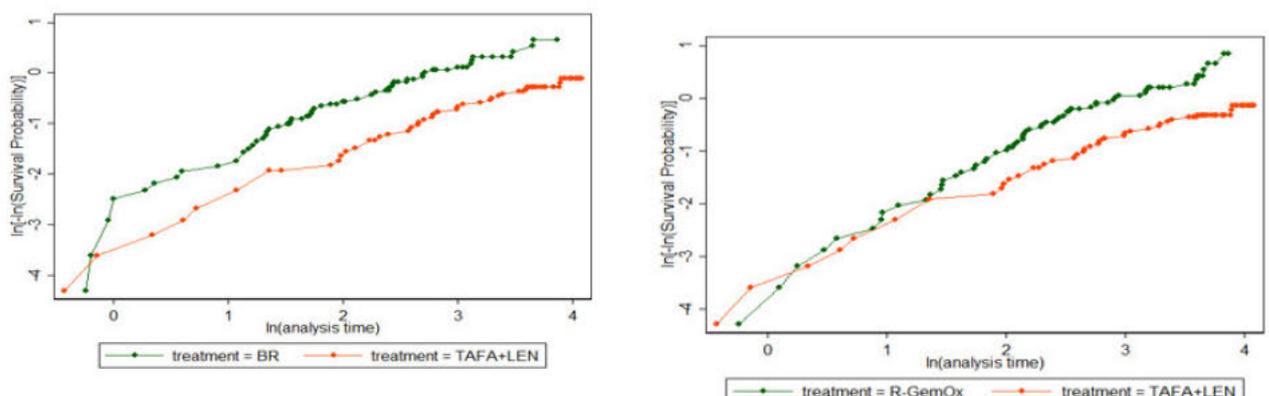
Méthode d'estimation

Courbe de survie globale

Hypothèse des risques proportionnels

L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée en observant le diagramme logarithmique des risques cumulatifs. Avec un croisement des courbes par deux fois pour le traitement R-GemOx l'examen visuel des logarithmes des SG montre que l'hypothèse des risques proportionnels est rejetée (Figure 5).

Figure 5. Graphiques des logarithmes du risque cumulés – Survie globale

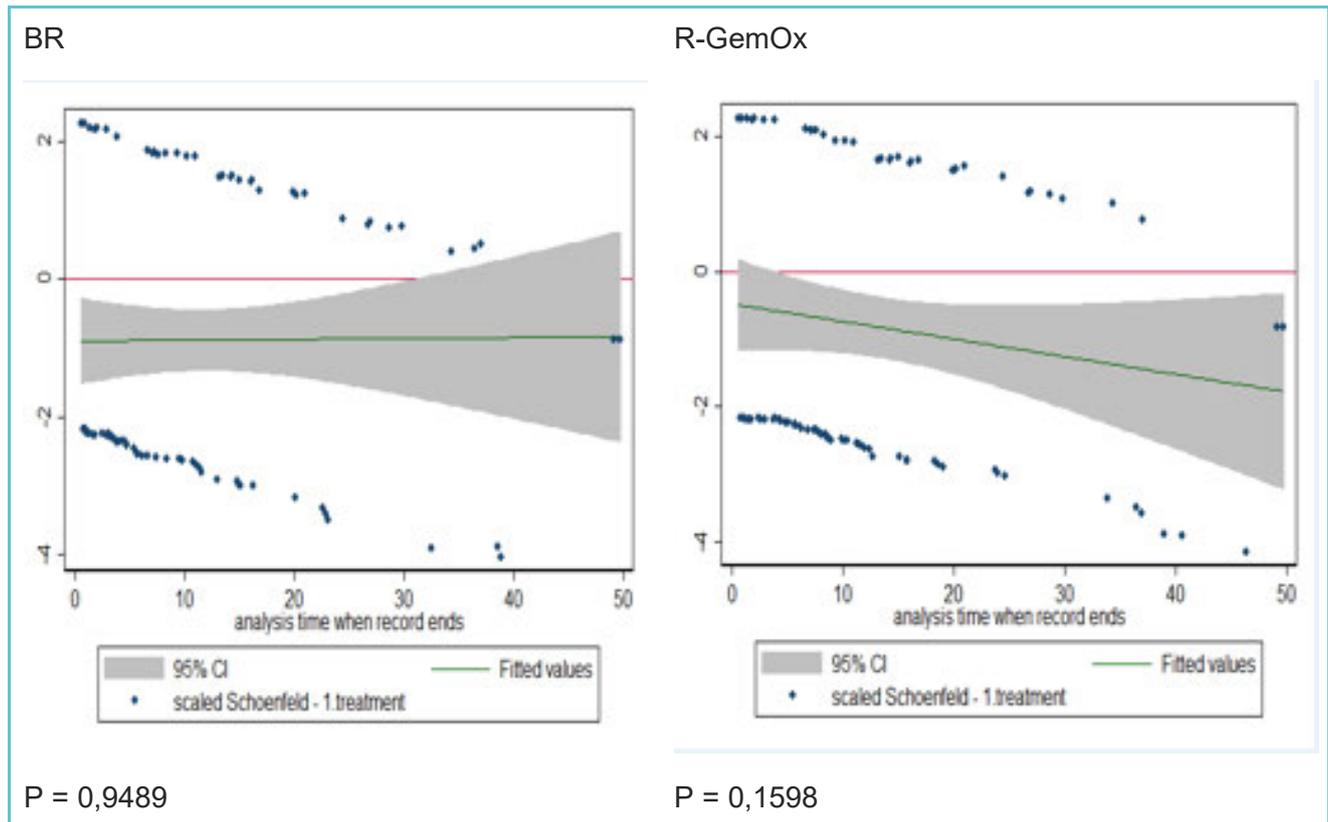


Parallèlement les tests de corrélation des résidus de Schoenfeld (test de Grambsch & Therneau) sont non-significatifs ($P > 0,01$) et ne permettent pas de rejeter définitivement l'hypothèse des risques proportionnels (Figure 6). Cependant, au vu de l'examen visuel, il est raisonnable de rejeter l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG.

¹¹ Cette méthode d'évaluation bien établie et incluse dans le plan d'analyse statistique est conçue pour les critères binaires tels que le taux de réponse. Les critères de jugement de type temps jusqu'à événement, telle que la survie, ne sont pas adaptés à cette méthode.

¹² Il a été spécifié au plan d'analyse statistique que cette analyse de sensibilité serait réalisée à la condition que les SMD entre les covariables à l'inclusion soit supérieure à 0,1 dans la population MAS_pool. Du fait que tous les SMD ont bien été inférieures à 0,1, il n'a pas été nécessaire de réaliser cette analyse.

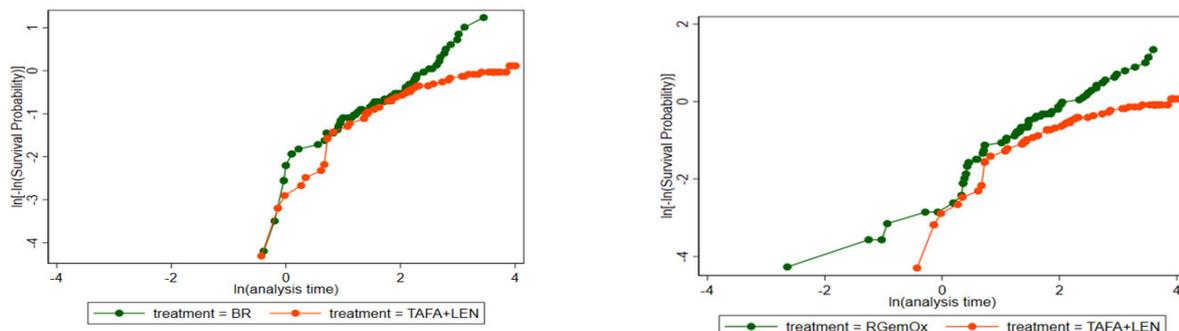
Figure 6. Graphiques des résidus de Schoenfeld – Survie Globale - R-GemOx et BR



Courbe de survie sans progression

Hypothèse des risques proportionnels

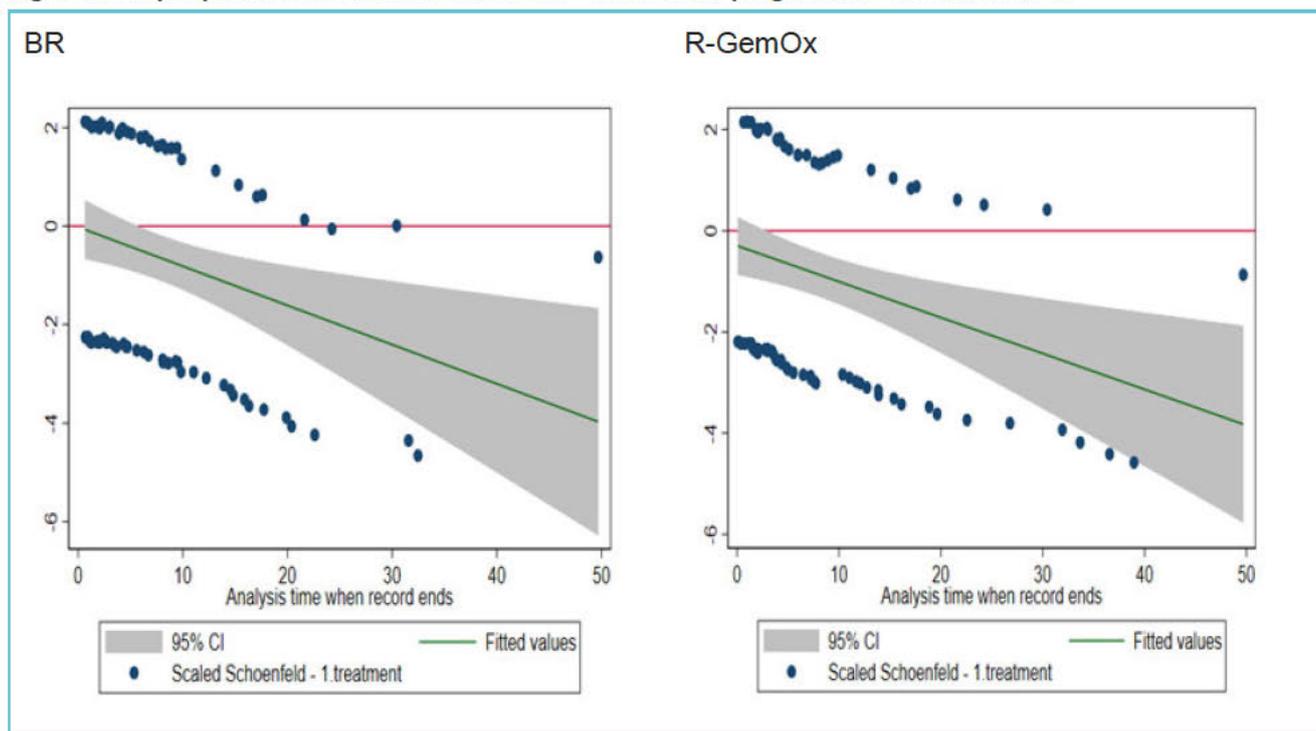
Figure 7. Graphiques des logarithmes du risque cumulés – Survie sans progression – R-GemOx et BR



L'examen visuel des logarithmes de la SSP met en évidence un non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels. En effet, les courbes des logarithmes s'encroisent plusieurs fois pour les deux traitements BR et R-GemOx.

Ceci est confirmé par les tests de corrélation des résidus de Schoenfeld (test de Grambsch & Therneau) significatifs ($P < 0,01$)

Figure 8. Graphiques des résidus de Schoenfeld – Survie sans progression - R-GemOx et BR



Méta-analyse à risques non proportionnels avec un modèle de polynômes fractionnaires

Survie sans progression

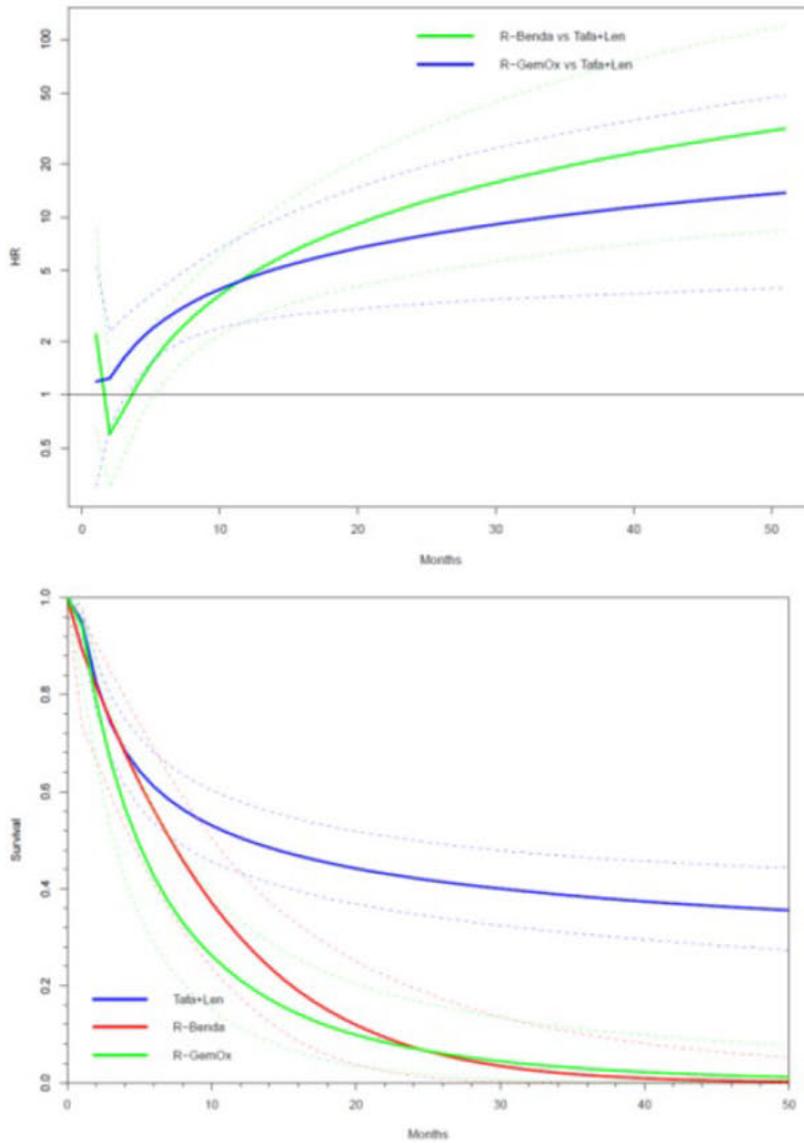
Plusieurs modèles de polynômes fractionnaires ont été testés afin de modéliser les fonctions de risques, dont 5 polynômes de second ordre pour la SSP et 3 polynômes de second ordre et 2 polynômes de premier ordre pour la SG.

La sélection des modèles de polynômes fractionnaires a été menée au regard de la qualité statistique de l'ajustement, évaluée à l'aide du critère d'information de déviance (DIC, Deviance information criterion), un DIC plus faible indiquant un meilleur ajustement du modèle.

Tableau 10. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie sans progression - R-GemOx et BR

Classement	Ordre du polynôme	Paramètre 1	Paramètre 2	DIC
1	Second	2	3	315,9
2	Second	-3	0	316,7
3	Second	-2	0	317,5
4	Second	-1	-1	318,2
5	Second	3	3	318,3

Figure 9. Polynôme fractionnaire retenu en analyse de référence - Survie sans progression - R-GemOx et BR



Survie globale

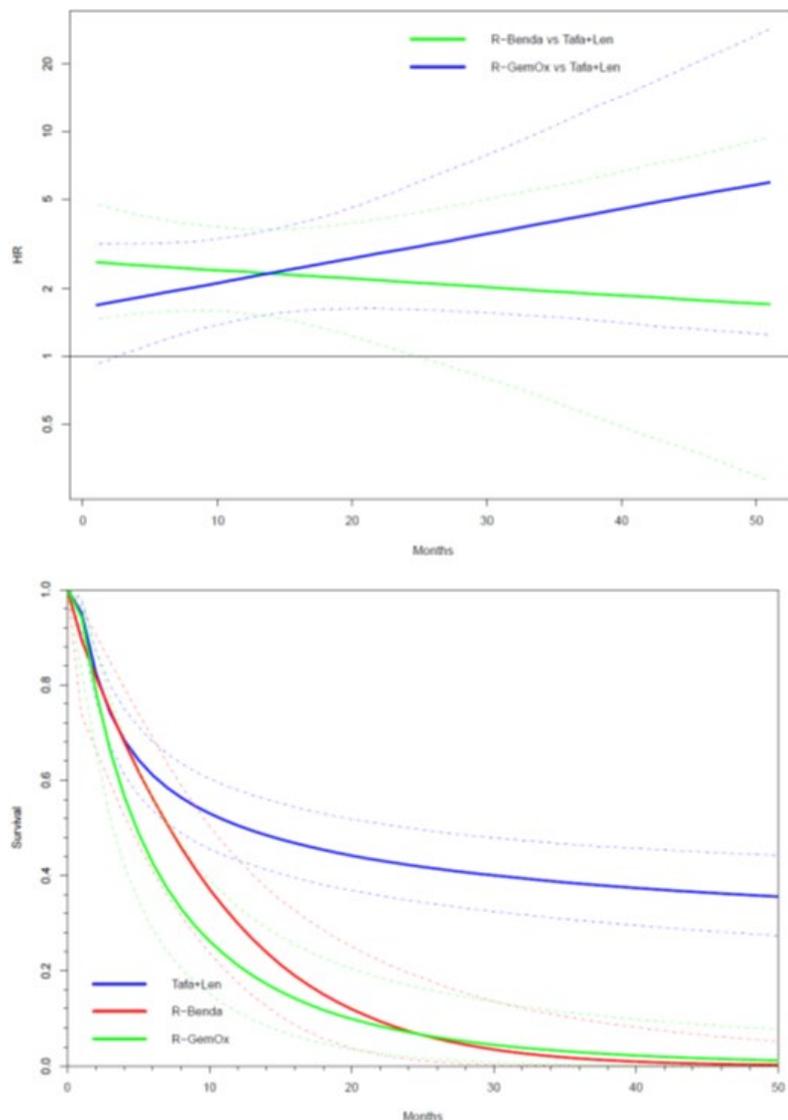
Tableau 11. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie globale - R-GemOx et BR

Classement	Ordre du polynôme	Paramètre 1	Paramètre 2	DIC
1	Second	3	3	407,8
2	Premier	1	-	409,6
3	Second	2	3	410,3
4	Premier	2	-	412,2
5	Second	-1	0	413,2

Parmi les polynômes fractionnaires testés pour modéliser les fonctions de risque de la survie globale, les polynômes fractionnaires qui offrent le meilleur ajustement et le troisième meilleur ajustement ne convergeraient pas, malgré un nombre conséquent d'itérations. Ils n'ont pu être utilisés pour modéliser les fonctions de risque de la survie globale.

Il a été proposé de retenir le polynôme fractionnaire de premier ordre qui offre le second meilleur ajustement (paramètre 1 : 1). En effet, l'inspection visuelle des graphiques des résidus a permis de confirmer que l'incertitude associée à l'estimation de l'efficacité relative est limitée, comme le montre la Figure 10.

Figure 10. Polynôme fractionnaire retenu en analyse de référence - Survie globale - R-GemOx et BR



Choix des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie dans la population de référence « ≥70 ans/comorbides »

Six distributions paramétriques ont été envisagées pour extrapoler les courbes de Kaplan Meier des données de SSP et SG pour cette population (Exponentielle, Weibull, Gompertz, Gamma généralisée, Log-normal et Log logistique).

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente un résumé de la qualité de l'ajustement statistique des distributions paramétriques évaluée grâce l'AIC et au BIC.

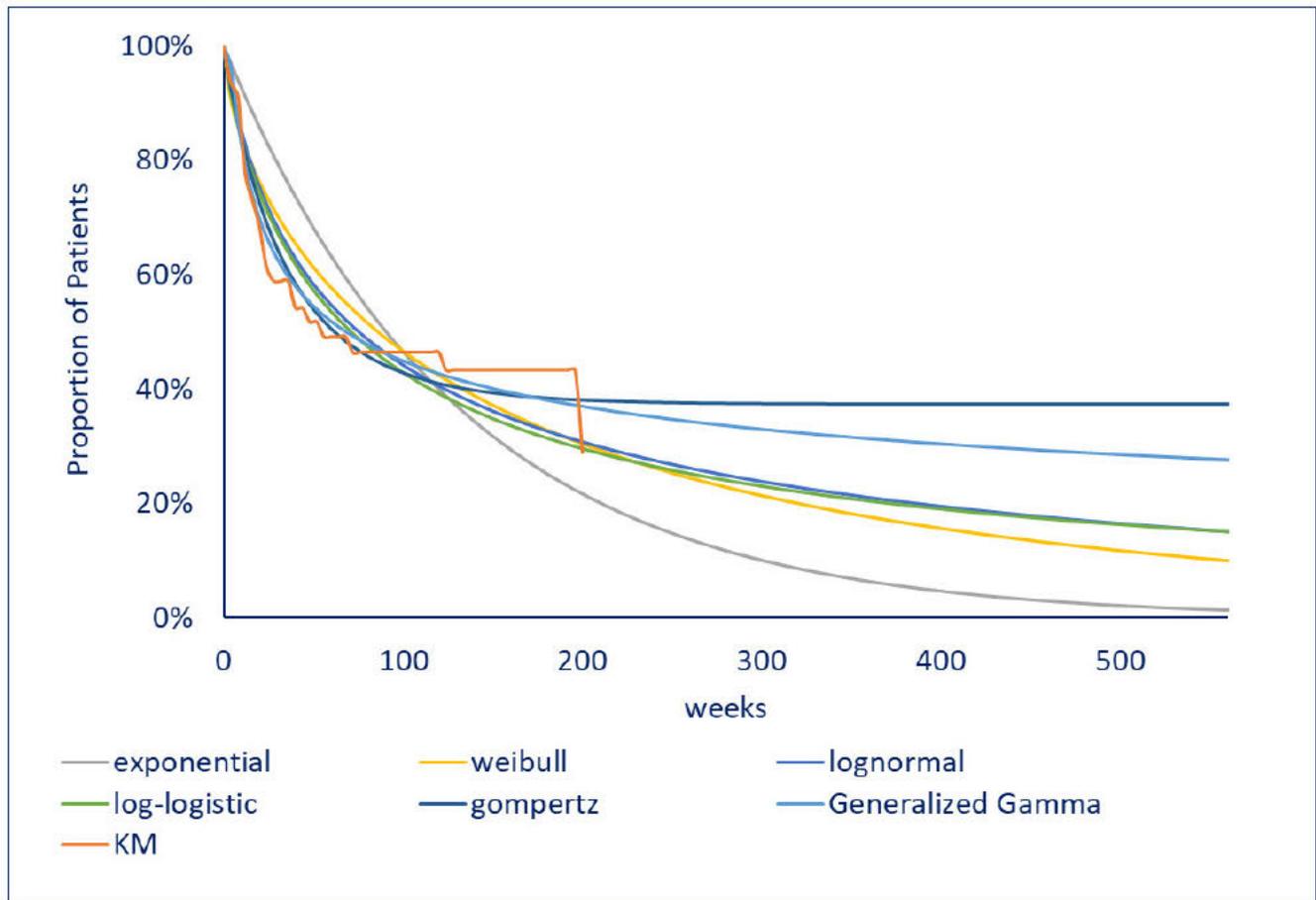
Tableau 12. Qualité de l'ajustement statistique – AIC et BIC – Sous-population « ≥70 ans/comorbides »

Distributions paramétriques	SSP			SG		
	Classement	AIC	BIC	Classement	AIC	BIC
Weibull	4	220,4	223,9	5	249,3	252,7
Log-normal	2	214,4	217,9	1	245,6	249,0
Log-logistique	3	216,7	220,2	2	246,8	250,3
Exponentielle	5	226,6	228,3	4	249,0	250,8
Gamma généralisée	1	209,9	214,9	3	246,9	251,9
Gompertz	-	213,9	217,3	-	245,4	248,9

Pour la survie sans progression, d'un point de vue statistique, le meilleur ajustement à la courbe de Kaplan Meier de SSP est obtenu grâce à la fonction Gamma généralisée, puis par la fonction Log-normale. Pour la survie globale, d'un point de vue statistique, le meilleur ajustement à la courbe de Kaplan Meier de SG est obtenu grâce à la fonction Log-normale, suivi par la fonction Log-logistique puis par la fonction Gamma généralisée.

Après inspection visuelle, la fonction Gamma généralisée et la fonction Log-normale offre un bon ajustement à la courbe de Kaplan-Meier de SSP comme le montre la Figure 11.

Figure 11. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier de tafasitamab + lénalidomide - Survie sans progression - Sous-population "≥70 ans/comorbides"



Les médianes de survie sans progression et les proportions de patients en survie sans progression prédites par le modèle à partir de la fonction paramétrique Gamma généralisée et la fonction paramétrique Log-normale sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13. Médianes et proportions de patients prédites à partir du modèle Gamma généralisée -Survie sans progression

Temps (année)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 5	Année 7	Année 10	Médiane (mois)
KM Tafa lén	51,74%	46,42%	43,33%	NA	NA	NA	12,3
Fonction Gamma généralisée – Tafa+lén	53,99%	44,49%	39,70%	34,38%	27,82%	21,24%	15,6
Fonction Log-normale – Tafa+lén	57,60%	43,41%	35,38%	26,15%	20,83%	15,95%	17
Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras BR	36,32%	11,79%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%	7,8
Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras BR	38,13%	6,99%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	9,9
Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	29,45%	10,89%	0,79%	0,00%	0,00%	0,00%	5,9
Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	32,06%	7,26%	0,06%	0,00%	0,00%	0,00%	7,4

Les courbes de survie sans progression de l'ensemble des traitements, extrapolées par la fonction Gamma généralisée et la fonction Log-normale sont présentées respectivement dans la Figure 12 et Figure 13.

Figure 12. Courbes de la survie sans progression extrapolées par la fonction Gamma généralisée – Analyse de référence

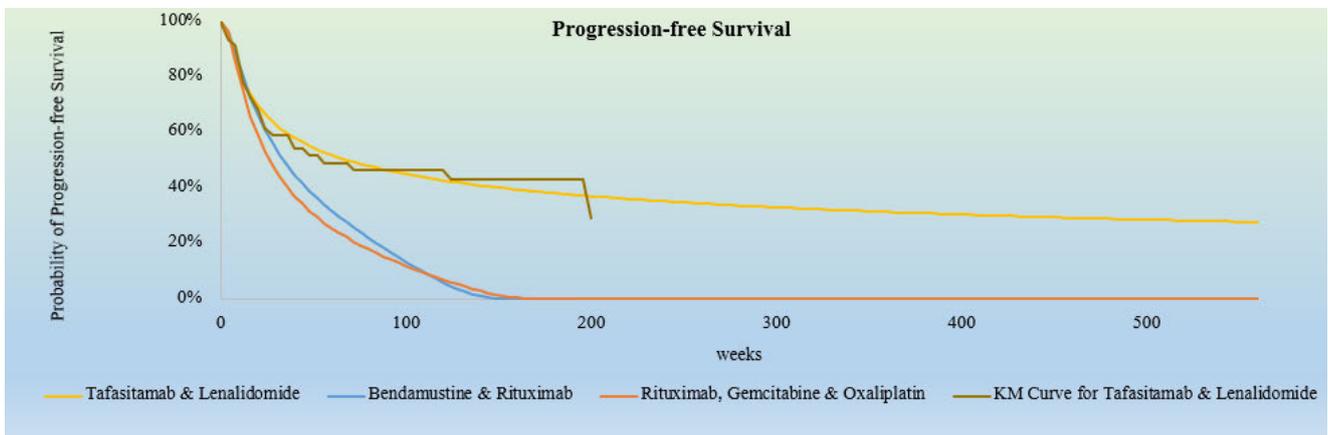
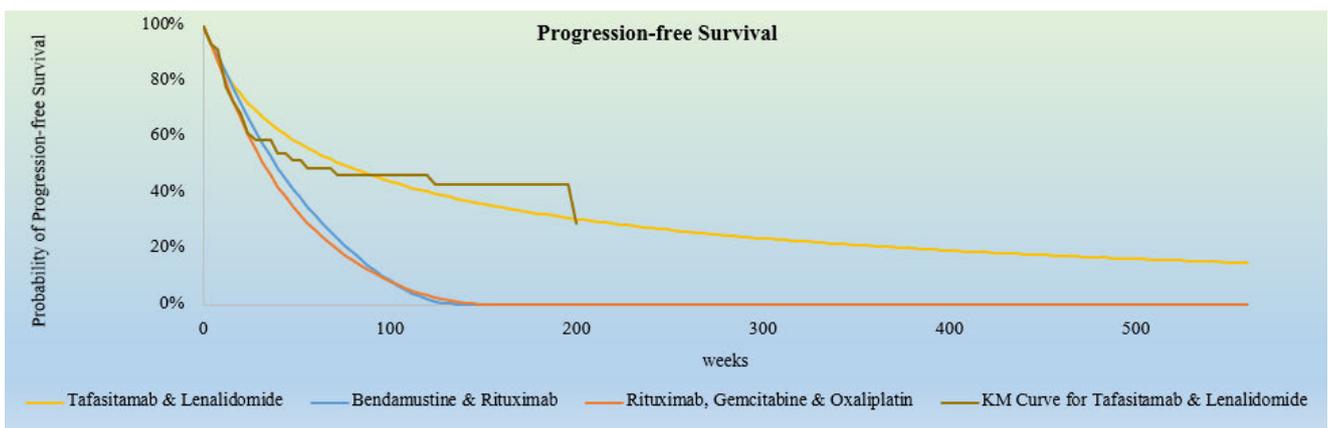
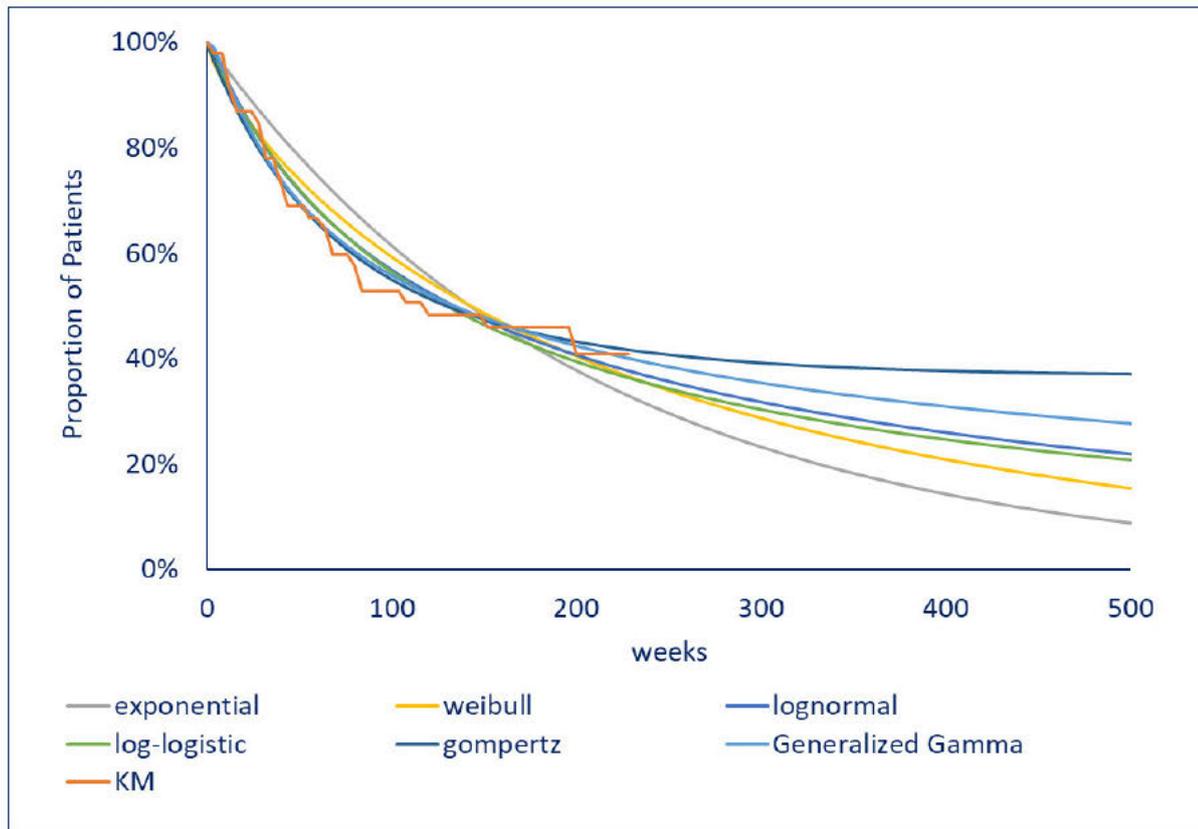


Figure 13. Courbes de la survie sans progression extrapolées par la fonction Log-normale – Analyse de sensibilité



Concernant la SG, après inspection visuelle, la fonction Log-normale semble permettre un meilleur ajustement à la courbe de Kaplan-Meier comme le montre la Figure 14. La fonction Log-logistique produit des résultats très similaires à ceux générés avec la fonction Log-normale. La fonction Gamma généralisée permet également un bon ajustement à la courbe de Kaplan Meier de la survie globale.

Figure 14. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier de tafasitamab + lénalidomide - Survie globale - Sous-population "≥70 ans/comorbides"



Les médianes de survie globale et les proportions de patients en survie globale prédites par le modèle à partir de la fonction paramétrique Log-normale et la fonction Gamma généralisée sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14. Médianes et proportions de patients prédites à partir du modèle Log-normale -Survie Globale

Temps (année)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 5	Année 7	Année 10	Médiane (mois)
KM Tafa lén	68,93%	52,85%	45,84%	NA	NA	NA	26,7
Fonction Log-normale – Tafa+lén	71,14%	55,94%	46,44%	34,83%	27,82%	21,24%	30,8
Fonction Gamma généralisée – Tafa+lén	69,01%	54,98%	47,00%	37,74%	32,27%	27,10%	30,8
Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras BR	41,78%	24,28%	16,78%	10,43%	7,83%	6,09%	8,9
Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras BR	38,66%	23,12%	16,93%	11,77%	9,64%	8,19%	8,1
Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	52,03%	27,55%	13,94%	2,51%	0,19%	0,00%	12,5
Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	49,04%	26,95%	15,19%	4,14%	0,70%	0,01%	11,6

Les courbes de survie globale de l'ensemble des traitements, extrapolées par la fonction Log-normale et la fonction Gamma généralisée sont présentées respectivement dans la Figure 15 et Figure 16.

Figure 15. Courbes de la survie globale extrapolées par la fonction Log-normale – Analyse de référence

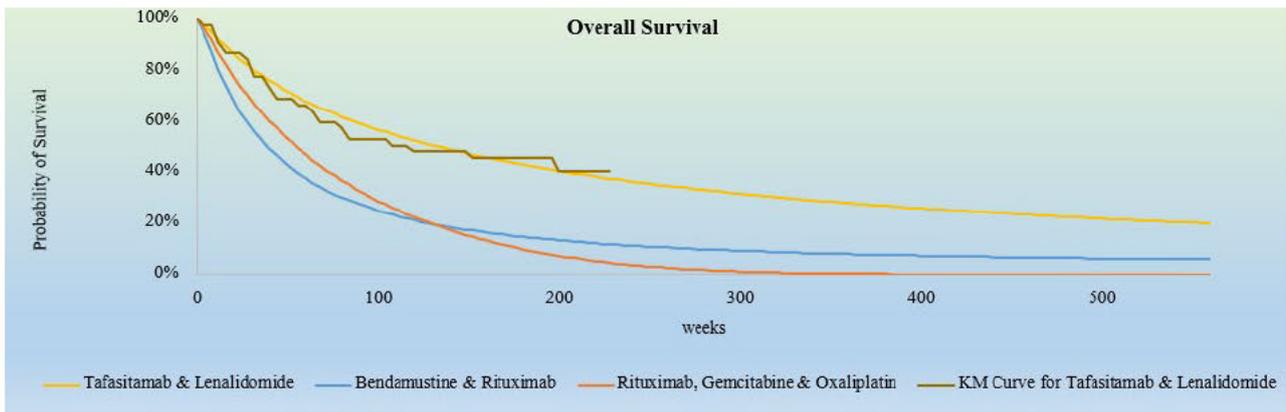
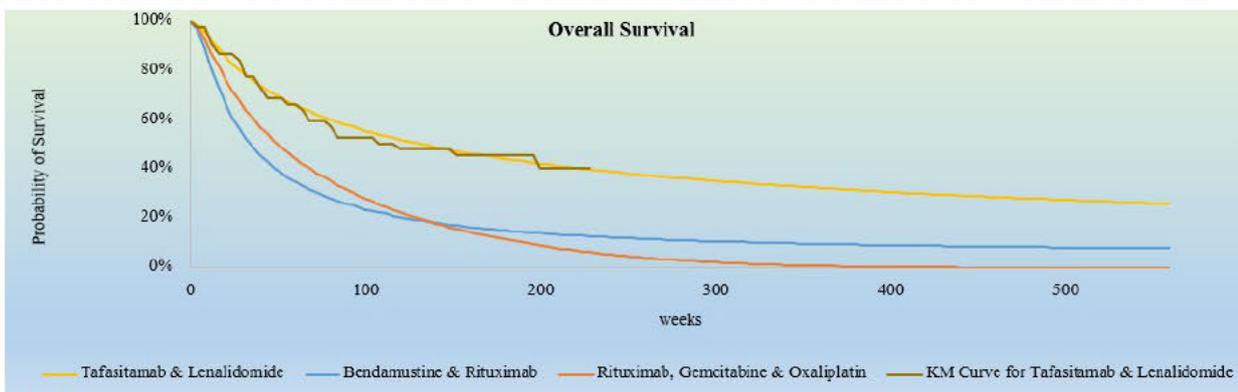


Figure 16. Courbes de la survie globale extrapolées par la fonction Gamma généralisée – Analyse de sensibilité



Au regard de ces éléments, la fonction Gamma généralisée sera retenue pour l'extrapolation des données de SSP en analyse de référence.

Au regard de ces éléments, la fonction Log-normale sera retenue pour l'extrapolation des données de SG en analyse de référence.

4.2.2.1. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 15. Probabilité des événements indésirables (EI) de grades 3/4 pour les traitements de l'évaluation d'efficacité

Événement indésirables	Analyse de référence			Analyse complémentaire
	Tafasitamab+ Lenalidomide	BR	R-GemOx	Tisagenlecleucel
Anémie	7,40%	17,90%	33,00%	NR
Aplasie des cellules B	NR	NR	NR	15,30%
État de confusion	NR	NR	NR	9,00%
Syndrome de relargage des cytokines	NR	NR	NR	21,60%
Infection	17,30%	NR	NR	19,80%
Diarrhée	1,20%	NR	NR	NR

Encéphalopathie	NR	NR	NR	6,00%
Neutropénie fébrile	12,30%	12,80%	NR	14,40%
Cytopénie	NR	NR	NR	32,40%
Fatigue	2,50%	NR	NR	NR
Hypokaliémie	6,20%	NR	NR	NR
Leucopénie	8,60%	NR	NR	NR
Infection des voies respiratoires inférieures	2,50%	NR	NR	NR
Neutropénie	48,10%	33,30%	73,00%	NR
Tremblement	NR	NR	NR	5,00%
Pneumonie	6,20%	NR	NR	NR
Thrombocytopénie	17,30%	23,10%	23,00%	NR
Douleurs abdominales	1,20%	NR	NR	NR
Dyspnée	2,50%	NR	NR	NR
Asthénie	2,50%	NR	NR	NR
Lymphopénie	3,70%	NR	NR	NR
Fribillation auriculaire	3,70%	NR	NR	NR
Embolisme pulmonaire	4,90%	NR	NR	NR
Dermatite allergique	3,70%	NR	NR	NR
Hypertension	3,70%	NR	NR	NR
Insuffisance cardiaque congestive	2,50%	NR	NR	NR
Augmentation des transaminases	3,70%	NR	NR	NR
Douleur du dos	2,50%	NR	NR	NR
Insuffisance rénale	2,50%	NR	NR	NR
Sources	CSR L-MIND	Sehn et al. 2020 (59).	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin (75)	NICE Single Technology appraisal – Tisagenlecleucel (74)

Arrêts de traitement

Figure 17. Courbes de Kaplan Meier des TTD de tafasitamab et lénalidomide – Sous-population « ≥70 ans/comor- bides » - L-MIND

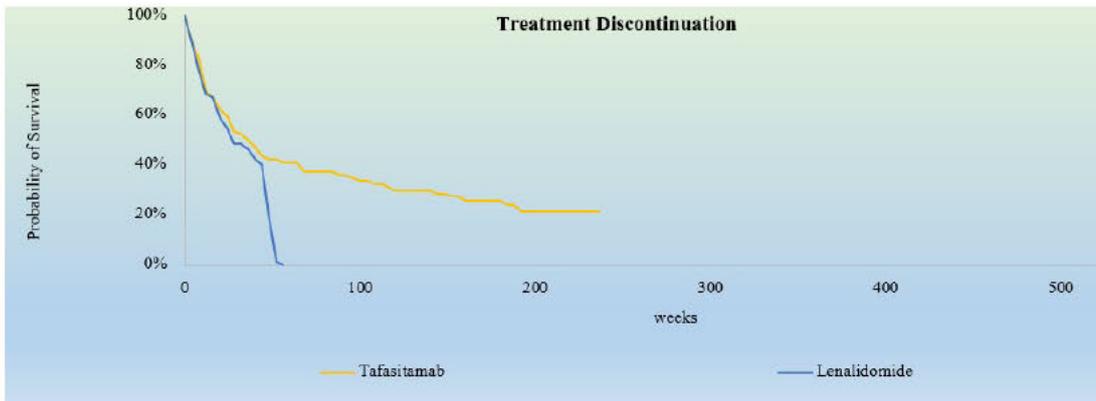
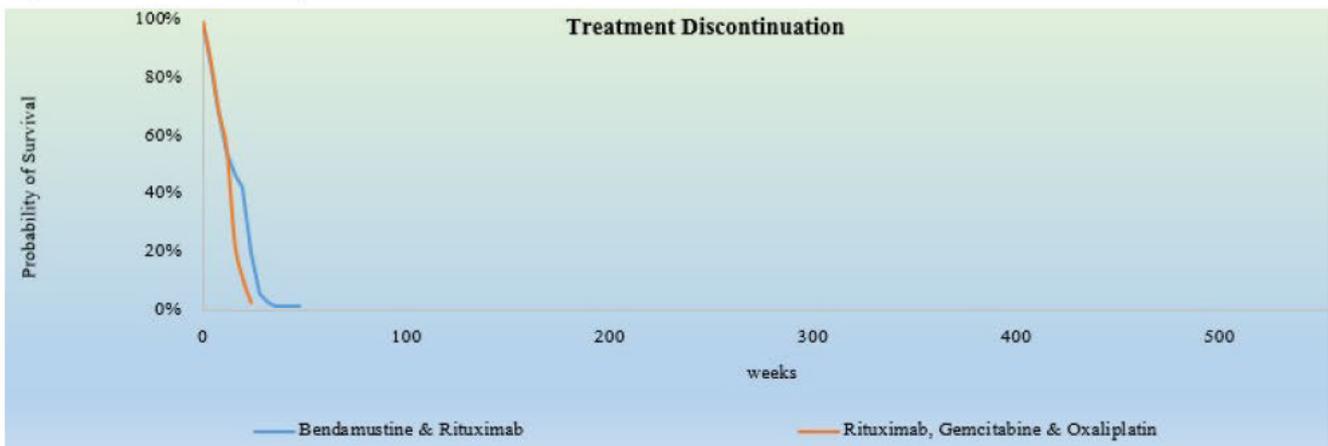


Figure 18. Courbes de Kaplan Meier des TTD de R-GemOx et BR – RE-MIND2

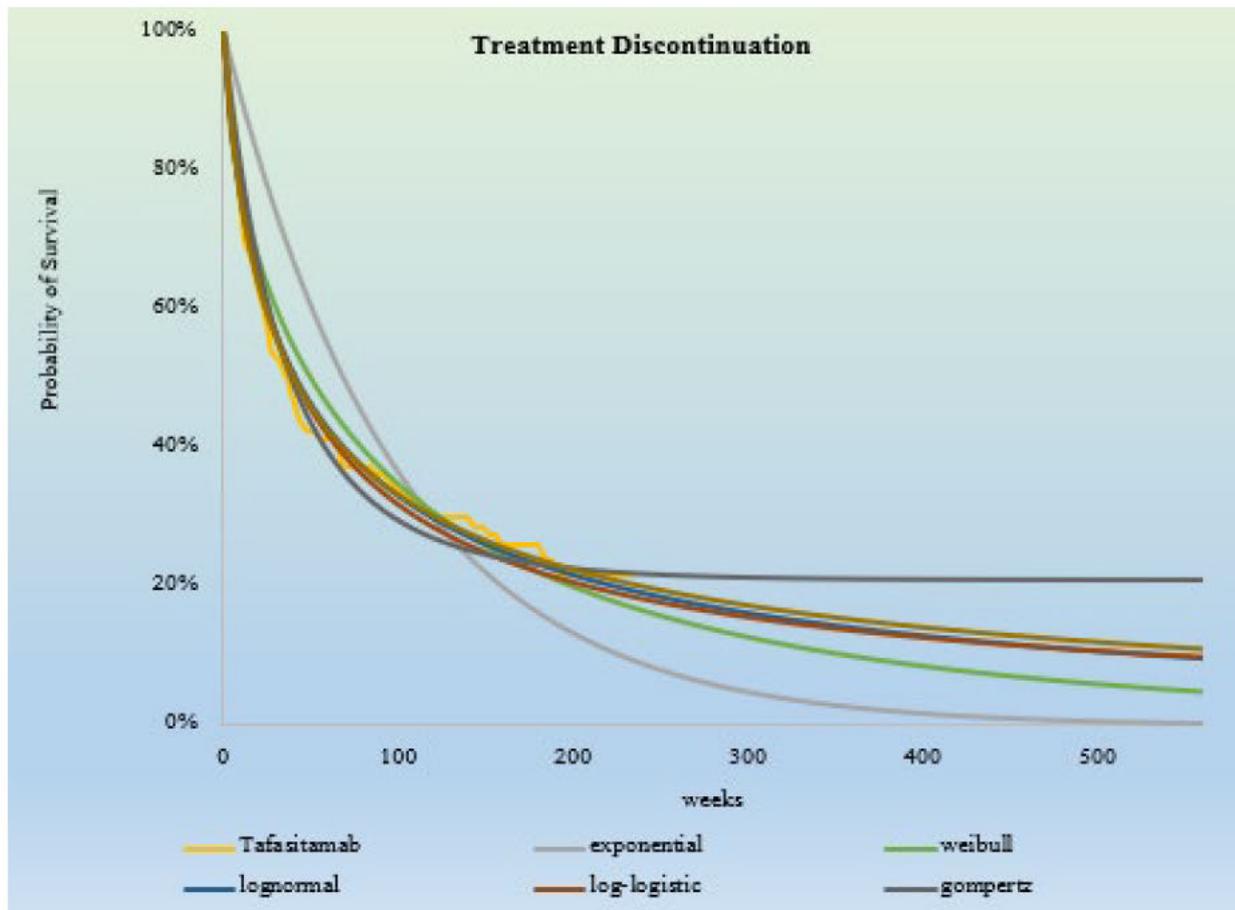


Choix des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de TTD du tafasitamab dans la population totale

Tableau 16 : Qualité de l'ajustement statistique – AIC et BIC

Distributions paramétriques	Sous-population « ≥70 ans/comorbides »	
	AIC	BIC
Weibull	303,7	307,2
Log-normale	298,7	302,2
Log-logistique	300,0	303,5
Exponentielle	314,3	316,1
Gamma généralisée	300,4	305,4
Gompertz	302,1	305,6

Figure 19. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier – Durée de traitement – Sous-population « ≥70 ans/comorbides »



La fonction Log-normale a été retenue pour extrapoler les données de TTD de tafasitamab dans la sous-population « ≥70 ans/comorbides ».

Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 17. Traitements des patients atteints d'un LDGCB en R/R et NET en 3ème ligne et plus administrés en France – Etude CANCEROLOGY

	Non éligibles du fait de l'âge et/ou des comorbidités (Sous-population « ≥70 ans/comorbides »)
	Total (n= 54)
Sans chimio	23,3 % (13)
dont R-lénalidomide (R ²)	5,3 % (3)
dont léna. seul	8,3 % (5)
R-ICE ou assimilés	6,7 % (4)
CAR-T cells	4,4 % (2)
Autre R-Chimio	16,1 % (9)
Chimio sans R	6,4 % (3)
R-DHAP ou assimilés	3,0 % (2)
R-GemOx	8,2 % (4)

	Non éligibles du fait de l'âge et/ou des comorbidités (Sous-population « ≥70 ans/comorbides »)
	Total (n= 54)
BR	31,8 % (17)

Tableau 18. Distribution des traitements ultérieurs considérée dans le modèle

	Non éligibles du fait de l'âge et/ou des comorbidités (Sous-population « ≥70 ans/comorbides »)		
	Tafa + lén	R-GEMOX	BR
R-lénalidomide (R²)	NA	8,69%	14,00%
Léna. seul	NA	12,81%	18,53%
R-ICE ou assimilés	12,22%	10,61%	16,12%
CAR-T cells	8,97%	7,45%	12,64%
R-DHAP ou assimilés	6,99%	5,53%	10,53%
R-GemOx	14,34%	NA	18,38%
BR	47,69%	45,10%	NA

Tableau 19. Nombre de cycles de traitement maximal intégré dans le modèle

	Durée de traitement moyenne	Sources
R-lénalidomide (R²)	2 cycles	Etude observationnelle CANCEROLOGY
Léna. seul	1,5 cycles	
R-ICE ou assimilés	2 cycles	
CAR-T cells	1 dose unique	
R-DHAP ou assimilés	2 cycles	
R-GemOx	3 cycles	
BR	2 cycles	

Tableau 20 : Durée moyenne des traitements ultérieurs issues de la littérature

	Durée de traitement moyenne	Sources
R-lénalidomide (R²)	3 cycles	Van Den Neste et al
Léna. seul	7 cycles	Zinzani et al.
R-ICE ou assimilés	3 cycles	Van Den Neste et al
CAR-T cells	1 dose unique	RCP
R-DHAP ou assimilés	3 cycles	Van Den Neste et al

	Durée de traitement moyenne	Sources
R-GemOx	3 cycles	Van Den Neste et al
BR	3 cycles	Van Den Neste et al

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques des populations des essais L-MIND et ZUMA-1

	Etude L-MIND Tafasitamab + lénali- domide Patients « ≥ 70 ans/comorbides » (n = 48)	Etude ZUMA-1 Axi-cel (n = 101*)
Age, années		
Médiane	75	58
Min, max	58 ; 86	51 ; 64
Groupes d'âges, n (%)		
<65	3 (6,3)	77 (76)
≥ 65	45 (93,8)	24 (24)
Sexe, nombre de patients		
Homme	31 (64,6)	68 (67)
Femme	17 (35,4)	33 (33)
Nombre de lignes de traitement antérieures (traitements du LDGCB), n (%)		
1	29 (60,4)	3 (3)
2	17 (35,4)	28 (28)
≤ 3	2 (4,2)	70 (69)
Score ECOG, nombre de patients		
0	15 (31,3)	42 (42)
1	28 (58,3)	59 (58)
2	5 (10,4)	0 (0)
Catégorie IPI, n (%)		
Risque faible et moyennement faible (Score IPI : 0-2)	24 (50,0)	55 (54)
Risque élevé et moyennement élevé (Score IPI : 3-5)	24 (50,0)	46 (46)
Maladie réfractaire primaire, n (%)		
Oui	8 (16,7)	3 (3)
Non	40 (83,3)	NR

	Etude L-MIND Tafasitamab + lénali- domide Patients « ≥ 70 ans/comorbides » (n = 48)	Etude ZUMA-1 Axi-cel (n = 101*)
Maladie réfractaire au dernier traitement du LDGCB, n (%)		
Oui	21 (43,8)	77 (76)
Non	27 (56,3)	NR
Patients ayant précédemment reçu une ACSH, n (%)		
Oui	0 (0,0)	NR
Non	48 (100,0)	NR
Maladie réfractaire après ACSH		
	NR	21 (21)

Tableau 22. Valeurs de désutilité associées aux événements indésirables de grade 3 et 4

Événements indésirables	Désutilité	Source ou hypothèse d'équivalence
Anémie	-0,09	Beusterien et al. (2010)
Aplasie des cellules B	-0,08973	Nafees et al. (2008)
État de confusion	-0,15	NICE (2013)
Syndrome de relargage des cytokines	-0,76	Hettle et al. (2017)
Infection	-0,192	Tolley et al. (2012)
Diarrhée	-0,0468	Nafees et al. (2008)
Encéphalopathie	-0,15	NICE (2013)
Neutropénie fébrile	-0,09002	Nafees et al. (2008)
Cytopénie	-0,08973	Nafees et al. (2008)
Fatigue	-0,07346	Nafees et al. (2008)
Hypokaliémie	0,00	EI biologique et sans impact sur la qualité de vie selon l'avis d'experts cliniciens
Leucopénie	-0,08973	Nafees et al. (2008)
Infection des voies respiratoires inférieures	-0,2	Beusterien et al. (2010)
Neutropénie	-0,08973	Nafees et al. (2008)
Tremblement	-0,15	NICE (2013)
Pneumonie	-0,2	Beusterien et al. (2010)
Thrombocytopénie	-0,108	Tolley et al. (2012)
Lymphopénie	-0,08973	Nafees et al. (2008)

Événements indésirables	Désutilité	Source ou hypothèse d'équivalence
Douleurs abdominales	-0,069	Doyle et al. (2008)
Dyspnée	-0,05	Doyle et al. (2008)
Asthénie	-0,07346	Nafees et al. (2008)
Lymphopénie	-0,08973	Nafees et al. (2008)
Fribillation auriculaire	-0,019	Sullivan, et al. (2011)
Embolisme pulmonaire	-0,2	Equivalent à l'EI « Pneumonie »
Dermatite allergique	-0,002351	Sullivan, et al. (2011)
Hypertension	-0,153	Swinburn et al. (2010)
Insuffisance cardiaque congestive	-0,0635	Sullivan, et al. (2011)
Augmentation des transaminases	0,00	EI biologique et sans impact sur la qualité de vie
Douleur du dos	-0,069	Doyle et al. (2008)
Insuffisance rénale	-0,0603	Sullivan et al. (2006)

Tableau 23. Durée moyenne, en jours, des événements indésirables de grade 3 et 4

Événements indésirables	Durée moyenne	Source ou hypothèse d'équivalence
Anémie	16,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Aplasie des cellules B	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
État de confusion	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Syndrome de relargage des cytokines	7,00	Avis experts cliniciens
Infection	15,00	Avis experts cliniciens
Diarrhée	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Encéphalopathie	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Neutropénie fébrile	7,10	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Cytopénie	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Fatigue	31,50	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Hypokaliémie	1,00	Avis experts cliniciens
Leucopénie	14,00	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Infection des voies respiratoires inférieures	10,00	Avis experts cliniciens
Neutropénie	7,00	Avis experts cliniciens
Tremblement	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Pneumonie	14,90	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Thrombocytopénie	23,20	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Lymphopénie	34,00	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy

Evénements indésirables	Durée moyenne	Source ou hypothèse d'équivalence
Douleurs abdominales	17,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Dyspnée	12,70	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Asthénie	35,30	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Lymphopénie	14,00	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Fribillation auriculaire	57,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Embolisme pulmonaire	14,90	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Dermatite allergique	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Hypertension	11,50	Equivalence "Insuffisance cardiaque congestive"
Insuffisance cardiaque congestive	11,50	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Augmentation des transaminases	72,00	NICE Single Technology appraisal - Polatuzumab vedotin
Douleur du dos	18,00	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy
Insuffisance rénale	29,80	NICE Single Technology appraisal - Pixantrone monotherapy

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'acquisition des traitements en survie sans progression

Tableau 24. Posologie des traitements en survie sans progression – sous-population « ≥70 ans/comorbides »

Traitement	Posologie considérée dans le modèle	Durée	Source
Tafasitamab + lénalidomide	Tafasitamab : 12 mg/kg, Cycle 1 : à J1, J4, J8, J15 et J22 (cycle de 28 jours) Cycle 2 à 3 : à J1, J8, J15 et J22 Cycle 4 et plus : à J1 et J15	Jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	Etude clinique L-MIND
	Lénalidomide : 25 mg à J1 et J21 (cycle de 28 jours)	12 cycles de traitements	
BR	Bendamustine : 90 mg/ m2 à J1 et J2 toutes les 3 semaines	6 cycles de traitements	Sehn et al (2019)
	Rituximab : 375mg/m2 à J1 de chaque cure		
R-GemOX	Rituximab : 375mg/m2 à J1 de chaque cure	8 cycles de traitements	Mounier et al. (2013)
	Gemcitabine : 1000 mg/m2 à J1 du cycle (cycle de 14 jours)		
	Oxaliplatine : 100mg/m2 à J1 du cycle (cycle de 14 jours)		

Tableau 25. Intensité de doses reçues par les patients dans le modèle

Protocoles de traitements	Traitement	Durée	Source
Tafasitamab + lénalidomide	Tafasitamab	100%	Etude clinique L-MIND
	Lénalidomide	93%	

BR	Bendamustine	95%	Sehn et al (2019)
	Rituximab	99%	
R-GemOX	Rituximab	100%	Hypothèse
	Gemcitabine	Non considéré dans le calcul des coûts d'acquisition (traitement financé au sein du GHS)	
	Oxaliplatine		

Tableau 26. Coût d'acquisition des traitements en survie sans progression en sus du GHS– sous-population « ≥70 ans/comorbides »

DCI	Nom commercial	Dosage	Conditionnement	PPTC par conditionnement
Tafasitamab	MINJUVI	200 mg de poudre	1 flacon	██████ €
Lenalidomide	REVLIMID	20mg	1 gélule	88,17 €
Lenalidomide	REVLIMID	25mg	1 gélule	92,37 €
Bendamustine	LEVACT et ses génériques	25mg de poudre	Flacon de 26 ML	20,04 €
Bendamustine	LEVACT et ses génériques	100 mg de poudre	Flacon de 60 ml	77,16 €
Rituximab	MABTHERA et ses biosimilaires	100 mg	100 mg	144,16 €
Rituximab	MABTHERA et ses biosimilaires	500 mg	500 mg	720,80 €
Rituximab	MABTHERA	1400 mg	1400 mg	1 519,81 €

Tableau 27. Coût d'acquisition des traitements en survie sans progression intra GHS– sous-population « ≥70 ans/comorbides »

DCI	Nom commercial	Dispensation
Gemcitabine	GEMZAR	Intra GHS
Oxaliplatine	ELOXATINE	Intra GHS

Tableau 28. Proportion moyenne de remboursement des conditionnements en ville

Nom commercial	Conditionnements	Nombre de boîtes remboursées 2020
LEVACT et ses génériques	25mg de poudre	15061
	100 mg de poudre	34507
MABTHERA et ses biosimilaires	100 mg	38667
	500 mg	177812
	1400 mg	26025

Coûts d'acquisition des traitements ultérieurs

Tableau 29. Distribution des traitements ultérieurs considérée dans le modèle

	Non éligibles du fait de l'âge et/ou des comorbidités (Sous-population « ≥70 ans/comorbides »)		
	Tafa + lén	R-GEMOX	BR

R-lénalidomide (R ²)	NA	8,69%	14,00%
léna. seul	NA	12,81%	18,53%
R-ICE ou assimilés	12,22%	10,61%	16,12%
CAR-T cells	8,97%	7,45%	12,64%
R-DHAP ou assimilés	6,99%	5,53%	10,53%
R-GemOx	14,34%	NA	18,38%
BR	47,69%	45,10%	NA

Tableau 30. Coût d'acquisition des traitements ultérieurs intra GHS

DCI	Nom commercial	Dispensation
Ifosfamide	HOLOXAN	Intra GHS
Etoposide	VEPESID	Intra GHS
Carboplatine	-	Intra GHS
Cisplatine	-	Intra GHS
Cytarabine	ARACYTINE	Intra GHS
Dexaméthasone	DECADRON	Intra GHS

Tableau 31. Coût d'acquisition des traitements ultérieurs en sus du GHS

DCI	Nom commercial	Dosage	Conditionnement	PPTC par conditionnement
Tafasitamab	MINJUVI	200 mg de poudre	1 flacon	██████ €
Lenalidomide	REVLIMID	20mg	1 gélule	142,21 €
Lenalidomide	REVLIMID	25mg	1 gélule	148,99 €
Tisagenlecleucel	KYMRIAH	1,2 X 10 ⁶ - 6 X 10 ⁸ cellules	NR	303 916,99 €

Coûts d'administration des traitements

Mesure des ressources consommées

Tableau 32. Coût de l'administration de chimiothérapie en séance (IV ou SC)

GHM	N séjours PMSI 2020, Public	N séjours PMSI 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 099 145 (73%)	760 486 (27%)	1 170,85 €	939,29 €	471,67 €	249,60 €
Coût moyen agrégé €2018	412,62 €					

GHM	N séjours PMSI 2020, Public	N séjours PMSI 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
Coût actualisé €2021	406,01 €					
Coûts avec transports €2021	514,48 €					

Coûts de suivi médical

Tableau 33. Ressources pour le suivi des patients recevant les traitements de l'évaluation d'efficacité

Ressource	Fréquence selon l'état de santé		Source
	En survie sans progression	En survie post-progression	
Consultations médicales			
Médecin généraliste	1 fois par mois	1 fois par mois	Hypothèse : équivalent à la fréquence de consultation des oncohématologues
Oncohématologue	1 fois par semaine puis 1 fois par mois	1 fois par semaine puis 1 fois par mois	Avis d'experts cliniciens
Radiologue	1 fois à 3 mois, 6 mois	1 fois à 3 mois, 6 mois	
Actes techniques			
Biopsie moelle osseuse	NA	1 fois seulement (au moment de la rechute)	Avis d'experts cliniciens
Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne	1 par an	1 fois seulement (au moment de la rechute)	
Actes de biologie médicale			
Hémogramme	1 fois par semaine	1 fois par semaine	Avis d'experts cliniciens
Ionogramme			
Uricémie			
Calcémie			
Phosphorémie		1 fois seulement (à 2 mois)	
CRP		1 fois par semaine	
Electrophorèse des protéines		1 fois toutes les 2 semaines	
Créatinémie et estimation du DFG			
Bilan hépatique (dosage ASAT/ALAT)			

Ressource	Fréquence selon l'état de santé		Source
	En survie sans progression	En survie post-progression	
Bilan hépatique (dosage bilirubine)		1 fois par semaine	
Bilan hépatique (dosage gamma-GT)			
Lactate déshydrogénase			
Test viral hépatite B	1 fois seulement	1 fois seulement	
Test viral hépatite C			
Test viral VIH			
Test de grossesse (sérum et urine)			

Tableau 34. Valorisation des consultations médicales

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux - 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	214 067 148	6 850 811 420,98 €	32,00 €	32,07 €
Oncohématologue	1 034 534	37 676 038,42 €	36,42 €	37,18 €
Radiologue	47 020 317	2 324 332 525,06 €	49,43 €	50,47 €

Aucun coût de transport n'a été considéré pour les consultations médicales.

Tableau 35. Valorisation des actes techniques

Acte	Libellé	Code acte	Tarif (en €)
Biopsie moelle osseuse	Ponction de moelle osseuse pour myélogramme et analyses biologiques avec biopsie ostéomédullaire dans le même territoire, par voie transcutanée	FDHB004	67,50 €
Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	ZZQK024	75,81 €

Tableau 36. Valorisation des actes biologiques

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)	1104	25B	6,75 €
Ionogramme	SANG : IONOGRAMME COMPLET (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	1610	22B	5,94 €
Uricémie	SANG : ACIDE URIQUE (URICEMIE)	0532	6B	1,62 €
Calcémie	SANG : CALCIUM (CALCEMIE, CA)	0578	6B	1,62 €
Phosphorémie	SANG : PHOSPHORE MINERAL (PHOSPHOREMIE, P)	0563	6B	1,62 €

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
CRP	CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE) (SANG)	1804	8B	2,16 €
Electrophorèse des protéines	ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES (PROTEINOGRAMME)	0570	50B	13,50 €
Créatinémie et estimation du DFG	CLAIRANCE (RENALE) DE LA CREATININE AVEC DOSAGES SANGUIN ET URINAIRE DE LA CREATININE	0407	30B	8,10 €
Bilan hépatique (dosage ASAT/ALAT)	TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO) (SANG)	0522	10B	2,70 €
Bilan hépatique (dosage bilirubine)	SANG : BILIRUBINE (BIL)	1601	8B	2,16 €
Bilan hépatique (dosage gamma-GT)	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GAMMAT GT, GGT) (SANG)	0519	6B	1,62 €
Lactate déshydrogénase (sang)	LACTATE DESHYDROGENASE (LDH) (SANG)	0521	7B	1,89 €
Test viral hépatite B	HEPATITE B (VHB): DEPISTAGE ET/OU DIAGNOSTIC	4500	150B	40,50 €
Test viral hépatite C	HEPATITE C (VHC) : SD DE DEPISTAGE : AC ANTI-VHC	3784	48B	12,96 €
Test viral VIH	INFECTION A VIH 1 ET 2 : SD DE DEPISTAGE	0388	45B	12,15 €
Test de grossesse (sérum et urine)	HCG OU BETA HCG (SANG)	7402	26B	7,02 €

Coûts de prise en charge des événements indésirables

Tableau 37. Valorisation des événements indésirables (EI) de grades 3/4 associés aux traitements de l'évaluation d'efficacité

Evénements	Code CIM 10 et Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Anémie	D649 Anémie, sans précision	1 880,02 €	1 988,50 €
Aplasie des cellules B	D619 Aplasie médullaire, sans précision [Aplasie]	4 858,28 €	4 966,76 €
État de confusion	R410 Désorientation, sans précision	2 777,27 €	2 885,75 €
Syndrome de relargage des cytokines	J960 Insuffisance respiratoire aiguë [Détresse respiratoire au sens insuffisance respiratoire aiguë]	6 354,38 €	6 462,85 €
Infection	B99+1 Syndrome infectieux sans cause trouvée	2 536,26 €	2 644,73 €
Diarrhée	A099 Gastroentérites et colites d'origine non précisée [Diarrhée]	1 648,70 €	1 757,17 €
Encéphalopathie	G934 Encéphalopathie, sans précision	628,15 €	736,62 €
Neutropénie fébrile	D70 Agranulocytose [Neutropénie]	3 490,67 €	3 599,14 €
Cytopénie	D619 Aplasie médullaire, sans précision	4 858,28 €	4 966,76 €

Evénements	Code CIM 10 et Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Fatigue	R53+2 Fatigue	1 378,19 €	1 486,67 €
Hypokaliémie	E8760 : Hypokaliémie inférieure à 2,5 millimoles [mmol] par litre	2 564,80 €	2 673,27 €
Leucopénie	D70 Agranulocytose	3 490,67 €	3 599,14 €
Infection des voies respiratoires inférieures	J069 Infection des voies respiratoires supérieures, sans précision	2 002,49 €	2 110,96 €
Neutropénie	D70 Agranulocytose [Neutropénie]	3 490,67 €	3 599,14 €
Tremblement	R251 Tremblement, sans précision	1 373,55 €	1 482,02 €
Pneumonie	J189 Pneumopathie, sans précision	3 509,38 €	3 617,85 €
Thrombocytopénie	D696 Thrombocytopénie, sans précision	3 230,07 €	3 338,54 €
Lymphopénie	D728 Autres anomalies précisées des leucocytes (Lymphopénie)	2 653,32 €	2 761,80 €
Douleurs abdominales	R104 Douleurs abdominales, autres et non précisées	812,04 €	920,51 €
Dyspnée	R060 Dyspnée	1 193,57 €	1 302,04 €
Asthénie	R53+2 Fatigue [asthénie]	1 378,19 €	1 486,67 €
Lymphopénie	D728 Autres anomalies précisées des leucocytes (Lymphopénie)	2 645,05 €	2 753,52 €
Fibrillation auriculaire	I489 Fibrillations et flutter auriculaires, sans précision	2 375,44 €	2 483,92 €
Embolisme pulmonaire	I269 : Embolie pulmonaire, (sans mention de cœur pulmonaire aigu)	3 218,62 €	3 327,10 €
Dermatite allergique	L209 Dermite atopique, sans précision	1 824,29 €	1 932,76 €
Hypertension	I10 Hypertension essentielle	1 191,42 €	1 299,89 €
Insuffisance cardiaque congestive	I5009 Insuffisance cardiaque congestive, avec fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] non précisée [Insuffisance cardiaque congestive]	4 458,28 €	4 566,75 €
Augmentation des transaminases	R740 Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase [Augmentation transaminase]	1 421,95 €	1 530,42 €
Douleur du dos	M549 Dorsalgie, sans précision [Douleurs dos]	1 316,28 €	1 424,75 €
Insuffisance rénale	N179 Insuffisance rénale aiguë, sans précision [Insuffisance rénale aiguë]	3 234,26 €	3 342,73 €

Coûts de transports sanitaires liés aux hospitalisations

Tableau 38. Coût de transport

Transport	N transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet en €2015	Distribution
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,9 €	23%
Véhicule sanitaires légers (VSL)	20 860 009	684 841 667 €	32,8 €	33%
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,9 €	44%
Coût agrégé en €2015	53,26 €			
Coût actualisé en €2021	54,24 €			
Coût aller-retour €2021	108,47 €			

Coûts de fin de vie

Tableau 39. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)

GHM associé au code Z515	N séjours PMSI 2020, Public	N séjours PMSI 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)	Coût moyen (€2018)	Distribution
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	72 943	22 722	7 874,76 €	6 648,52 €	7 583,51 €	93%
23Z02T Soins palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 440	1 249	631,32 €	663,51 €	636,55 €	7%
Coût moyen agrégé €2018	7 066,69 €					
Coût moyen agrégé actualisé €2021	6 953,58 €					
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2021	7 007,81 €					

4.5. Validation

Validité interne

Figure 20. Courbes de Kaplan Meier de la survie sans progression - Population totale et sous-populations d'analyse

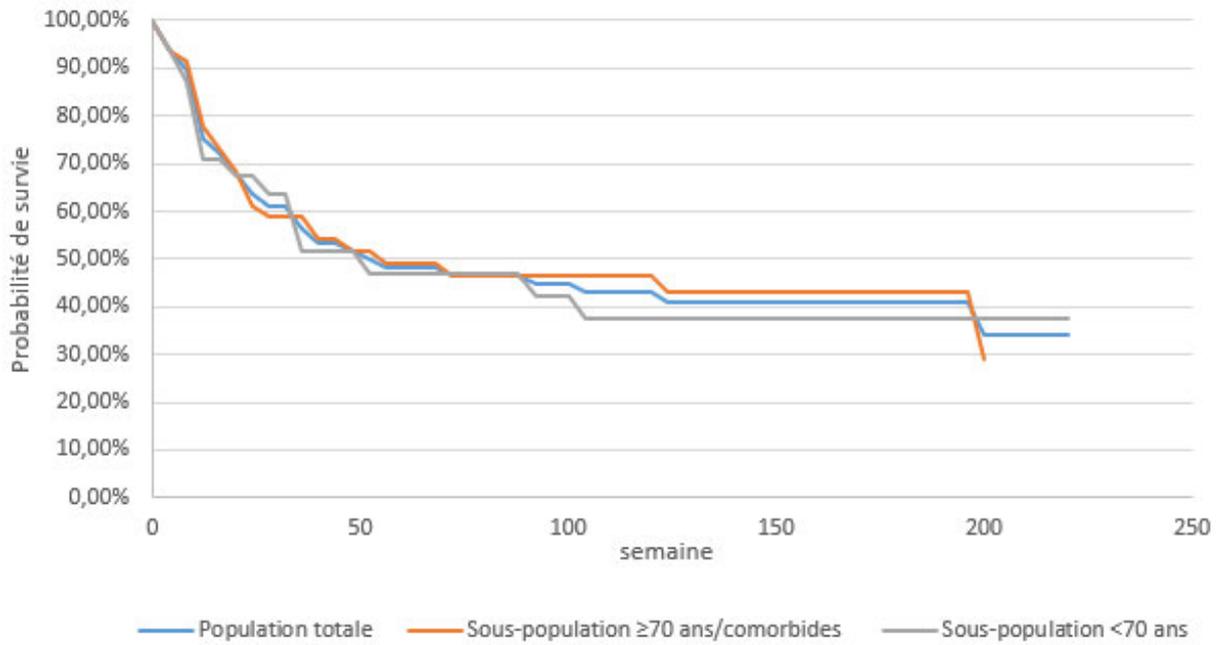
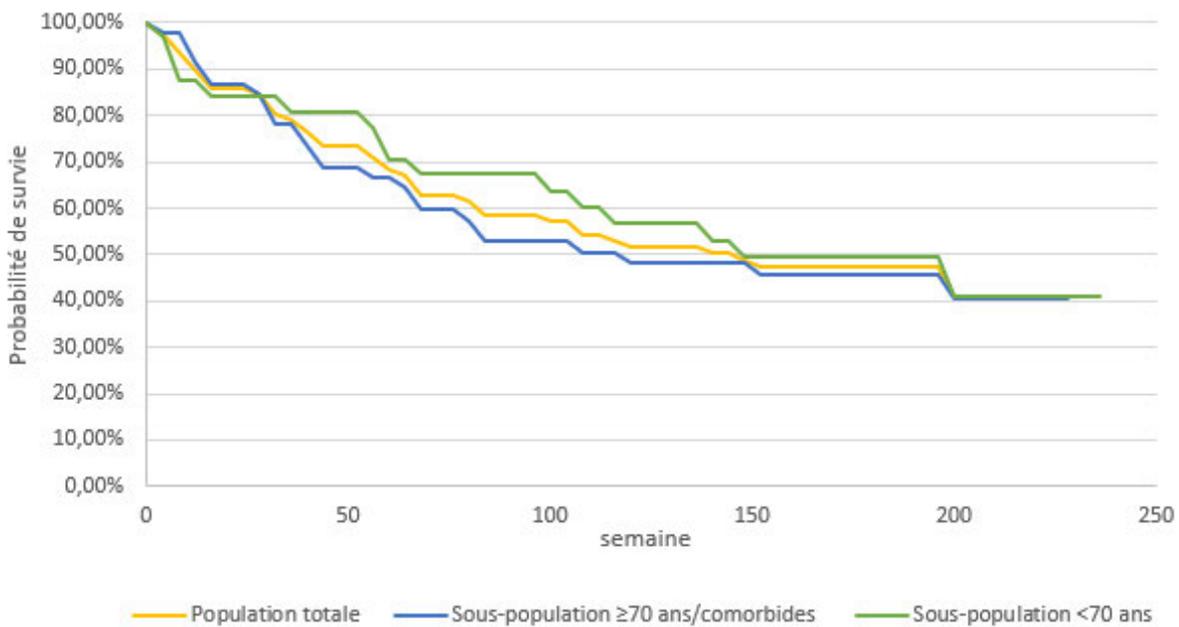


Figure 21. Courbes de Kaplan Meier de la survie globale - Population totale et sous-populations d'analyse



Validité externe

Tableau 40 . Comparaison des données de survie de R-GemOx dans le modèle et dans l'étude Cazelle et al.

Temps (année)	Survie à 2 ans (%)	Médiane (mois)
Survie globale		
RE-MIND2 – Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	27,55%	12,5
RE-MIND2 –Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	26,95%	11,6
Etude Cazelle et al.	32%	10
Survie sans progression		
RE-MIND2– Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	10,89%	5,9
RE-MIND2 –Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	7,26%	7,4
Etude Cazelle et al.	18%	4

Tableau 41. Comparaison des données de survie de R-GemOx dans le modèle et dans l'étude Mounier et al.

Temps (année)	Médiane (mois)
Survie globale	
RE-MIND2 – Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	12,5
RE-MIND2 –Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	11,6
Etude Mounier et al.	11
Survie sans progression	
RE-MIND2– Fonction Gamma généralisée Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	5,9
RE-MIND2 –Fonction Log-normale Tafa+lén – Proportion bras R-GemOx	7,4
Etude Mounier et al.	5

Tableau 42. Comparaison des données de survie de BR dans le modèle et dans l'étude Sehn et al.

Temps (année)	Médiane (mois)
Survie globale	
RE-MIND2 – BR – Extrapolation par la fonction Log-normale	8,9
RE-MIND2 – BR – Extrapolation par la fonction Gamma généralisée	8,1
Etude Sehn et al.	4,7
Survie sans progression	
RE-MIND2 – BR – Extrapolation par la fonction Gamma généralisée	7,8
RE-MIND2 – BR – Extrapolation par la fonction Log-normale	9,9
Etude Sehn et al.	3,7

Validité croisée

Tableau 43. Choix structurants et hypothèses de modélisation des modèles d'efficience dans l'indication évalués par la HAS

	Avis d'efficience de KYMRIA [®]	Avis d'efficience de YESCARTA [®]	Avis d'efficience de POLIVY [®]
Intervention évalué	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel	Polatuzumab vedotin
Objectif	Estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du tisagenlecleucel dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non éligibles à une greffe, à partir de la 3 ^e ligne en pratique clinique française dans le cadre d'une primo-inscription.	Evaluer l'efficience de l'axicabtagene ciloleucel, dans la stratégie thérapeutique, chez des patients adultes atteints de LDGCB et de LMPGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Evaluer l'efficience de polatuzumab vedotin en association avec bendamustine et rituximab par rapport à la stratégie thérapeutique en vie réelle dans le traitement des adultes présentant un LDGCB en rechute ou réfractaire, non candidats à une GCSH.
Population	Patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique	Patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique	Patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques Analyse exploratoire : Patients adultes présentant un LDGCB R/R, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en 3 ^e me ligne et plus de traitement
Intervention	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel	Polatuzumab vedotin en association à la bendamustine et au rituximab
Comparateur	Chimiothérapie (hypothèse d'équivalence des protocoles)	Chimiothérapies conventionnelles (hypothèse d'équivalence des protocoles)	Bendamustine + rituximab (hypothèse d'équivalence avec les autres protocoles de chimiothérapie) Analyse exploratoire en 3 ^e me ligne et plus : CAR-T Cells
Perspective	Financeurs des soins (prenant en compte l'Assurance maladie obligatoire, les complémentaires santé et le reste à charge patient)	Financeurs de soins (assurance maladie obligatoire et complémentaire, patients)	Collective, tous payeurs incluant l'assurance maladie et le reste à charge patient
Horizon temporel	10 ans	34 ans (vie entière)	10 (vie entière)
Taux d'actualisation	4%	4%	2,5%

Modèle	Arbre de décision puis modèle de survie partitionnée	Modèle de survie partitionnée	Modèle de survie partitionnée
Type de comparaison	Comparaison indirecte de type MAIC	Comparaison indirecte ajustée	Comparaison directe Analyse exploratoire : 2 MAIC versus KYMRIAH et YESARTA
Gestion de la dimensions temporelle	Mixture cure model appliqué à la SSP et la SG	Mixture cure model appliqué à la SSP et la SG	Mixture cure model appliqué à la SSP et la SG

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.6.1.1. Résultats de l'étude de coût

Figure 22. Coûts moyens par patient pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

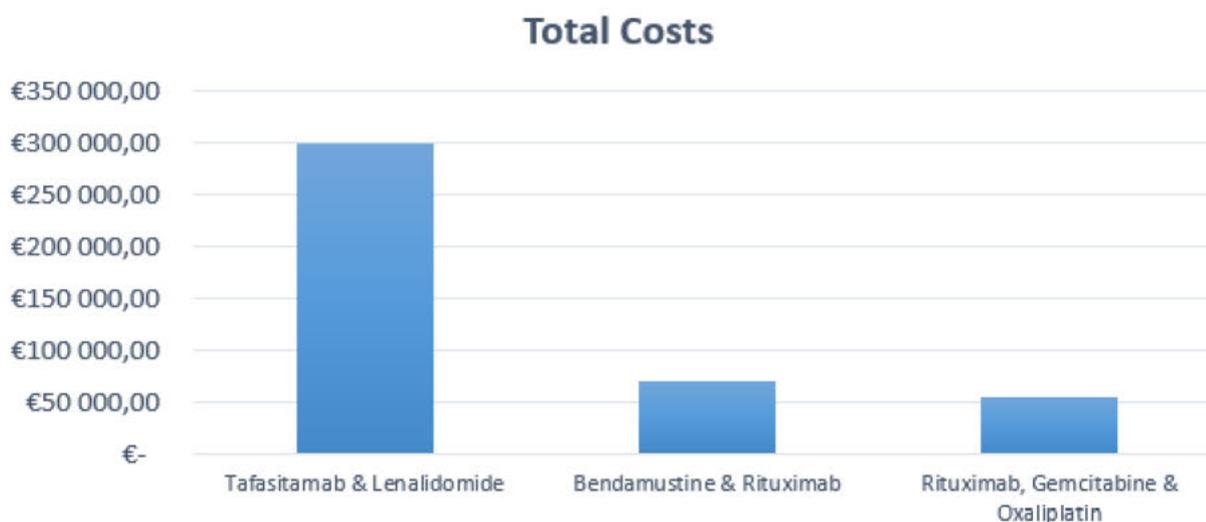


Tableau 44. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	Tafasitamab + Lénalidomide	BR	R-GemOx
Coût d'acquisition	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████
Coût des événements indésirables	5 014 €	2 786 €	4 051 €
Coût de suivi en SSP	11 572 €	3 838 €	3 479 €
Coût de suivi en SPP	1 706 €	2 577 €	2 528 €
Coût de fin de vie	4 875 €	6 344 €	6 819 €
Coût des traitements concomitants	- €	- €	- €
Coût des traitements ultérieurs	22 984 €	45 466 €	28 069 €
COÛT TOTAL	298 311 €	69 472 €	54 096 €

4.6.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 45. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs

Interventions	Tafasitamab + Lenalidomide	BR	R-GemOx
TOTAL AVs	3,23	1,55	1,45
AVs en SSP	2,79	0,89	0,80
AVs en SPP	0,43	0,66	0,65
TOTAL QALYs	2,13	0,99	0,93
QALYs en SSP	1,88	0,60	0,54
QALYs en SPP	0,26	0,40	0,39
Désutilités : EI	-0,01	0,00	0,00
Désutilités : Progression	0,00	0,00	0,00

Tableau 46. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs

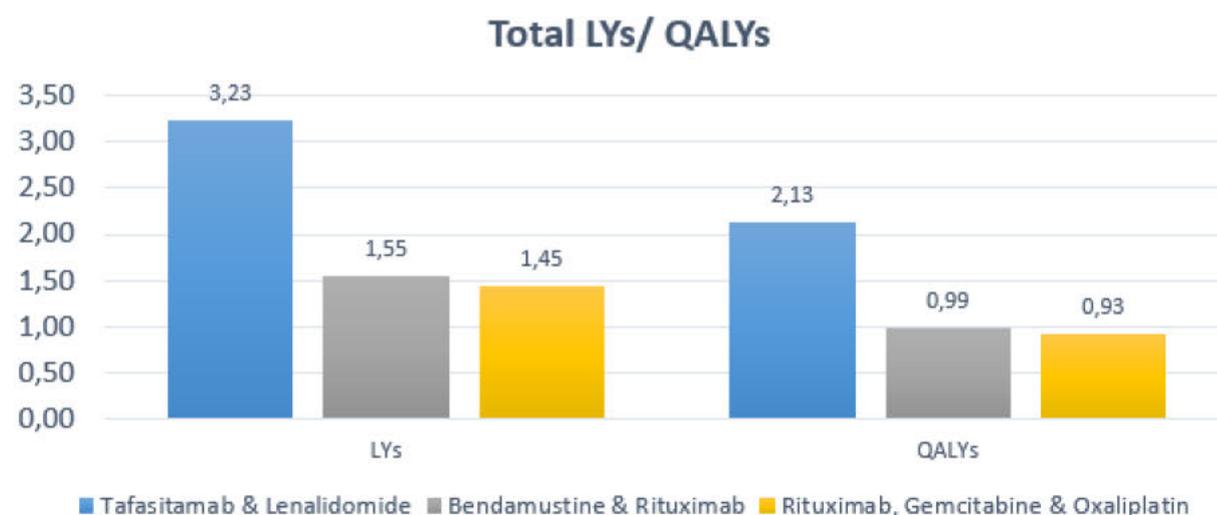


Tableau 47. Proportion de patients dans chaque état de santé pour les comparateurs retenus dans l'analyse de référence

Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7
SSP Tafa + lén	60,71%	65,28%	68,26%	71,94%	71,94%	76,66%	76,66%
SG Tafa lén	71,94%	56,40%	46,75%	40,02%	35,00%	31,08%	27,93%
SSP BR	37,62%	12,59%	0,03%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
SG BR	42,92%	24,70%	16,98%	12,92%	10,51%	8,94%	7,87%
SSP R-GemOx	30,59%	11,41%	0,99%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
SG R-GemOx	53,34%	28,25%	14,34%	6,59%	2,61%	0,84%	0,21%

Figure 23. Proportion de patients dans chaque état de santé - Tafasitamab + lénalidomide

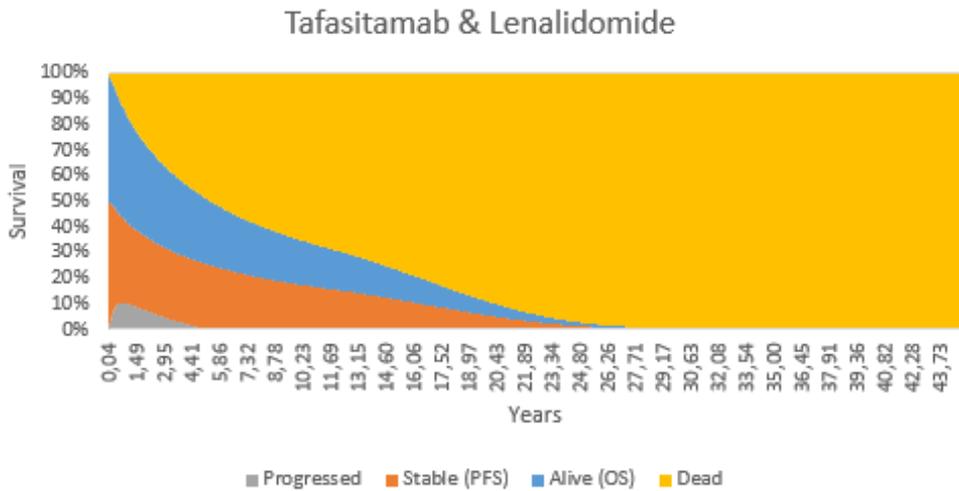


Figure 24. Proportion de patients dans chaque état de santé - BR

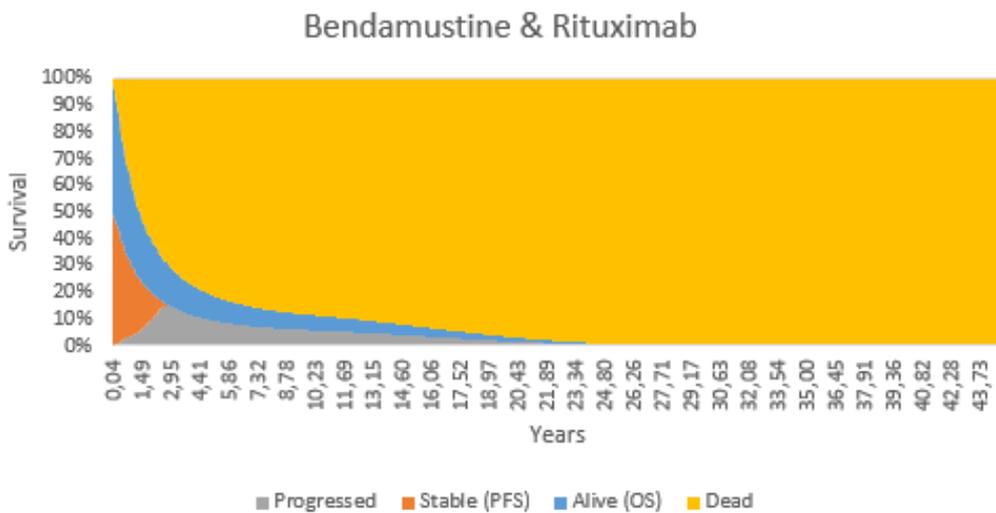
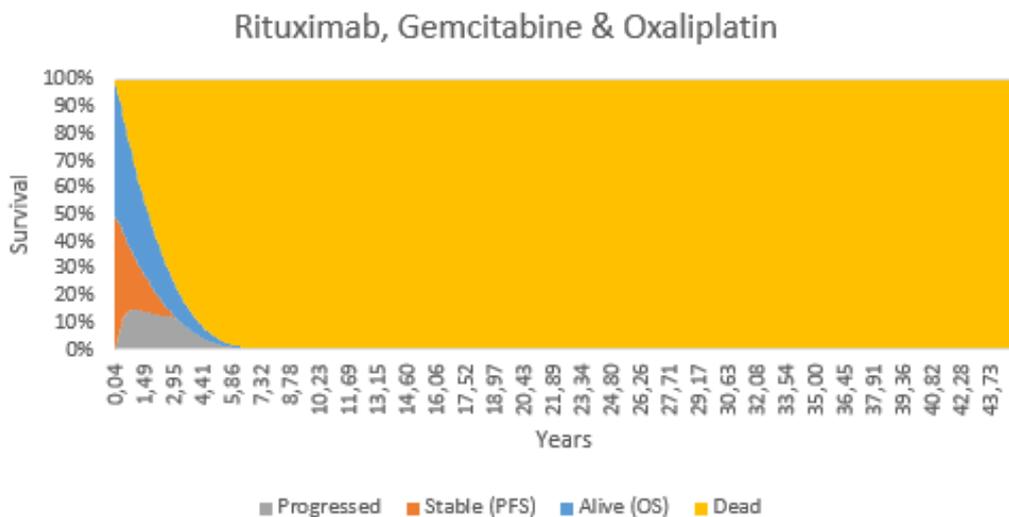


Figure 25. Proportion de patients dans chaque état de santé - R-GemOx



4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

Analyse déterministe

Tableau 48. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de la ASD	Borne haute de la ASD	Source/ justification des valeurs testées en ASD
Choix de modélisation				
Âge moyen à l'entrée du modèle	74,8 ans	72,1 ans	77,5 ans	Intervalle de confiance à 95%
Surface corporelle moyenne à l'entrée du modèle	1,89 m ²	1,78 m ²	1,99 m ²	Intervalle de confiance à 95%
Poids corporel moyenne à l'entrée du modèle	76,7 kg	71,4322	81,7678	Intervalle de confiance à 95%
Variables d'utilité				
Utilité en SSP	0,6730	0,5384	0,8076	Variation de +/- 20%
Utilité en SPP	0,6020	0,4816	0,7224	Variation de +/- 20%
Désutilités	Coût unitaire des EI (cf. section 0)	Coût unitaire x 0,80	Coût unitaire x 1,20	Variation de +/- 20%
Variables de coût				
Coût d'administration IV	460,25 €	368,2 €	552,3 €	Variation de +/- 20%
Coût d'administration des CAR-T	25 814,05 €	20 651,24 €	30 976,87 €	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en SSP	Coût unitaire des examens de suivi, consultations et actes techniques (cf. section 0)	Coût unitaire x 0,80	Coût unitaire x 1,20	Variation de +/- 20%
Coût de prise en charge des EI	Coût unitaire des EI (cf. section 0)	Coût unitaire x 0,80	Coût unitaire x 1,20	Variation de +/- 20%
Coût d'acquisition des traitements ultérieurs	Coût unitaire des traitements ultérieurs (cf. section 0)	Coût unitaire x 0,80	Coût unitaire x 1,20	Variation de +/- 20%
Coût des transport sanitaire	54,24 €	43,39 €	65,0 9€	Variation de +/- 20%
Variables d'efficacité				
SSP - NMA 2 – R-GemOx Inter-cept	0,1286	-0,53	0,79	Intervalle de confiance à 95%
SSP - NMA 2 – R-GemOx - P1	0,0000	0,00	0,00	Intervalle de confiance à 95%
SSP - NMA 2 – R-GemOx - P2	0,4055	-0,02	0,83	Intervalle de confiance à 95%

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de la ASD	Borne haute de la ASD	Source/ justification des valeurs testées en ASD
SSP - NMA 2 – BR - Intercept	-0,2241	-1,03	0,58	Intervalle de confiance à 95%
SSP - NMA 2 – BR - P1	0,0001	0,00	0,00	Intervalle de confiance à 95%
SSP - NMA 2 – BR - P2	0,4998	-0,01	1,01	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – R-GemOx - Intercept	0,5049	-0,17	1,18	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – R-GemOx - P1	0,0248	-0,01	0,06	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – R-GemOx - P2	0,0000	0,00	0,00	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – BR - Intercept	0,9972	0,35	1,64	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – BR - P1	-0,0098	-0,05	0,03	Intervalle de confiance à 95%
SG - NMA 2 – BR - P2	0,0000	0,00	0,00	Intervalle de confiance à 95%

Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeurs de référence	Valeurs des bornes		Coût incrémental par QALY (€)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence				202 815	-	-
Âge moyen à l'entrée du modèle	74,8 ans	Borne basse	72,1 ans	202 823 €	8 €	0%
		Borne haute	77,5 ans	202 806 €	-9 €	0%
Surface corporelle moyenne à l'entrée du modèle	1,89 m2	Borne basse	1,78 m2	203 076 €	261 €	0%
		Borne haute	1,99 m2	202 555 €	-260 €	0%
Poids corporel moyenne à l'entrée du modèle	76,7 kg	Borne basse	71,43 kg	214 423 €	11 608 €	6%
		Borne haute	81,77 kg	191 213 €	-11 602 €	-6%
Utilité en SSP	0,6730	Borne basse	0,5384	261 071 €	58 256 €	29%
		Borne haute	0,8076	165 815 €	-37 000 €	-18%
Utilité en SSP	0,6020	Borne basse	0,4816	198 499 €	-4 316 €	-2%
		Borne haute	0,7224	207 324 €	4 509 €	2%
Désutilités	1	Borne basse	0,8	202 655 €	-160 €	0%
		Borne haute	1,2	203 099 €	284 €	0%
Coût d'administration IV	460,25 €	Borne basse	368,2 €	198 419 €	-4 396 €	-2%
		Borne haute	552,3 €	207 211 €	4 396 €	2%
Coût de suivi en SSP	4448,09	Borne basse	3 558,47	201 931 €	-884 €	0%
		Borne haute	5 337,71	203 700 €	885 €	0%
Coût de prise en charge des EI	1	Borne basse	0,8	202 533 €	-282 €	0%
		Borne haute	1,2	202 975 €	160 €	0%
Coût d'acquisition des traitements ultérieurs	1	Borne basse	0,8	203 660 €	845 €	0%
		Borne haute	1,2	201 971 €	-844 €	0%
Coût des transport sanitaire	1	Borne basse	0,8	201 887 €	-928 €	0%
		Borne haute	1,2	203 743 €	928 €	0%
SSP - NMA 2 – R-GemOx - P Intercept	-0,2241	Borne basse	-1,03	203 975 €	1 160 €	1%
		Borne haute	0,58	201 203 €	-1 612 €	-1%
SSP - NMA 2 – R-GemOx – P1	0,0001	Borne basse	0,00	202 823 €	8 €	0%
		Borne haute	0,00	203 488 €	673 €	0%
SSP - NMA 2 – R-GemOx - P2	0,4998	Borne basse	-0,01	203 551 €	736 €	0%
		Borne haute	1,01	201 671 €	-1 144 €	-1%
SG - NMA 2 – R-GemOx - Intercept	0,9972	Borne basse	0,35	225 716 €	22 901 €	11%
		Borne haute	1,64	178 425 €	-24 390 €	-12%

SG - NMA 2 – R- GemOx - P1	-0,0098	Borne basse	-0,05	221 296 €	18 481 €	9%
		Borne haute	0,03	198 052 €	-4 763 €	-2%

Analyse probabiliste

Tableau 50. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités

Variables	Distributions des probabilités
Choix de modélisation	
Âge moyen à l'entrée du modèle	Loi de distribution Normale
Surface corporelle moyenne à l'entrée du modèle	Loi de distribution Normale
Poids corporel moyenne à l'entrée du modèle	Loi de distribution Normale
Variables d'efficacité	
Paramètres des polynômes fractionnaires (Intercept/P1/P2)	Loi de distribution Normale
Variables d'utilité	
Utilité en SSP	Loi de distribution Béta
Utilité en SPP	Loi de distribution Béta
Désutilités	Loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%
Variables de coût	
Coût d'administration IV	Loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%
Coût d'administration des CAR-T	Loi de distribution Log-normale
Coût de suivi en SSP	Loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%
Coût de prise en charge des EI	Loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%
Coût d'acquisition des traitements ultérieurs	Loi de distribution uniforme sur un intervalle de +/-20%
Coût des transport sanitaire	Loi de distribution Log-normale

Analyses en scénarios

Tableau 51. Paramètres testés en analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Variables	Analyse de référence	Analyse de sensibilité déterministe
Choix structurants		
Horizon temporel	7 ans (vie entière)	5 ans
		10 ans
Taux d'actualisation	2,5%	0%
		4,5%

Modélisation		
Caractéristiques des patients dans la sous-population d'analyse « ≥70 ans/comorbides »	<p>Etude L-MIND :</p> <p>Âge moyen : 74,8 ans</p> <p>Surface corporelle moyenne : 1,89m²</p> <p>Poids moyen : 76,7 kg</p>	<p>Etude CANCEROLOGY (Kantar) :</p> <p>Âge moyen : 77,5 ans</p> <p>Surface corporelle moyenne : 1,81m²</p> <p>Poids moyen : 70,2 kg</p>
Méthode d'estimation de la SSP : Modélisation des fonctions de risque	Polynôme fractionnaire 2	Polynôme fractionnaire 1 et 3
Méthode d'estimation de la SG : Modélisation des fonctions de risque	Polynôme fractionnaire 2	Polynôme fractionnaire 4 et 5
Distribution de la loi d'extrapolation de la SSP et de la SG dans la sous-population d'analyse « ≥70 ans/comorbides »	SSP : Fonction Gamma généralisée	Fonction Log-normale
	SG : Fonction Log-normale	Fonction Gamma généralisée
Survenue des Els	Les Els sont pris en considération en termes de coûts de désutilités.	Les Els ne sont pas pris en considération dans le modèle.
Distribution des traitements post-progression	Etude CANCEROLOGY	Les traitements ultérieurs ne sont pas pris en considération dans le modèle
Traitement post-progression	Durée moyenne des traitements ultérieurs : issue de l'étude observationnelle CANCEROLOGY	Durée moyenne des traitements ultérieurs : issue de la littérature
Variables d'utilité		
Sources utilités	<p>Score d'utilité par états de santé issus de l'essai clinique ZUMA-1 :</p> <p>Survie sans progression : 0,673</p> <p>Survie post-progression : 0,602</p> <p>Décès : 0,000</p>	<p>Score d'utilité par états de santé issus de l'essai clinique JULIET :</p> <p>Survie sans progression : 0,830</p> <p>Survie post-progression : 0,710</p> <p>Décès : 0,000</p> <p>Score d'utilité par états de santé issus de la littérature (Chen et al. (2017)) :</p> <p>Survie sans progression : 0,830</p> <p>Survie post-progression : 0,390</p> <p>Décès : 0,000</p>
Variable de coûts		
Coût d'acquisition de tafasitamab	Flacon de 200mg de poudre : ██████████	Application d'une baisse de prix de ██████████
		Application d'une baisse de prix de ██████████
		Application d'une baisse de prix de ██████████
Fréquence des consultations de l'onco-hématologue en SSP	1 consultation par semaine le 1er mois puis 1 consultation 1 fois par mois	1 consultation par semaine les 3 premiers mois puis 1 consultation 1 fois par mois

Tableau 52. Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR)

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence			202 815 €/QALY vs. R-GemOx		
Horizon temporel : 5 ans					
R-GemOx	53 907 €	0,92	-	-	-
BR	68 801 €	0,90	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	265 735 €	1,77	248 273 €	45 458 €	22%
Horizon temporel : 10 ans					
R-GemOx	54 109 €	0,93	-	-	-
BR	70 127 €	1,09	95 614 €	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	332 293 €	2,53	182 836 €	-19 979 €	-10%
Taux d'actualisation : 0%					
R-GemOx	54 684 €	0,95	-	-	-
BR	70 369 €	1,03	183 165 €	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	310 261 €	2,26	196 104 €	-6 711 €	-3%
Taux d'actualisation : 4,5%					
R-GemOx	53 657 €	0,91	-	-	-
BR	68 803 €	0,97	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	289 725 €	2,04	208 991 €	6 176 €	3%
Caractéristiques des patients : étude CANCEROLOGY					
R-GemOx	53 805 €	0,93	-	-	-
BR	69 185 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	280 708 €	2,13	188 438 €	-14 377 €	-7%
Méthode d'estimation de la SSP : Modélisation des fonctions de risque : Polynome fractionnaire 1					
R-GemOx	54 062 €	0,92	-	-	-
BR	69 480 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,13	201 985 €	-830 €	0%
Méthode d'estimation de la SSP : Modélisation des fonctions de risque : Polynome fractionnaire 3					
R-GemOx	54 094 €	0,93	-	-	-
BR	69 463 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,13	202 833 €	18 €	0%
Méthode d'estimation de la SG : Modélisation des fonctions de risque : Polynome fractionnaire 4					
R-GemOx	53 996 €	0,91	-	-	-
BR	69 405 €	1,03	125 328 €	-	-

Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,13	207 684 €	4 869 €	2%
Méthode d'estimation de la SG : Modélisation des fonctions de risque : Polynome fractionnaire 5					
R-GemOx	54 321 €	1,01	-	-	-
BR	69 521 €	0,98	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,13	216 926 €	14 111 €	7%
Distribution paramétrique de la SSP : fonction log normal					
R-GemOx	54 116 €	0,93	-	-	-
BR	69 487 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	300 660 €	2,11	207 734 €	4 919 €	2%
Distribution paramétrique de la SG : fonction gamma généralisée					
R-GemOx	54 129 €	0,94	-	-	-
BR	69 371 €	1,00	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	297 211 €	2,18	196 375 €	-6 440 €	-3%
Absence d'EI					
R-GemOx	50 045 €	0,93	-	-	-
BR	66 686 €	1,00	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	293 297 €	2,14	200 616 €	-2 199 €	-1%
Absence des traitements ultérieurs					
R-GemOx	24 006 €	0,99	-	-	-
BR	26 027 €	0,93	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	275 327 €	2,13	221 153 €	18 338 €	9%
Durée moyenne des traitements ultérieurs : littérature					
R-GemOx	56 962 €	0,93	-	-	-
BR	72 554 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	299 122 €	2,13	201 110 €	-1 705 €	-1%
Utilités : Essai JULIET					
R-GemOx	54 096 €	1,12	-	-	-
BR	69 472 €	1,21	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,62	163 459 €	-39 356 €	-19%
Utilités : littérature					
R-GemOx	54 096 €	0,91	-	-	-
BR	69 472 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 311 €	2,48	156 184 €	-46 631 €	-23%
Fréquence des consultations de l'onco-hématologue en SSP : 1 consultation par semaine les 3 premiers mois					
R-GemOx	54 518 €	0,93	-	-	-

BR	69 894 €	0,99	Dominé	-	-
Tafasitamab + lénalidomide	298 676 €	2,13	202 768 €	-47 €	0%

Tableau 53. Résultats de l'analyse sensibilité probabiliste (RDCR)

Interventions	Coûts totaux	QALYs	AVs	RDCR €/QALY	RDCR €/AVs
R-GemOx	54 064 €	0,93	1,46	-	
BR	69 472 €	0,98	1,53	Dominé	Dominé
Tafasitamab + lénalido- mide	296 949 €	2,11	3,21	205 201 €	138 256 €

Figure 26. Nuage de points sur le plan coût-efficacité des 500 simulations de Monte Carlo de l'analyse de sensibilité probabiliste

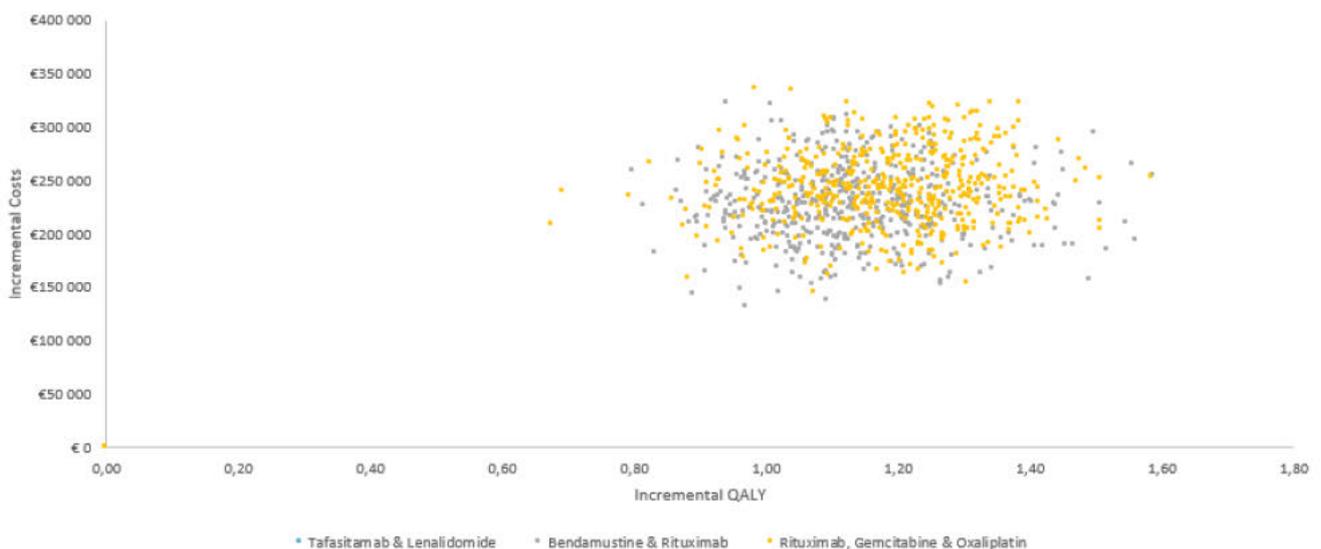


Figure 27. Courbe d'acceptabilité multi-options

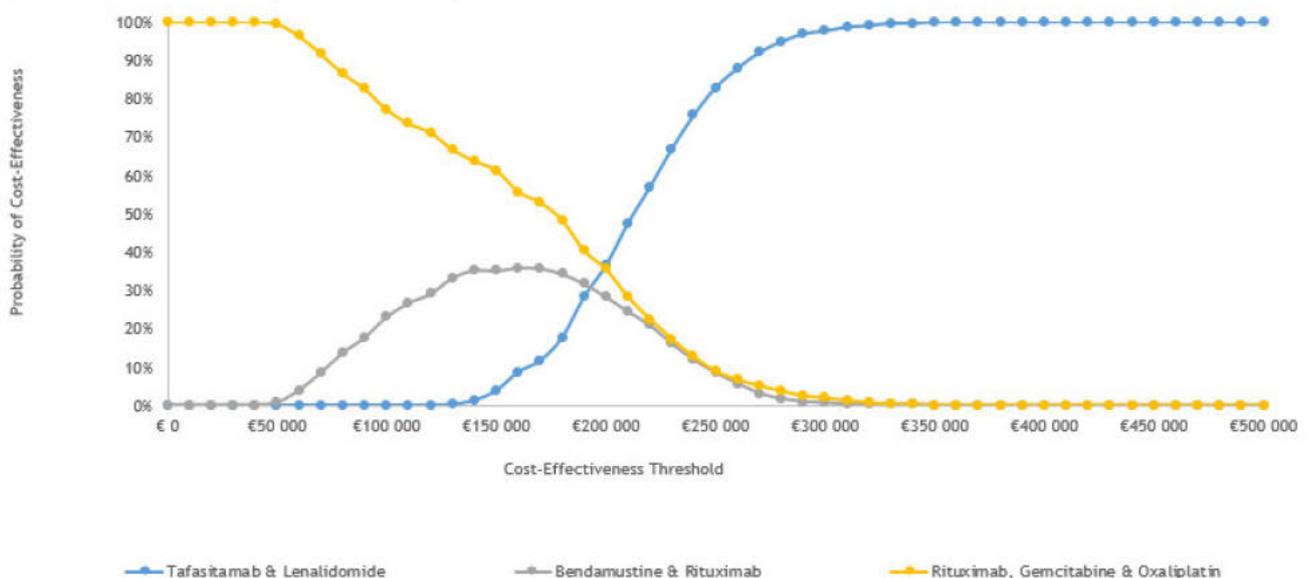


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	83
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	84

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22/10/2021) ;
- Rapport technique (version 22/10/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 22/10/2021)

Réponses aux questions techniques adressées le 04/03/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Analyse d'efficience

La décision d'éligibilité à l'évaluation médico-économique porte uniquement sur l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Il s'agit de l'indication « en association avec le lénalidomide, suivi par MINJUVI (tafasitamab) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou de comorbidités à partir de la 2ème ligne ». L'évaluation économique sera donc restreinte par rapport à l'indication demandée au remboursement et à celle de l'AMM.

L'évaluation « dans la prise en charge incluant les CAR-T cells, des patients qui n'ont pas pu recevoir l'ACSH du fait d'une maladie non chimio-sensible au traitement de rattrapage ou des patients qui sont en rechute après l'ACSH à partir de la 3ème ligne. » pour laquelle une ASMR V est revendiquée, n'est pas éligible à l'évaluation économique et ne sera donc pas évaluée par la CEESP.

Pouvez-vous simplifier les différents documents fournis (rapport technique, compte-rendu d'expert, fichier Excel...) afin de n'y intégrer que la sous-population revendiquant une ASMR III et éligible à l'évaluation économique évaluée ?

QUESTIONS GENERALES

1. Pouvez-vous communiquer :
 - Le coût annuel du traitement ?
 - La part du chiffre d'affaires de l'indication revendiquant une ASMR III (et évaluée par la CEESP) ?
 - Les deux études en vie réelle citées dans le rapport technique (études REALYSA (si disponible) et RELEVE) et les exploiter dans des analyses de sensibilité, notamment les caractéristiques des patients ?
 - L'annexe de la méta-analyse par polynôme fractionnaire ?
2. Pouvez-vous confirmer que l'impact organisationnel ne concerne pas l'indication revendiquant une ASMR III ?
3. Les analyses en sous-groupes étaient-elles prévues au protocole de l'essai clinique L-MIND ? Pouvez-vous discuter de la robustesse de ces analyses ?
4. Pouvez-vous présenter l'essai clinique L-MIND dans le rapport technique ?
5. Il est attendu que les noms des experts sollicités par l'industriel soient renseignés dans le compte-rendu.
6. Un impact budgétaire semble être présenté dans le Excel, pouvez-vous davantage en discuter ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif et population d'analyse

7. Il est attendu une reformulation de l'objectif et de la population d'analyse de l'efficacité au vu de la décision d'éligibilité énoncée ci-dessus. En effet, l'évaluation économique portera uniquement sur les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire dans la prise en charge des patients non éligibles d'emblée à une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), en raison d'un âge ≥ 70 ans et/ou présentant des comorbidités à partir de la 2e ligne.

Horizon temporel

8. Sauf argument contraire, pouvez-vous discuter et envisager un horizon temporel plus court au regard de l'incertitude générée par les hypothèses formulées dans la modélisation et des données épidémiologiques concernant l'indication évaluée ?

Explication : l'horizon temporel de 10 ans retenu semble justifié pour l'ensemble de l'indication mais pas pour la population éligible à l'évaluation économique (âge > 70 ans et/ou présentant des comorbidités) compte-tenu des données disponibles.

Comparateurs

9. Sauf erreur de notre part, la méthode retenue pour estimer l'efficacité relative entre les traitements ne permet pas d'obtenir une comparaison multi-traitements, mais une comparaison deux à deux, à savoir MINJUVI + lénalidomide versus R-GemOx et MINJUVI + lénalidomide versus BR. Cette approche ne permet pas de positionner les stratégies thérapeutiques entre elles et de construire une frontière d'efficacité. De ce fait, l'efficacité ne peut être évaluée. Merci d'apporter tous les éléments nécessaires à la bonne compréhension de cette analyse et le cas échéant d'apporter toutes les modifications nécessaires.

Explication : pour quelles raisons n'avez-vous pas exploité la population « MAS_pool » ou considéré un bras poolé reposant sur les données d'efficacité du traitement R-GemOx (qui semble être le traitement le plus efficace (cf Tableau 17) et le plus utilisé) ?

- S'il subsiste des différences d'efficacité et/ou de tolérance et/ou en termes de caractéristiques des patients traités entre ces traitements, il est attendu une discussion détaillée et toute analyse de sensibilité pertinente permettant de mesurer ces impacts ;
- La transposabilité de la répartition de ces traitements en pratique courante française est essentielle et devra être vérifiée ;
- En cas d'incertitude, l'approche la plus conservatrice est à privilégier.

10. Pouvez-vous documenter la répartition des traitements systémiques reçus par les patients dans la cohorte observationnelle RE-MIND2 observée uniquement dans la sous-population d'intérêt pour l'évaluation économique (70 ans et/ou présentant des comorbidités) ?

Explication : le tableau 3 renseigné page 48 ne distingue pas cette répartition par sous-groupe de population.

11. Pouvez-vous justifier et documenter la pertinence de la prise en compte de l'association bendamustine-rituximab (BR) en analyse de référence au regard de :

- L'indication évaluée (âge > 70 ans et/ou présentant des comorbidités), et notamment en 1ère rechute ;
- Des recommandations cliniques ;
- Son utilisation en pratique courante française ;
- Son impact sur la frontière d'efficacité ?

Explication : Il est mentionné dans le rapport technique page 17 que l'association BR est « réservé à un usage de nième ligne, lorsque les autres options ont été épuisées » et ne semble pas recommandé en 2e ligne de traitement (ESMO 2021).

12. Il semble que le protocole R-Holoxan-VP16 est utilisé dans la sous-population « ≥70 ans/co-morbides » (selon le compte-rendu du groupe de travail fourni), mais non retenu dans le choix des comparateurs. Pouvez-vous discuter ce point ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

13. Pouvez-vous présenter et comparer les caractéristiques des patients des deux bras appariés retenus après ajustement statistique ?
14. La transposabilité des caractéristiques des patients traités par l'association MINJUVI + lénalidomide à la pratique courante française ne semble pas assurée. Pouvez-vous discuter de ces impacts sur les critères cliniques d'intérêt (par exemple à l'aide des foresplots) ?

Explication : des différences sont observées sur l'âge, du sexe, du poids, du nombre de ligne antérieure, du score ECOG, du score IPI etc sont observées mais non suffisamment discutées.

Structure du modèle

15. Dans quelle mesure l'analyse économique menée intègre la sous-population « ≥70 ans et/ou présentant des comorbidité » en 2ème rechute ? L'indication de MINJUVI + lénalidomide concerne les patients en 2e ligne et plus. Dans l'essai clinique, pour la sous-population « ≥70 ans/comorbides », 60% des patients sont en 2ème ligne et 40% en 3ème ligne et plus. Au regard de la modélisation proposée, pouvez-vous expliciter ce point et discuter des potentiels impacts ?

Intégration des données cliniques

16. La présentation des sources et de la méthode d'intégration des données modélisées (SG et SSP) des différents bras de traitements dans le rapport technique ne permet pas une bonne compréhension du dossier. Pouvez-vous confirmer que les données d'efficacité retenues (survie globale et survie sans progression) dans la modélisation reposent :
- Pour les traitements R-GemOx et BR, sur les données des cohortes observationnelles REMIND2 issues de patients inéligibles d'emblée à une intensification thérapeutique (ayant un âge > 70 ans et/ou des comorbidités) à partir de la 2e ligne et plus ?
 - Pour le traitement MINJUVI + lénalidomide, sur les données de l'étude L-MIND issues des analyses portant sur la sous-population « ≥ 70 ans et ou présentant des comorbides » uniquement ?

Il est attendu une discussion/cohérence entre les données mobilisées dans le modèle et la sous-population retenue et évaluée (> 70 ans et/ou présentant des comorbidités).

17. Il est mentionné dans le rapport technique que la survie globale est similaire entre les 2 sous-populations. Qu'en est-il de la survie sans progression et de la tolérance ? Par ailleurs, disposez-vous des informations contenues dans le tableau 17 page 71 mais concernant la survie sans progression pour le sous-groupe âge > 70 ans et/ou présentant des comorbidités ?

Extrapolation

18. Une méthode de polynôme fractionnaire a été utilisée suite à l'hypothèse des risques proportionnels qui n'est pas vérifiée. Il est attendu une documentation claire de l'extrapolation des

différents résultats de santé (survie globale et survie sans progression). Vous proposez directement des extrapolations fondées sur des fonctions paramétriques sur le traitement évalué (MINJUVI + légalidomide) sans documenter la manière dont les HR dépendants du temps ont été appliqués pour extrapoler la SG et la SSP des comparateurs.

19. Pouvez-vous préciser pour quelles raisons des lois d'extrapolation sont rapportées dans le tableau 34 et 35 du rapport technique pour les bras BR et R-GemOx ? Sauf erreur de notre part, des HR dépendants du temps sont appliqués aux courbes extrapolées du bras MINJUVI.
20. Pour quelles raisons avez-vous retenu le second meilleur modèle en termes de qualité d'ajustement statistique (DIC) pour la SSP et la SG de R-GemOx et BR ?
21. Les durées médianes de survie modélisées (survie sans progression et survie globale) du bras MINJUVI + légalidomide semblent surestimées, au regard des tableaux 35 et 36. Pouvez-vous :
 - a) Discuter de ces observations ?
 - b) Valider cliniquement les extrapolations.
22. Dans le paragraphe 5.3.3 est présenté le nombre d'événements modélisés. Pouvez-vous :
 - a) Renseigner en complément du nombre d'événements, leurs proportions (nombre d'événements observés par rapport aux événements totaux de l'essai) ?
 - b) Discuter des différentes limites et du fait de modéliser peu d'événements (sur la SG et la SSP) et l'impact potentiel sur la modélisation ?
23. Pouvez-vous rendre les courbes présentées dans les figures 18 et 19 plus visibles ?
24. Sauf erreur de notre part, au regard des proportions de patients au cours du temps présentées pour le bras MINJUVI + légalidomide dans les tableaux 35 et 36, certains pourcentages de patients en survie sans progression sont supérieurs à ceux de la survie globale, ce qui soulève des interrogations sur ce qui est intégré dans la modélisation. Une explication complète et détaillée est attendue sur ce point, et des ajustements dans le modèle le cas échéant.
25. Pour quelles raisons n'avez-vous pas retenu la même loi d'extrapolation pour la SSP et la SG pour le bras MINJUVI + légalidomide ?

Evénements intercurrents

26. Pouvez-vous confirmer qu'aucune donnée dans les études L-MIND et RE-MIND2 ne permet d'identifier les traitements ultérieurs ?

Explication : dans le compte-rendu du groupe de travail avec les experts, il est mentionné que certains patients ont reçu un CAR-T cells après traitement par MINJUVI + légalidomide (selon des données préliminaires). Dans le rapport technique il est indiqué qu'aucune donnée n'est disponible.

27. Pouvez-vous discuter de la plausibilité de certains traitement ultérieurs (par exemple les CAR-T) retenus dans la modélisation au regard de l'état de santé des patients (> 70 ans et/ou présentant des comorbidités) et de la plausibilité clinique et/ou de la pratique courante ?
28. La méthode de sélection des effets indésirables ne permet pas de refléter complètement le profil de tolérance de MINJUVI, puisque le seuil de 5% retenu permet de considérer uniquement 38,3% des EIs survenus au cours de l'étude L-MIND. Pouvez-vous modifier la méthode de sélection afin que celle-ci capture une proportion plus importante d'EI ?
29. Les durées de traitements modélisés pour les comparateurs ne sont pas claires :
 - a) Avez-vous considéré des règles d'arrêts de traitement, conformément aux RCP, pour le rituximab, la gemcitabine et l'oxaplatine ?
 - b) Pouvez-vous comparer ces données à celles de la littérature citée ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

30. Les scores d'utilité retenus dans la modélisation, issus de l'étude ZUMA-1 (évaluant YESCARTA) ne semblent pas transposables à l'indication évaluée (> 70 ans et/ou présentant des comorbidités). Pouvez-vous :
- Discuter de leurs transposabilités au regard du mécanisme d'action et du mode d'administration différents entre YESCARTA et les produits évalués dans le cadre de ce dossier ?
 - Discuter des différences importantes observées sur les caractéristiques des patients ?
 - Sauf argumentaire contraire recevable, il est attendu l'application de scores d'utilité cohérents et transposables à l'indication évaluée, aux caractéristiques des patients et au mécanisme d'action des produits évalués (BR, R-GemOx et MINJUVI).

Explication : dans le rapport technique il est mentionné que « 5 études ont proposé des scores d'utilité, dont 2 études avec des scores d'utilité basés sur le questionnaire ED-5D : les études de Patrick, Matza et al., (2019) et Patrick, Powers et al., (2019), et 3 études avec des scores d'utilité estimés à partir de la littérature et d'avis d'experts : les études de Whittington, McQueen et al., (2018), Lin, Muffly et al., (2019) et Chen, Staton et al., (2017). ». A minima, il est attendu l'utilisation de ces scores d'utilité dans des analyses en scénario.

- Selon la source retenue, il est attendu une documentation du recueil de la qualité de vie (valeurs brutes ou ajustement par un modèle mixte à mesure répétées, le taux de complétion etc).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

31. Le coût de transport renseigné dans le Excel est de 54 euros aller/retour, alors que dans le rapport technique il est mentionné 54 euros le trajet simple. Pouvez-vous corriger le Excel ?
32. A part le lénalidomide administré par voie orale, il est indiqué que les autres traitements sont administrés en IV. Il semble que le conditionnement du rituximab 400mg est pour une administration sous-cutanée. Pouvez-vous vérifier et apporter les modifications nécessaires ?
33. Une baisse de prix du lénalidomide a été observée. Pouvez-vous mettre à jour le coût d'acquisition de ce produit ?
34. Concernant le coût de suivi :
- Comment est intégrée la fréquence de visite chez l'onco-hématologue ? Selon les experts sollicités par l'industriel, la fréquence de consultation semble être conditionnée par la mise sous traitement ou non du patient.
 - Comment les fréquences de suivi des patients sont-elles intégrées dans le fichier Excel à partir des données des experts présentées dans le compte-rendu ?

VALIDATION

35. Concernant la validation des données modélisées pour les bras BR et R-GemOx (Tableau 87 par exemple), pour quelles raisons extrapolez-vous ces bras par des lois paramétriques ? Confirmez-vous qu'une méthode de méta-analyse par polynôme fractionnaire est utilisée ? (Question en lien avec la N°19)
36. Concernant les comparateurs historiques, disposez-vous de données, permettant une validation des données de survie modélisées au-delà de 2 ans ?
37. Il est mentionné dans le rapport technique page 25 la conduite : « d'analyses de sensibilité qui confirment les résultats et de la cohérence avec les données de la littérature (MAIC sur

données agrégées) ». Sauf erreur de notre part, ces analyses ne semblent pas être présentées. Pouvez-vous explorer ces données dans le cadre de validation externe ?

38. Serait-il possible de valider cliniquement le choix du modèle polynôme fractionnaire ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

39. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario retenant R-GemOx comme unique comparateur, qui semble être le traitement le plus utilisé, avec une médiane de SG plus élevée que le bras poolé et le bras BR (24,8 mois, 11,8 mois et 8,8 mois respectivement) ?

40. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité sur les 2e et 3e meilleurs modèles DIC sur la méta-analyse polynôme fractionnaire ?

41. Concernant l'analyse probabiliste, pouvez-vous :

a) Montrer, par exemple, à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (500 itérations cf page 199) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ?

b) Si ce n'est pas le cas, modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?

c) Présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en €/années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?

42. Il semblerait qu'aucun paramètre relatif à l'efficacité des traitements n'ait été intégré. Il est attendu que la prise en compte des paramètres liés à l'efficacité soit discutée et intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste (a minima, le recours au tirage des CODA est à discuter afin d'explorer l'incertitude autour de l'efficacité).

43. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario où la survie sans progression est retenue comme un proxy (lorsque pertinent) de la durée de traitement ?

44. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité sans la prise en compte des traitements en post-progression et une seconde analyse faisant varier les pourcentages de distributions de ces traitements ?

PRESENTATION DES RESULTATS

45. Pouvez-vous renseigner les résultats de l'analyse cout-efficacité ?

46. Pouvez-vous présenter sous un même graphique la SSP et la SG modélisés des différents bras de traitement ?

47. Pouvez-vous présenter sous le format d'un tableau la répartition des patients entre les différents états de santé et par bras de traitement, en fonction du temps ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Sous-groupes identifiés au sein de la population des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	24
Figure 2 : Schéma de l'essai L-MIND.....	30
Figure 3 : Schéma de l'étude RE-MIND2.....	36
Figure 4 : Résumé des populations d'analyse.....	38
Figure 5. Graphiques des logarithmes du risque cumulés – Survie globale.....	42
Figure 6. Graphiques des résidus de Schoenfeld – Survie Globale - R-GemOx et BR.....	43
Figure 7. Graphiques des logarithmes du risque cumulés – Survie sans progression – R-GemOx et BR.....	43
Figure 8. Graphiques des résidus de Schoenfeld – Survie sans progression - R-GemOx et BR.....	44
Figure 9. Polynôme fractionnaire retenu en analyse de référence - Survie sans progression - R-GemOx et BR.....	45
Figure 10. Polynôme fractionnaire retenu en analyse de référence - Survie globale - R-GemOx et BR.....	46
Figure 11. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier de tafasitamab + lénalidomide - Survie sans progression - Sous-population "≥70 ans/comorbides".....	48
Figure 12. Courbes de la survie sans progression extrapolées par la fonction Gamma généralisée – Analyse de référence.....	49
Figure 13. Courbes de la survie sans progression extrapolées par la fonction Log-normale – Analyse de sensibilité.....	49
Figure 14. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier de tafasitamab + lénalidomide - Survie globale - Sous-population "≥70 ans/comorbides".....	50
Figure 15. Courbes de la survie globale extrapolées par la fonction Log-normale – Analyse de référence.....	51
Figure 16. Courbes de la survie globale extrapolées par la fonction Gamma généralisée – Analyse de sensibilité.....	51
Figure 17. Courbes de Kaplan Meier des TTD de tafasitamab et lénalidomide – Sous-population « ≥70 ans/comorbides » - L-MIND.....	53
Figure 18. Courbes de Kaplan Meier des TTD de R-GemOx et BR – RE-MIND2.....	53
Figure 19. Distributions paramétriques et courbe de Kaplan Meier – Durée de traitement – Sous-population « ≥70 ans/comorbides ».....	54
Figure 20. Courbes de Kaplan Meier de la survie sans progression - Population totale et sous-populations d'analyse.....	67
Figure 21. Courbes de Kaplan Meier de la survie globale - Population totale et sous-populations d'analyse.....	67

Figure 22. Coûts moyens par patient pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation.....	70
Figure 23. Proportion de patients dans chaque état de santé - Tafasitamab + lénalidomide	72
Figure 24. Proportion de patients dans chaque état de santé - BR	72
Figure 25. Proportion de patients dans chaque état de santé - R-GemOx	72
Figure 26. Nuage de points sur le plan coût-efficacité des 500 simulations de Monte Carlo de l'analyse de sensibilité probabiliste	80
Figure 27. Courbe d'acceptabilité multi-options	80

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	5
Tableau 2. Contexte administratif	7
Tableau 3. Contexte clinique	8
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5. Comparateurs retenus dans l'analyse de référence de l'évaluation de l'efficience	24
Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique L-MIND - Raisons d'inéligibilité à l'ACSH	25
Tableau 7. Caractéristiques des patients de la sous-population « ≥70 ans/comorbides »	26
Tableau 8. Données issues des études cliniques réalisées sur le produit évalué dans l'indication demandée au remboursement – Etude L-MIND.....	27
Tableau 9. Données issues des études cliniques réalisées sur le produit évalué dans l'indication demandée au remboursement – Etude RE-MIND2.....	34
Tableau 10. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie sans progression - R-GemOx et BR	44
Tableau 11. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie globale - R-GemOx et BR	45
Tableau 12. Qualité de l'ajustement statistique – AIC et BIC – Sous-population « ≥70 ans/comorbides »	47
Tableau 13. Médianes et proportions de patients prédites à partir du modèle Gamma généralisée -Survie sans progression	48
Tableau 14. Médianes et proportions de patients prédites à partir du modèle Log-normale -Survie Globale	50
Tableau 15. Probabilité des évènements indésirables (EI) de grades 3/4 pour les traitements de l'évaluation d'efficience	51
Tableau 16 : Qualité de l'ajustement statistique – AIC et BIC	53
Tableau 17. Traitements des patients atteints d'un LDGCB en R/R et NET en 3ème ligne et plus administrés en France – Etude CANCEROLOGY	54
Tableau 18. Distribution des traitements ultérieurs considérée dans le modèle	55
Tableau 19. Nombre de cycles de traitement maximal intégré dans le modèle	55
Tableau 20 : Durée moyenne des traitements ultérieurs issues de la littérature.....	55

Tableau 21. Comparaison des caractéristiques des populations des essais L-MIND et ZUMA-1	56
Tableau 22. Valeurs de désutilité associées au évènements indésirables de grade 3 et 4.....	57
Tableau 23. Durée moyenne, en jours, des évènements indésirables de grade 3 et 4.....	58
Tableau 24. Posologie des traitements en survie sans progression – sous-population « ≥70 ans/comorbides »	59
Tableau 25. Intensité de doses reçues par les patients dans le modèle.....	59
Tableau 26. Coût d’acquisition des traitements en survie sans progression en sus du GHS– sous-population « ≥70 ans/comorbides »	60
Tableau 27. Coût d’acquisition des traitements en survie sans progression intra GHS– sous-population « ≥70 ans/comorbides »	60
Tableau 28. Proportion moyenne de remboursement des conditionnements en ville	60
Tableau 29. Distribution des traitements ultérieurs considérée dans le modèle	60
Tableau 30. Coût d’acquisition des traitements ultérieurs intra GHS.....	61
Tableau 31. Coût d’acquisition des traitements ultérieurs en sus du GHS	61
Tableau 32. Coût de l’administration de chimiothérapie en séance (IV ou SC)	61
Tableau 33. Ressources pour le suivi des patients recevant les traitements de l’évaluation d’efficience.....	62
Tableau 34. Valorisation des consultations médicales	63
Tableau 35. Valorisation des actes techniques	63
Tableau 36. Valorisation des actes biologiques	63
Tableau 37. Valorisation des évènements indésirables (EI) de grades 3/4 associés aux traitements de l’évaluation d’efficience	64
Tableau 38. Coût de transport	66
Tableau 39. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs).....	66
Tableau 40 . Comparaison des données de survie de R-GemOx dans le modèle et dans l’étude Cazelle et al.....	68
Tableau 41. Comparaison des données de survie de R-GemOx dans le modèle et dans l’étude Mounier et al.....	68
Tableau 42. Comparaison des données de survie de BR dans le modèle et dans l’étude Sehn et al.	68
Tableau 43. Choix structurants et hypothèses de modélisation des modèles d’efficience dans l’indication évalués par la HAS.....	69
Tableau 44. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	70
Tableau 45. Résultats actualisés de l’analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs ...	71
Tableau 46. Résultats actualisés de l’analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs ...	71
Tableau 47. Proportion de patients dans chaque état de santé pour les comparateurs retenus dans l’analyse de référence	71
Tableau 48. Paramètres testés dans l’analyse de sensibilité déterministe	73

Tableau 49. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	75
Tableau 50. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités	76
Tableau 51. Paramètres testés en analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	76
Tableau 52. Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR).....	78
Tableau 53. Résultats de l'analyse sensibilité probabiliste (RDCR)	80

Références bibliographiques

Bibliographie

- Cazelles C, B. K. (2021). Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 1-8.
- Mounier N, E. G.-O. (2010). *Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy*. Récupéré sur <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.28.1618>
- NCCN. (2021). Récupéré sur guidelines B-cell lymphomas: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- NICE *Single Technology appraisal* . (2021). Récupéré sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6718510621>
- Sehn LH, S. G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. . *N Engl J Med* . , 384(9):842-58.
- Tilly H, G. d.-G. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* . , 26 Suppl 5:v116.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AIC	Akaike Information Criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APE	Activité Principale Exercée
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BIC	Bayesian Information Criterion
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission de l'évaluation économique et de santé publique
CT	Commission de la transparence
DIC	Deviance information criterion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evénement indésirable
ENCC	Etude Nationale Commune de Coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHM	Groupe Homogène de Malades
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazards Ratio
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IPI	International Prognostic Index
ITT	Intention de traiter
IV	Intraveineux
KM	Kaplan Meier
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LY	Life Years

MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMA	Network Meta-analysis
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality-adjusted life year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
R/R	Rechute/Réfractaire
SC	Sous-cutané
SG	Survie Globale
SPP	Survie Post-Progression
SSP	Survie Sans Progression
TNB	Table Nationale de Biologie
TTD	Time Treatment Discontinuation

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

