

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ADCETRIS (brentuximab vedotin), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique modéré dans le lymphome hodgkinien CD30 positif et le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

L'essentiel

- ▶ ADCETRIS a l'AMM dans le lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs, quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas utilisable. Il a également l'AMM dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.
- ▶ Compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, il apporte un progrès thérapeutique modéré comme traitement de recours du lymphome hodgkinien CD30 positif et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique.

Stratégie thérapeutique

- Le lymphome hodgkinien est traité :
 - en première ligne, par chimiothérapie [protocole ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)], éventuellement suivie d'une radiothérapie ;
 - en deuxième ligne, par chimiothérapie suivie d'une ASCT.
- Le lymphome anaplasique à grandes cellules dans sa forme systémique est traité par polychimiothérapie (CHOP) suivie d'une radiothérapie. Chez les patients n'exprimant pas le gène ALK, ce traitement est parfois consolidé par une ASCT. Il n'existe pas de traitement standard après la première ligne de traitement.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
 - Des données préliminaires non comparatives ont montré une efficacité d'ADCETRIS sur les taux de réponse tumorale et hématologique chez des patients lourdement prétraités, en impasse thérapeutique, ayant un lymphome hodgkinien en rechute post-autogreffe et un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique évolutif.
 - Cette réponse étant un préalable nécessaire à la réalisation d'une greffe de cellules souches, ADCETRIS représente un traitement de recours, quel que soit le statut antérieur de la greffe, dans la prise en charge :
 - du lymphome hodgkinien CD 30 positif, récidivant et réfractaire après ASCT ou après au moins deux lignes de traitement, dans les circonstances où l'autogreffe n'est pas possible (par exemple en raison d'une faible réponse à la chimiothérapie antérieure, des comorbidités ou de l'âge du patient) ;
 - du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, récidivant ou réfractaire.

Données cliniques

Deux études non comparatives ont été réalisées, l'une dans le lymphome hodgkinien CD30 positif, récidivant ou réfractaire après ASCT (n = 102) et l'autre dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, récidivant ou réfractaire (n = 58). Dans le lymphome hodgkinien CD30 positif, récidivant ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs et inéligibles à l'ASCT ou à une polychimiothérapie, les données sont réduites à celles de 41 patients inclus dans des études de phase I et dans un programme compassionnel.

- Le pourcentage de réponse globale (complète + partielle) a varié selon les indications :
 - lymphome hodgkinien après ASCT : globale 75 %, dont complète 34 % ;
 - lymphome hodgkinien inéligible à une ASCT : globale 54 %, dont complète 22 % ;
 - lymphome anaplasique à grandes cellules : globale, 86 %, dont complète 53 %.
- La résolution de tous les symptômes (fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes) a été rapportée chez 77 % et 82 % des patients selon l'étude.

- La fréquence et la sévérité des événements indésirables ont été globalement similaires dans les deux études. La toxicité de grade 3-4 la plus fréquente a été la myélosuppression : neutropénie (20 %), thrombopénie et anémie (< 10 %). Les autres événements indésirables ont été : neuropathie périphérique, fatigue, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée et fièvre.

Dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif, récidivant ou réfractaire chez les patients pré-traités par au moins deux traitements antérieurs, inéligibles à l'ASCT ou à une polychimiothérapie, le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans les deux études non comparatives.

Dans le rapport d'évaluation de l'EMA, ont été observés : la survenue d'anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin ; des réactions liées à la perfusion, à type de réactions anaphylactiques immédiates ou retardées, des infections graves et opportunistes, des leucoencéphalopathies multifocales progressives, un syndrome de Stevens-Johnson et un décès, sur un total de 2 000 patients traités.

- En l'absence d'étude réalisée spécifiquement chez les adultes ayant un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire inéligibles à l'ASCT ou à une polychimiothérapie, l'AMM du brentuximab a été octroyée dans cette sous-population par extrapolation des résultats obtenus dans les autres, dans la mesure où l'expression de l'antigène CD30 est indépendante du stade de la maladie, des traitements utilisés ou de la réalisation antérieure ou non d'une greffe de cellules souches.

En dépit d'un niveau de preuve d'efficacité non optimal, et d'une toxicité neurologique et hématologique, l'efficacité du brentuximab a été montrée chez des patients lourdement prétraités, dans la prise en charge du lymphome hodgkinien CD30 positif et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, récidivants ou réfractaires. Cette réponse tumorale et hématologique est un préalable nécessaire à la réalisation d'une ASCT.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ADCETRIS est important dans :
 - le lymphome hodgkinien CD30 positif, récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches ou après au moins deux traitements antérieurs, quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.
 - le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, récidivant ou réfractaire.
- Compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée et en dépit de données très limitées, la Commission de transparence considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez l'adulte, dans la prise en charge de ces pathologies.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

