

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

06 mars 2013

#### ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 583 971 8 9)

Laboratoire TAKEDA FRANCE

|                      |  |
|----------------------|--|
| DCI                  | Brentuximab vedotin  |
| Code ATC (2012)      | L01XC12 (anticorps monoclonal)   |
| Motif de l'examen    | <b>Inscription</b>   |
| Listes concernées    | <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)  |
| Indication concernée | <b>« ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte:</b><br><b>1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou</b><br><b>2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.</b><br><br><b>ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte. »</b> |

## ► Lymphome hodgkinien et lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

|  |   |
|--|---|
| <b>SMR</b>                                   | <b>Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans ses indications de l'AMM.</b>   |
| <b>ASMR</b>                                  | <b>En dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, la Commission de la 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</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>- du 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 une option de traitement</b></li><li><b>- du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.</b></li></ul> |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <b>ADCETRIS représente un traitement de recours, quel que soit le statut antérieur de la greffe, dans la prise en charge :</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>- du lymphome hodgkinien CD 30 positif récidivant et réfractaire après greffe autologue de cellules souches ou après au moins deux lignes de traitement dans les circonstances où l'autogreffe n'est pas possible ;</b></li><li><b>- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.</b></li></ul>  |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM (procédure centralisée)                                      | AMM conditionnelle : 25 octobre 2012<br>Etudes complémentaires demandées par l'EMA : cf paragraphe Programme d'études  |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | liste I<br>médicament réservé à l'usage hospitalier<br>prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang<br>médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement<br><br>médicament orphelin, date de désignation : 15 janvier 2009<br><br>ATU nominative (depuis 01/2011) et de cohorte (depuis 08/2012) : 93 patients inclus au 12/06/2012 |
| Classification ATC   | 2012<br>L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs<br>L01 Agents antinéoplasiques<br>L01X Autres agents antinéoplasiques<br>L01XC Anticorps monoclonaux<br>L01XC12 brentuximab vedotin   |

## 02 CONTEXTE

Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain qui est lié par une liaison covalente à la monométhyl auristatine E (MMAE), un poison du fuseau. La libération de cet agent antinéoplasique se traduit par l'apoptose des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Cette spécialité a le statut de médicament orphelin et depuis octobre 2012 une AMM « conditionnelle » dans l'attente de données supplémentaires. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour.

Par ailleurs, l'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADCETRIS dans une ou plusieurs classes d'âge pédiatriques dans le lymphome hodgkinien et le lymphome anaplasique à grandes cellules.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte :

1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou
2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.»

## 04 POSOLOGIE

---

« Le brentuximab vedotin doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses.

### Posologie

La dose recommandée est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, utiliser 100 kg pour le calcul de la dose (voir RCP rubrique 6.6).

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque perfusion du traitement (voir RCP rubrique 4.4).

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion (voir RCP rubrique 4.4).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir RCP rubrique 4.4).

Les patients qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles (soit approximativement 1 an) (voir RCP rubrique 5.1). »

« Ajustements posologiques :

*Neutropénie* : cf RCP

*Neuropathie périphérique* : cf RCP

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Aucune donnée dérivée d'études n'est disponible actuellement chez ce type de patients. Les insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés (voir RCP rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Aucune donnée dérivée d'études n'est disponible actuellement chez ce type de patients. Les insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés (voir RCP rubrique 5.2).

### *Patients âgés*

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dans les études pré-cliniques conduites chez l'animal, une déplétion du thymus a été observée (voir RCP rubrique 5.3).

### Mode d'administration

La dose recommandée d'ADCETRIS doit être perfusée en 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir RCP rubrique 6.6.

Le brentuximab vedotin ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. Le brentuximab vedotin doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (voir RCP rubrique 6.2).»

### 05.1 Lymphome hodgkinien (LH)

Le lymphome hodgkinien est une maladie rare<sup>1</sup> qui représente 0,5 % de l'ensemble des cancers incidents. Les âges moyens au diagnostic sont de 38 ans et 44 ans respectivement chez la femme et chez l'homme, tandis que ceux au décès sont respectivement de 64 ans et 60 ans. Les survies relatives à 1 an et 5 ans sont de 95% et 88% (pour des diagnostics portés entre 1989 et 1997). À 5 ans, les survies relatives sont plus élevées chez les 15-45 ans (94%) que chez les 75 ans et plus (25%)<sup>2</sup>.

Le lymphome hodgkinien se caractérise par la prolifération de cellules d'origine lymphoïde et par la présence de grandes cellules atypiques, les cellules de Reed-Sternberg, à la surface desquelles l'antigène CD30 peut s'exprimer.

La classification de l'OMS distingue :

- le LH classique (95%) comprenant 4 sous-types histologiques : les formes scléro-nodulaire (40-70%), à cellularité mixte (30-50%), riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire ;
- LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5%).

#### ► Traitement de première ligne<sup>3,4</sup>

Le traitement de choix repose généralement sur le protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints pour les stades localisés.

Le LH est l'un des cancers les plus curables avec l'obtention d'une réponse complète chez 80% des patients. Le pronostic est plus sombre au stade avancé avec 30-40% de rechute après le traitement initial<sup>5</sup>.

#### ► Traitement de deuxième ligne<sup>4</sup>

La stratégie thérapeutique varie selon des facteurs pronostiques défavorables lors de la progression :

- intervalle < 12 mois entre la fin du traitement et la progression,
- stade III ou IV lors de la progression,
- symptômes généraux B (fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes),
- importance de la masse tumorale,
- > 2 lignes antérieures de chimiothérapie,
- rechute en territoire irradié.
- Pour les patients les plus graves (absence de rémission complète ou rechute < 12 mois après la première ligne de traitement, rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, deuxième rechute) : chimiothérapie de type DHAP, MINE, ICE ou IVA<sup>6</sup>, suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une réponse durable est observée chez 50 à 60% des patients qui présentaient une rechute chimiosensible et chez 25 à 40% des patients réfractaires<sup>7</sup>.
- En cas de rechute après cette chimiothérapie suivie d'une greffe autologue de cellules souches ou en cas de formes réfractaires, il n'existe pas de traitement standard.

<sup>1</sup> [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf)

<sup>2</sup> Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2011

<sup>3</sup> Référentiel SFH 2009

<sup>4</sup> Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(6):55-58

<sup>5</sup> Mendler J. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma The Oncologist 2009 ; 14:425-432

<sup>6</sup> DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

<sup>7</sup> Sureda A, Robinson S, Canals C. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 26:455-462

- En cas de rechutes tardives, au-delà de 5 ans, le traitement est discuté au cas par cas notamment en fonction des caractéristiques de la progression.

## 05.2 Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs)

Le lymphome anaplasique à grandes cellules est une maladie rare<sup>1</sup> qui représente approximativement 3% des lymphomes non-hodgkinien de l'adulte et 10 à 20% des lymphomes de l'enfant. Il fait partie de la classe des lymphomes non-hodgkinien à cellules T ou nulles (n'exprimant pas de marqueurs T ou B). L'antigène CD30 est systématiquement exprimé à la surface des cellules du lymphome anaplasique à grandes cellules.

Il existe 2 sous-entités distinctes :

- la forme systémique (LAGCs) subdivisée, selon l'expression ou non du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), en :
  - ALK positif (50 à 85% des cas) affectant principalement des sujets jeunes, préférentiellement de sexe masculin et de bon pronostic lorsqu'ils sont traités
  - ALK négatif affectant des sujets plus âgés, des deux sexes et de pronostic plus défavorable.
- la forme cutanée (exclue de l'AMM du brentuximab vedotin).

Le traitement repose sur une polychimiothérapie CHOP<sup>8</sup> suivie d'une radiothérapie sur les sites atteints qui donne un pourcentage de guérison de l'ordre de 70 à 80%<sup>9</sup>.

Chez les patients ayant un LAGCs ALK-, il est parfois envisagé de consolider le traitement de première ligne par un traitement à hautes doses suivi par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En cas de rechute ou chez les patients réfractaires au traitement de première ligne, une chimiothérapie à base de platine (de type DHAP<sup>10</sup>) est proposée, associée ou non en cas de réponse à une consolidation par un traitement à hautes doses avec autogreffe. Il n'existe pas de traitement standard après la première ligne de traitement.

---

<sup>8</sup> cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

<sup>9</sup> [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=98841](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=98841)

<sup>10</sup> DHAP : dexaméthasone, cisplatine, cytarabine

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Diverses chimiothérapies sont indiquées dans le traitement du lymphome hodgkinien et/ou du lymphome non hodgkinien mais aux stades avancés du lymphome hodgkinien ou du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (récidivant ou réfractaire et/ou après greffe autologue de cellules souches), aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle d'ADCETRIS (brentuximab vedotin).

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

ADCETRIS (brentuximab vedotin) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 19 août 2011, dans l'indication:

- "treatment of patients with hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates and
- treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma after failure of at least one prior multiagent chemotherapy regimen."

| Pays                             | PRISE EN CHARGE                    |  |
|----------------------------------|------------------------------------|--|
|                                  | OUI/NON<br>Date de début           | Population   |
| AUTRICHE<br>FINLANDE<br>DANEMARK | OUI                                | Dès obtention de l'AMM<br>Population AMM                                   |
| ALLEMAGNE                        | IQWIG : Juillet /<br>Octobre 2013  | Evaluation en cours  |
| ITALIE                           | AIFA : Avril /Août<br>2013         | Evaluation en cours  |
| SUEDE                            | TLV : Mars 2013                    | Evaluation en cours  |
| BELGIQUE                         | KCE : Juillet 2014                 | En cours de soumission   |
| ECOSSE                           | /                                  | SMC : pas de soumission prévue,<br>en attente des études de phase III      |
| PAYS DE GALLE                    | /                                  | AWMSG : pas de soumission<br>prévue, en attente des études de<br>phase III |
| ANGLETERRE                       | Pas de prise en<br>charge par NICE | Pas d'évaluation par NICE  |
| PAYS BAS                         | /                                  | CVZ : pas de soumission prévue   |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 2 études de phase II et des données observationnelles.

Chez l'adulte, dans l'indication :

- **lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire** :
  1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) : étude SG035-0003
  2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement : données observationnelles
- **lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire** : étude SG035-0004.

### 08.1 Lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches

#### 8.1.1 Efficacité : étude SG035-0003

Etude SG035-0003 de phase II non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du brentuximab vedotin en monothérapie chez des patients ayant un LH en rechute ou réfractaire ayant préalablement été traités par greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.

Parmi les critères d'inclusion :

- patients  $\geq 18$  ans ( $\geq 12$  ans aux Etats-Unis) ayant un LH en rechute ou réfractaire préalablement traité par greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques au moins 12 semaines avant la première administration de brentuximab vedotin
- score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1
- pathologie CD30 positive confirmée histologiquement
- tumeur à forte affinité pour le fluorodésoxyglucose (FDG) par PET-scan et tumeur mesurable d'au moins 1,5 cm par TDM hélicoïdale, évaluée par le radiologue du centre.

Parmi les critères de non inclusion :

- traitement antérieur par brentuximab vedotin, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou corticoïde  $\geq 20$  mg/jour d'équivalent prednisone au cours de la semaine précédant la première administration de brentuximab vedotin
- insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA III ou IV
- pathologie cérébrale ou méningée connue
- infection virale, bactérienne ou fongique active nécessitant un traitement anti-infectieux dans les 2 semaines précédant la première administration de brentuximab vedotin.

Traitement :

Tous les patients ont été traités par brentuximab vedotin à la dose de 1,8 mg/kg, administré par perfusion intraveineuse d'environ 30 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Critère principal : pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) évalué par un comité indépendant<sup>11</sup>.

L'analyse principale était prévue après que le dernier patient ait réalisé sa visite de fin d'étude (cut-off 04/08/2010).

<sup>11</sup> L'évaluation de la réponse a utilisé les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (Cheson 2007) :

- réponse complète : disparition de tous les signes de la maladie, masse résiduelle avec TEP négatif ou scanner négatif, moelle osseuse normale
- réponse partielle : régression des lésions mesurables, diminution  $\geq 50\%$  de la somme des diamètres de 6 lésions
- maladie stable : ni réponse complète / réponse partielle, ni maladie en progression
- maladie en progression : apparition d'une nouvelle lésion, augmentation de plus de 50% d'une lésion existante



### Parmi les autres critères :

- survie sans progression, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et la progression ou le décès,
- survie globale, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et le décès quelle que soit la cause,
- durée de la réponse définie comme le temps entre la réponse initiale et la progression de la maladie ou le décès quelle que soit la cause,
- survie sans événement, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et l'échec du traitement comprenant la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause (par exemple progression de la maladie, toxicité, choix du patient, prise d'un nouveau traitement autre que la greffe de cellules souches en l'absence de preuve de progression ou décès),
- pourcentage de résolution de symptômes B, définie comme la proportion de patients ayant eu des symptômes B à l'inclusion et qui ont été résolus durant le traitement.

### Résultats :

Un total de 102 patients ont été inclus. L'âge médian des patients était de 31 ans. Les patients étaient en bon état général (score ECOG 0 : 41% et ECOG 1 : 59%). Tous les patients avaient un lymphome hodgkinien CD30 positif. Lors du diagnostic initial, le stade III<sup>12</sup> a représenté 26% des patients et le stade IV<sup>13</sup> 20%. A l'inclusion, les patients avaient des symptômes de type B dans 34% des cas.

Les patients avaient reçu une médiane de 3,5 traitements antérieurs, notamment une radiothérapie (66%). Tous les patients avaient bénéficié d'au moins une greffe autologue. Un lymphome primitif réfractaire<sup>14</sup> au traitement de première ligne a été observé dans 71% des cas et un LH réfractaire au traitement le plus récent dans 42% des cas.

### ► **Résultats du critère principal**

Lors de l'analyse principale (04/08/2010), le pourcentage de réponse globale évaluée par le comité indépendant a été de 75% (76/102 des patients) dont 34% de rémission complète (35/102 patients) en ITT.

### ► **Résultats des autres critères (détermination par le comité indépendant)**

A la date d'analyse (04/08/2010), la médiane de survie sans progression a été de 25,1 semaines IC<sub>95%</sub> [21,9 - 39,1] et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte : 13 des 102 patients étaient décédés (13%). La survie globale estimée à 12 mois a été de 88%.

La durée médiane de la réponse globale a été de 29 semaines.

La médiane de survie sans événement évaluée par l'investigateur a été de 29 semaines.

Le pourcentage de résolution de symptômes B a été de 77% (27 patients parmi les 35 ayant des symptômes B à l'inclusion).

Les résultats observés avec un suivi supplémentaire de 12 mois (cut-off au 01/08/2011) sont présentés à titre informatif et sont du même ordre que ceux obtenus lors de l'analyse principale. Le pourcentage de réponse globale a été de 75% (76/102 des patients) dont 33% de rémission complète. La médiane de survie sans progression a été de 5,6 mois. A cette date, la médiane de survie globale n'était toujours pas été atteinte : 36 des 102 patients étaient décédés. Elle a été estimée à 27 mois ; IC<sub>95%</sub> [23,9 - ND].

Par ailleurs, parmi les patients ayant obtenu une rémission avec le brentuximab vedotin, 7 patients ont bénéficié par la suite d'une greffe allogénique de cellules souches.

Le laboratoire cite dans son dossier une analyse exploratoire intra-patient visant à mettre en perspective des survies sans progression obtenues avec le précédent traitement systémique et avec le brentuximab vedotin pour chacun des patients de l'étude.

<sup>12</sup> stade III : atteinte d'aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme

<sup>13</sup> stade IV : atteinte d'un ou de plusieurs organes extralymphatiques (poumon, foie, os, moelle osseuse, etc.)

<sup>14</sup> Le LH primitif réfractaire est défini par l'absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne

La comparaison du brentuximab vedotin à ces données intra-individuelles antérieures à l'administration du traitement à l'étude ne permet pas une évaluation de la quantité de l'effet brentuximab vedotin dans l'indication évaluée (au stade de la récurrence ou au stade réfractaire). En conséquence, elle ne saurait être prise en compte par la Commission.

### 8.1.2 Tolérance

Les données de tolérance d'ADCETRIS dans traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après greffe autologue de cellules souches sont issues de l'étude SG035-0003 (n=102 patients).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 20% des patients, le plus fréquent ayant été la neuropathie périphérique. Un quart des patients ont eu des événements indésirables graves.

Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés chez 55% des patients ont été le plus fréquemment ( $> 5\%$ ): neutropénie (20%), neuropathie périphérique sensitive (8%), thrombocytopénie (8%) et anémie (6%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$ ) ont été : neuropathie périphérique sensitive (47%), fatigue (46%), nausées (42%), infection des voies respiratoires supérieures (37%), diarrhée (36%), fièvre (29%), neutropénie (22%), vomissements (22%) et toux (21%).

Parmi les 56 patients ayant eu une neuropathie périphérique, une résolution de ces symptômes a été observée chez 20 patients (36%) lors de l'analyse principale. Les analyses de tolérance n'ont pas été réalisées avec un suivi supplémentaire de 12 mois.

### 8.1.3 Résumé

Chez les adultes atteints d'un lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches, les données d'efficacité et de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) à la dose de 1,8 mg/kg sont issues d'une étude de phase II non comparative (SG035-0003) ayant inclus 102 patients qui avaient reçu une médiane de 3,5 traitements antérieurs. Les stades III et IV ont représenté 46% des patients.

Le pourcentage de réponse globale (complète + partielle) évalué par un comité indépendant a été de 75% et celui de réponse complète de 34%. La médiane de survie sans progression a été de 25,1 semaines et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 20% des patients, le plus souvent pour une neuropathie périphérique. Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés chez 55% des patients ont été : neutropénie (20%), neuropathie périphérique sensitive (8%), thrombocytopénie (8%) et anémie (6%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : neuropathie périphérique sensitive (47%), fatigue (46%), nausées (42%), infection des voies respiratoires supérieures (37%), diarrhée (36%), fièvre (29%), neutropénie (22%), vomissements (22%) et toux (21%).

## **08.2 Lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs quand la greffe autologue de cellules souches ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement**

### **8.2.1 Efficacité : données observationnelles**

Les données disponibles à l'appui de cette indication dans le lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire chez des patients lourdement prétraités et inéligibles à une greffe autologue, sont très limitées. Elles reposent, selon le RCP du brentuximab vedotin, sur les données de 59 patients recueillies dans le cadre d'études de phase I et d'un programme compassionnel.

Parmi ces 59 patients, 41 ont été traités avec le schéma posologique validé par l'AMM (1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines).

Lors du diagnostic initial, les stades III et IV ont représenté 59% des patients. Les patients avaient reçu en médiane 3 polychimiothérapies antérieures (intervalle de 1 à 7).

Les patients étaient inéligibles à une greffe autologue de cellules souches principalement en raison d'une faible réponse à la chimiothérapie antérieure, des comorbidités ou de leur âge.

Chez 41 patients traités par 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines, le pourcentage de réponse objective, évaluée par l'investigateur, a été de 54% et le pourcentage de rémission complète de 22%.

### **8.2.2 Tolérance**

Selon le RCP du brentuximab vedotin, les données de tolérance dans cette indication sont restreintes aux données des 41 patients inclus dans le cadre d'études de phase I (n=15) et d'un programme compassionnel (n=26). Elles ont été similaires au profil de tolérance du brentuximab vedotin observé dans les deux études de phase II (SG035-0003 et SG035-0004).

### **8.2.3 Résumé**

Dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs quand la greffe autologue de cellules souches ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement, les données d'efficacité et de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sont encore plus limitées que chez les patients en échec à une greffe autologue.

Elles reposent, selon le RCP du brentuximab vedotin, sur l'évaluation de 59 patients inclus dans le cadre d'études de phase I et d'un programme compassionnel.

Les stades III et IV ont représenté 59% des patients. Les patients avaient reçu en médiane 3 polychimiothérapies antérieures.

Chez 41 patients traités avec le schéma posologique validé par l'AMM (1,8 mg/kg de brentuximab vedotin toutes les 3 semaines, le pourcentage de réponse objective, évaluée par l'investigateur, a été de 54% et celui de rémission complète de 22%.

Selon le RCP, les données de tolérance dans cette indication ont été similaires au profil de tolérance du brentuximab vedotin observé dans les deux études de phase II (SG035-0003 et SG035-0004).

## 08.3 Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire

### 8.3.1 Efficacité : étude SG035-0004

Etude SG035-0004 de phase II non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du brentuximab vedotin en monothérapie chez 58 patients ayant un LAGCs en rechute ou réfractaire.

#### Parmi les critères d'inclusion :

- patients  $\geq 18$  ans ( $\geq 12$  ans aux Etats-Unis et au Canada) ayant un LAGCs récidivant ou réfractaire préalablement traité par une chimiothérapie de première ligne de type CHOP ou équivalent
- score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1
- pathologie CD30 positive confirmée histologiquement
- statut du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) documenté histologiquement
- tumeur à forte affinité pour le fluorodésoxyglucose (FDG) par PET-scan et tumeur mesurable d'au moins 1,5 cm par TDM hélicoïdale, évaluée par le radiologue du centre
- si les patients avaient été traités par greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques celle-ci devait avoir été réalisée au moins 3 mois avant la première administration de brentuximab vedotin.

#### Parmi les critères de non inclusion :

- diagnostic concomitant de LAGC cutané (les patients à évolution systémique étaient éligibles au traitement)
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou corticoïde  $\geq 20$  mg/jour d'équivalent prednisone au cours de la semaine précédant la première administration de brentuximab vedotin
- insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA III ou IV
- pathologie cérébrale ou méningée connue
- infection virale, bactérienne ou fongique active nécessitant un traitement anti-infectieux dans les 2 semaines précédant la première administration de brentuximab vedotin.

#### Traitement :

Tous les patients ont été traités par brentuximab vedotin à la dose de 1,8 mg/kg, administré par perfusion intraveineuse d'environ 30 minutes, le premier jour de chaque cycle de 21 jours.

Critère principal : pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) évalué par un comité indépendant<sup>11</sup>.

Le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire au plus tôt à l'issue de l'évaluation du 4<sup>ème</sup> cycle de traitement du dernier patient (cut-off 11/08/2010).

#### Parmi les autres critères :

- survie sans progression, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et la progression ou le décès,
- survie globale, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et le décès quelle que soit la cause,
- durée de la réponse définie comme le temps entre la réponse initiale et la progression de la maladie ou le décès quelle que soit la cause,
- survie sans événement, définie comme le temps entre le début du traitement par brentuximab vedotin et la progression de la maladie ou la prise d'un nouveau traitement autre que la greffe de cellules souches, ou le décès quelle qu'en soit la cause (évaluée par l'investigateur);
- pourcentage de résolution de symptômes B, définie comme la proportion de patients ayant eu des symptômes B à l'inclusion et qui ont été résolus durant le traitement.

## Résultats :

Un total de 58 patients a été inclus. L'âge médian des patients était de 52 ans. Les patients étaient en bon état général (score ECOG 0 : 33% et ECOG 1 : 66%). La quasi-totalité (97%) des patients inclus avaient un LAGCs dont 72% un sous type LAGCs ALK négatif. Les patients avaient un LAGCs CD30 positif dans 98% des cas. Lors du diagnostic initial, le stade III a représenté 14% des patients et le stade IV 36%. A l'inclusion, les patients avaient des symptômes de type B dans 29% des cas.

Les patients avaient reçu une médiane de 2 traitements antérieurs. Plus d'un quart des patients avaient bénéficié d'une greffe autologue (26%). Un LAGCs primitif réfractaire<sup>15</sup> au traitement de première ligne a été observé dans 62% des cas et un LAGCs réfractaire au traitement le plus récent dans la moitié des cas (50%).

### ► Résultats du critère principal

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (11/08/2010), le pourcentage de réponse globale évaluée par le comité indépendant a été de 86% (50/58 des patients) dont 53% de rémission complète (31/58 patients) en ITT.

### ► Résultats des autres critères (détermination par le comité indépendant)

A la date d'analyse intermédiaire (11/08/2010), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte : 34% des patients ont progressé ou sont décédés. La survie sans progression estimée à 12 mois a été de 52%.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte : 12 des 58 patients étaient décédés (21%). La survie globale à 12 mois a été estimée à 67%.

La durée médiane de la réponse globale n'a pas été atteinte.

La médiane de survie sans événement évaluée par l'investigateur a été de 26 semaines.

Le pourcentage de résolution de symptômes B a été de 82% (14 patients parmi les 17 ayant des symptômes B à l'inclusion).

Les résultats observés avec un suivi supplémentaire de 9 mois (cut-off au 29/06/2011) sont présentés à titre informatif. Le pourcentage de réponse globale a été de 86% (50/58 des patients) dont 59% de rémission complète. La médiane de survie sans progression a été de 14,3 mois et la médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte, 19 des 58 patients étaient décédés.

Par ailleurs, selon le RCP, parmi les patients ayant obtenu une rémission avec le brentuximab vedotin, 7 patients ont bénéficié par la suite d'une greffe allogénique de cellules souches et 7 autres patients répondeurs une greffe autologue de cellules souches.

Le laboratoire cite dans son dossier une analyse exploratoire intra-patient visant à mettre en perspective des survies sans progression obtenues avec le précédent traitement systémique et avec le brentuximab vedotin pour chacun des patients de l'étude.

La comparaison du brentuximab vedotin à ces données intra-individuelles antérieures à l'administration du traitement à l'étude ne permet pas une évaluation de la quantité de l'effet brentuximab vedotin dans l'indication évaluée (au stade de la récurrence ou au stade réfractaire). En conséquence, elle ne saurait être prise en compte par la Commission.

### 8.3.2 Tolérance

Les données de tolérance d'ADCETRIS dans traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte sont issues de l'étude SG035-0004 (n=58 patients).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% des patients, le plus fréquent ayant été la neuropathie périphérique. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 41% des patients.

---

<sup>15</sup> Le LAGCs primitif réfractaire est défini par l'absence de rémission complète ou une progression dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement de première ligne

Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés chez 60% des patients ont été le plus fréquemment ( $> 5\%$ ) : neutropénie (21%), thrombopénie (14%), neuropathie périphérique sensitive (10%) et anémie (7%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$ ) ont été : neuropathie périphérique sensitive (38%), nausées (38%), fatigue (34%), fièvre (33%), diarrhée (29%), neutropénie (21%) et éruption cutanée (21%).

Parmi les 28 patients ayant eu une neuropathie périphérique, une résolution de l'ensemble des symptômes a été observée chez 6 patients (21%) lors de l'analyse intermédiaire. Avec un suivi supplémentaire de 9 mois, une neuropathie périphérique a été observée chez 33 patients et une résolution de l'ensemble des symptômes a été notée chez 16 patients (48%).

### 8.3.3 Résumé

Chez les adultes atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire, les données d'efficacité et de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) à la dose de 1,8 mg/kg sont issues d'une étude non comparative (SG035-0004) ayant inclus 58 patients dont 72% LAGCs ALK négatif et 50% de stades III et IV. Ces patients avaient reçu une médiane de 2 traitements antérieurs et 26% avaient bénéficié d'une greffe autologue.

Lors de l'analyse intermédiaire prévue dans le protocole, le pourcentage de réponse globale (complète + partielle) a été de 86% et celui de réponse complète de 53%. Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes.

A titre informatif, lors d'une analyse actualisée avec un suivi supplémentaire de 9 mois, le pourcentage de réponse globale a été maintenu à 86%, la médiane de survie sans progression a été de 14,3 mois et la médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte (19 décès/58 patients).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% des patients, le plus souvent pour une neuropathie périphérique. Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  rapportés chez 60% des patients ont été : neutropénie (21%), thrombopénie (14%), neuropathie périphérique sensitive (10%) et anémie (7%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : neuropathie périphérique sensitive (38%), nausées (38%), fatigue (34%), fièvre (33%), diarrhée (29%), neutropénie (21%) et éruption cutanée (21%).



## 08.4 Résumé & discussion globaux

Les données d'efficacité et de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en monothérapie sont très limitées. Elles reposent sur deux études de phase II non comparatives, l'une dans le lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches (n=102) et l'autre dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire (n=58).

Dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire chez les patients pré-traités par au moins deux traitements antérieurs et inéligibles à une greffe autologue ou à une polychimiothérapie, les données sont encore plus restreintes (n=41 patients inclus dans des études de phase I et dans un programme compassionnel et traités à la posologie de l'AMM).

L'efficacité en termes de pourcentage de réponse globale (complète + partielle) a été variable selon les indications allant de 54% à 86% :

- dans le lymphome hodgkinien après greffe autologue : 75% de réponse globale et 34% de réponse complète ;
- dans le lymphome hodgkinien chez les patients inéligibles à une greffe : 54% de réponse globale et 22% de réponse complète ;
- dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique : 86% de réponse globale et 53% de réponse complète.

Les résultats observés avec un suivi supplémentaire ont été du même ordre que ceux obtenus lors de l'analyse principale de chacune des deux études.

Les médianes de survie sans progression ou de survie globale n'ayant pas été atteintes lors des analyses principales ne permettent pas de tirer de conclusion sur ces critères.

Une résolution de tous les symptômes B présents à l'inclusion (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. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné environ 20% des patients, le plus souvent pour une neuropathie périphérique. Les événements indésirables de grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 55-60% des patients. La toxicité de grades 3-4 la plus fréquemment rapportée a été la myélosuppression : neutropénie (20%), thrombopénie et anémie (<10%). Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquemment rapportés ont été : neuropathie périphérique, le plus souvent sensitive (38%-47% dont près de 10% de grades  $\geq 3$ ), fatigue (34%-46%), nausées (38%-42%), infection des voies respiratoires supérieures (37%), diarrhée (29%-36%) et fièvre (29%-33%).

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

Selon le rapport d'évaluation de l'EMA (EPAR), les événements particuliers suivants ont également été rapportés:

- présence d'anticorps dirigés contre le brentuximab vedotin chez un tiers des patients ;
- réactions liées à la perfusion immédiates ou retardées à type de réactions anaphylactiques ;
- infections graves et opportunistes ;
- leucoencéphalopathie multifocale progressive : 3 cas dont deux confirmés et un décès sur un total de 2000 patients traités par brentuximab vedotin. Le poids de l'incidence naturelle de la leucoencéphalopathie multifocale progressive est d'environ 1,24 pour 1000 personnes-années post transplantation ;
- syndrome de Stevens-Johnson : un cas.

En l'absence d'étude ayant été réalisée spécifiquement chez les adultes ayant un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire inéligibles à la greffe autologue ou à une polychimiothérapie, l'indication du brentuximab vedotin dans cette sous-population a été validée par extrapolation des résultats obtenus dans les autres populations et 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 du niveau de preuve non optimal des données (études de phase II et données observationnelles) et d'une toxicité principalement neurologique et hématologique, l'effet du brentuximab vedotin chez des patients lourdement prétraités, notamment en termes de pourcentage de réponse, apparaît intéressant, selon les experts, 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 greffe de cellules souches.

Dans le cadre de l'octroi de l'AMM conditionnelle, des données supplémentaires sont attendues, en particulier issues d'études non comparatives pour confirmer l'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin, notamment la proportion de patients devenus éligibles à une greffe autologue, dans le lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire inéligible à une greffe autologue et dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.

## 08.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'octroi de l'AMM conditionnelle, le titulaire de l'AMM doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description   | Date   |
|---|--|
| Etudes <b>SG035-0003</b> et <b>SG035-0004</b> : données complémentaires du suivi de la survie globale y compris l'analyse du sous groupe de patients dont le poids est $\geq 100$ kilogrammes.  | Rapports annuels <b>SG035-0003</b> jusqu'en 2015 ou quand le recul sur les données de survie globale (OS) est suffisant (au moins 50% des événements d'OS observés), selon la première éventualité qui se produit.<br>Rapports annuels <b>SG035-0004</b> jusqu'en 2016 ou quand le recul sur les données de survie globale (OS) est suffisant (au moins 50% des événements d'OS observés), selon la première éventualité qui se produit. |
| Etude C25006 simple bras dans une population de patients semblable à la population atteinte de <b>LAGCs</b> étudiant le pourcentage de réponse, la durée de réponse, la proportion de deuxième ASCT avec des données dans des sous populations (comprenant mais pas nécessairement limité au statut ALK et à l'âge) conformément au protocole validé par le CHMP. | Soumission du protocole à partir de Q4 2012<br>Rapport d'étude final à partir de Q1 2016   |
| Etude simple bras dans une population de <b>LH récidivant/réfractaire, non éligible à l'ASCT</b> pour évaluer le pourcentage de réponse, la survie sans progression, la survie globale, la proportion de patients allant jusqu'à la greffe et la sécurité (environ 60 patients) conformément au protocole validé par le CHMP.                                     | Soumission du protocole à partir de Q1 2013<br>Rapport d'étude final à partir de Q2 2016   |
| Etude MA25101 de sécurité post AMM (PASS) dans les deux populations de patients atteints de <b>LH et de LAGCs</b> (n=500) réalisée en incluant un nombre suffisant de patients atteints de LAGCs (au moins 50 patients).  | Rapport de l'étude intermédiaire : 30/04/2016<br>Rapport d'étude final : 31/12/2018  |



## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données disponibles, bien que préliminaires car issues d'études de phase II non comparatives, ont montré un apport intéressant d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en termes 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 tumorale et hématologique est 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 greffe autologue de cellules souches 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 leur âge) ;
- lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

#### 10.1.1 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 hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du lymphome hodgkinien à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirable est moyen notamment en raison de la toxicité neurologique.
  - ▶ Intérêt de santé publique  
En termes de santé publique, le fardeau représenté par le lymphome hodgkinien CD30+ récidivant ou réfractaire après autogreffe ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'autogreffe ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement peut être considéré comme faible compte tenu de la taille de la population concernée.  
L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de lymphome constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).  
ADCETRIS pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients ayant un lymphome hodgkinien CD30+ récidivant ou réfractaire. Cependant, les données disponibles ne sont pas suffisantes (absence de données comparatives notamment) pour permettre l'évaluation de l'impact attendu d'ADCETRIS sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités.  
En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour la spécialité ADCETRIS dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30+ récidivant ou réfractaire après autogreffe ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'autogreffe ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement ne peut être évalué.
- ▶ A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée chez ces patients.
- ▶ Cette spécialité constitue un traitement de recours du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue ou en troisième ligne ou plus chez les patients non candidats à l'autogreffe.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS est important.**

### **10.1.2 Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire**

- ▶ Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirable est moyen notamment en raison de la toxicité neurologique.
  - ▶ Intérêt de santé publique  
En termes de santé publique, le fardeau représenté par le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire peut être considéré comme faible compte tenu de la taille de la population concernée.  
L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de lymphome constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).  
ADCETRIS pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire. Les données disponibles ne sont pas suffisantes (absence de données comparatives notamment) pour permettre l'évaluation de l'impact attendu d'ADCETRIS sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités.  
En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour la spécialité ADCETRIS dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire ne peut être évalué.
- ▶ A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée chez ces patients.
- ▶ Cette spécialité constitue un traitement de recours du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS est important.**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

En dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, la Commission de la 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

- du 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 une option de traitement
- du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.

## 010.3 Population cible

### 10.3.1 Lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches

La population cible incidente d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches est estimée à partir des données suivantes :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine de 2011<sup>16</sup>, une autogreffe a été rapportée chez 2 837 patients et dans 7,8% des cas pour un lymphome hodgkinien soit 221 patients ;
- en considérant que chez 50% de ces patients la maladie progresse après l'autogreffe<sup>17</sup> soit 110 patients

Sur ces bases, la population cible incidente d'ADCETRIS, dans le lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches, peut être estimée à environ 110 patients par an.

### 10.3.2 Lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement

La population cible incidente d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire inéligible à la greffe autologue de cellules souches est estimée à partir des données suivantes :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine de 2011<sup>18</sup>, une autogreffe a été rapportée chez 2 837 patients et dans 7,8% des cas pour un lymphome hodgkinien soit 221 patients,
- 70% des patients sont répondeurs à une chimiothérapie de rattrapage et seront éligibles à une greffe autogreffe de cellules souches hématopoïétiques soit par déduction 30% seraient inéligibles à la greffe (95 cas).

Sur ces bases, la population cible incidente d'ADCETRIS, dans le lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire inéligible à une greffe autologue de cellules souches, peut être estimée à environ 95 patients par an.

### 10.3.3 Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire

La population cible d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire chez l'adulte est estimée à partir :

- de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens en France<sup>19</sup> (11 700 cas),
  - de la proportion des lymphomes à cellules T périphériques<sup>20</sup> (10% des cas de lymphomes non hodgkiniens soit 1 170 cas)
  - de la proportion des lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positives (7%) et négatives (6%) parmi les lymphomes à cellules T périphériques<sup>20</sup> (soit 82 et 70 cas),
- ce qui correspond à 152 nouveaux patients (enfants inclus) par an.

<sup>16</sup> Agence de la biomédecine. Activité de greffe. 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/cellules/03-greffe/pdf/greffe.pdf>

<sup>17</sup> Crump M. Management of hodgkin Lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant

<sup>18</sup> Agence de la biomédecine. Activité de greffe. 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/cellules/03-greffe/pdf/greffe.pdf>

<sup>19</sup> Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2011 (page 99). Accessible à l'adresse : [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc\\_download%2F7708-la-situation-du-cancer-en-france-en-2011&ei=K\\_aoUNOiBdOr0AXAv4DYDg&usq=AFQjCNGj3NYdsTmE7NFAKyckSUBwv90Z-q&sig2=mYFiGEDwDpynOHizrHYFmQ&cad=rja](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F7708-la-situation-du-cancer-en-france-en-2011&ei=K_aoUNOiBdOr0AXAv4DYDg&usq=AFQjCNGj3NYdsTmE7NFAKyckSUBwv90Z-q&sig2=mYFiGEDwDpynOHizrHYFmQ&cad=rja)

<sup>20</sup> Non-Hodgkin's Lymphomas NCCN 2012, page MS-96

Par ailleurs, une analyse des séjours comportant le code C84.6 (lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positives) et C84.7 (lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatives) en diagnostic principal, relié ou associé du PMSI a permis d'identifier 140 patients adultes en 2011.

Considérant, d'après les données de la littérature, que 30 à 50% des patients rechutent, la population cible incidente d'ADCETRIS, dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire, peut être estimée entre 40 et 70 adultes par an.

**Au total, la population cible d'ADCETRIS est comprise entre 245 et 275 patients par an dans l'ensemble des indications AMM.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM et à la posologie de l'AMM.**

### **► Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications et la posologie de l'AMM.