

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ADCETRIS (brentuximab vedotin), anticorps monoclonal

 **Intérêt clinique important dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30+ ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de cette maladie**

L'essentiel

- ADCETRIS a l'AMM dans le traitement de traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).
- Son efficacité a été démontrée par rapport au placebo en termes de survie sans progression.
- L'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale ne permet pas de définir l'avantage de cette stratégie préventive de la récurrence post ASCT par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.
- Des événements indésirables graves peuvent survenir lors du traitement d'entretien par brentuximab vedotin.

Indications préexistantes*

- ADCETRIS a déjà l'AMM dans le traitement
 - o du LH CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après ASCT, ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement,
 - o et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire chez l'adulte

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de choix en 1^{ère} ligne du LH CD30 positif repose sur une chimiothérapie intensive de type ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints. Le choix du protocole et du nombre de cycle doit dépendre des facteurs pronostiques de la maladie et des potentielles complications à long terme du traitement.
- En cas d'une rechute du LH, une chimiothérapie de rattrapage (DHAP, MINE, ICE ou IVA) suivi d'une ASCT permet d'obtenir des taux de réponse complète chez environ 50% des patients. Si une progression ou une rechute de la maladie après le traitement de 2^{ème} ligne est observée, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé. Un traitement de recours par nivolumab peut être proposé en cas de progression après brentuximab vedotin.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ADCETRIS est un traitement de 1^{ère} ligne des adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après ASCT définis comme ceux ayant :
 - un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou
 - une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou
 - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- L'évaluation du brentuximab vedotin dans cette extension d'indication repose principalement sur une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo +/- soins de support. Cette étude a été réalisée chez 329 patients ayant reçu une ASCT pour leur traitement de 2^{ème} ligne du LH dans les 30 à 45 jours précédant l'inclusion et considérés comme à haut risque de rechute définis comme ceux :
 - o ayant un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou
 - o ayant eu une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou
 - o ayant eu une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.
- Le brentuximab vedotin a démontré sa supériorité versus placebo sur la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal): 42,9 mois versus 24,1 mois, HR=0,57 IC95 % = [0,4 ; 0,8], p<0,0001. Le gain en survie sans progression semble avoir été obtenu dans les premiers mois traitement, la durée optimale de ce traitement d'entretien (16 cycles dans l'étude) n'est donc pas clairement établie. Aucune différence en termes de survie globale en date de l'analyse intermédiaire n'a été mise en évidence (HR=1,12 IC95% = [0,69 ; 1,82]).
- Plus d'événements indésirables de grades ≥3 (56% versus 32%), d'événements indésirables graves (25% versus 13%) et d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement (32% versus 6%) sont survenus dans le groupe brentuximab vedotin que dans le groupe placebo. Au total, le profil de tolérance observé dans cette étude est concordant avec celui connu pour cette spécialité. Les principaux risques sont ceux de LEMP, neuropathies périphériques (sensitives et motrices), neutropénies, infections opportunistes et syndromes de Steven-Johnson et Lyell.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ADCETRIS est important.
- ADCETRIS apporte une d'amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant :
 - o un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou
 - o une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou
 - o une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-15701) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »