



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

10 JUIN 2020

polatuzumab vedotin

POLIVY 140 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement en association à la bendamustine et au rituximab, dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) fait appel en première ligne de traitement à une association de chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20, à savoir le protocole R-CHOP. En cas de résistance primaire ou de rechute, le traitement de choix est une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une consolidation par autogreffe en cas de maladie chimio sensible.

Chez les patients non éligibles à la greffe, en raison d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage ou en raison de l'état du patient le traitement repose sur une immunochemiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP non suivis d'une intensification et autogreffe).

Les patients en rechute ou réfractaire au traitement de rattrapage de deuxième ligne peuvent relever d'une chimiothérapie de troisième ligne. Un traitement par CAR-T cells (axicabtagene ciloleucel ou tisagenlecleucel) est recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est compatible avec les délais de production. Les autres options suivantes peuvent être envisagées selon la situation clinique :

- pour les patients en rechute (à l'exclusion des patients réfractaires) : réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive dont l'objectif est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'éligibilité du patient ; le cas échéant une autogreffe. L'allogreffe est

généralement envisagée chez les patients âgés de moins de 70 ans, en l'absence de comorbidité importante, en présence d'un donneur (disponibilité d'un greffon) et en cas d'obtention d'une réponse complète (ou très bonne réponse partielle) à l'issue du protocole de chimiothérapie ;

- autres chimiothérapies,
- mise en place de soins palliatifs.

Place du médicament

Compte tenu :

- de la faiblesse méthodologique des données cliniques issues d'une étude de phase I/II multi-cohorte comportant une phase randomisée exploratoire (sans hypothèse de supériorité ou de non-infériorité), réalisée avec une formulation liquide de polatuzumab vedotin (n'ayant pas l'AMM) et chez un nombre limité de patients hétérogènes en termes de ligne antérieure de traitement (min : 1 ; max : 7) ;
- du manque de pertinence clinique du comparateur choisi pour cette phase randomisée (rituximab + bendamustine - BR) peu utilisé en France ainsi que celle du critère de jugement principal (à savoir le pourcentage de réponses complètes) dans cette situation clinique où des données de survie globale et de qualité de vie auraient été plus adaptées ;
- de l'incertitude sur ce pourcentage de réponses complètes estimé à 40% chez les patients traités par polatuzumab vedotin + BR versus 17,5% chez les patients traités par BR, compte tenu des déséquilibres observés entre ces deux groupes pouvant favoriser le groupe polatuzumab vedotin + BR (notamment sur les motifs d'inéligibilité à la greffe et les facteurs pronostiques de la maladie) ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un gain en survie globale par rapport à BR ;
- de l'absence de données de qualité de vie collectées, ce qui est regrettable car certains effets indésirables du polatuzumab vedotin pourraient l'impacter (notamment les neuropathies périphériques) ;
- des incertitudes avec la forme lyophilisée ayant l'AMM dans la mesure où les données sont très limitées avec cette formulation (cohorte non comparative de 42 patients avec des résultats d'efficacité qui semblent inférieurs à ceux observés dans la phase randomisée avec la formulation liquide) ;
- et des comparaisons indirectes (MAIC) déposées par le laboratoire ne permettant pas de quantifier l'apport de polatuzumab vedotin versus les traitements de référence (polychimiothérapies de type R-GemOX ou CART-cells) ;

la Commission considère que POLIVY (polatuzumab vedotin) en association à la bendamustine et au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, au regard des alternatives et dans l'attente d'éventuelles données issues du futur développement clinique.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr