



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCÉDURE DE PRISE EN CHARGE DÉROGATOIRE PRÉVUE AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE (CSS) 23 SEPTEMBRE 2020

brentuximab vedotin
ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Prise en charge dérogatoire

Laboratoire	TAKEDA France
Code ATC	L01XC12 (anticorps monoclonaux)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes. »
Population concernée	Au maximum 600 patients (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	17/07/2020
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 17 juillet 2020, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² pour la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin), la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans l'indication retenue par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« Dans le traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne, avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes. »

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

Indications	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.
Date de l'avis CT	6 mars 2013 (inscription)
SMR/ASMR	SMR important. ASMR V.
Prise en charge	Collectivités. Liste en sus

Indication	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).
Date de l'avis CT	3 mai 2017 (extension d'indication)
SMR/ASMR	SMR important. ASMR IV
Prise en charge	Collectivités.

Indication	ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.
Date de l'avis CT	3 avril 2019 (extension indication)
SMR/ASMR	SMR important dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. ASMR IV
Prise en charge	Collectivités.

Indication	Traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif de stade IV chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD).
Date de l'avis CT	22 janvier 2020 (extension d'indication)
SMR/ASMR	SMR insuffisant
Prise en charge	-

04 MODALITÉS D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le cadre de la RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

Cf RCP.

4.1.2 Mode d'administration

Cf RCP.

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Contre-indications au traitement par ADCETRIS (brentuximab vedotin)

Cf RCP.

4.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

« Les mises en garde et précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

4.2.3 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de la RTU, ADCETRIS (brentuximab vedotin) est soumis à une prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang et aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Par ailleurs, comme tout traitement anticancéreux, la décision et le choix du traitement doivent être validés en réunion de concertation pluridisciplinaire. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE À TITRE DÉROGATOIRE

05.1 La maladie

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires³.

³ HAS-INCa Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Juillet 2013.

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM, « les chimiothérapies de rattrapage standard telles que ICE (l'ifosfamide, la carboplatine et l'étoposide), DHAP (la dexaméthasone, la cytarabine haute dose et la cisplatine) et la bendamustine ont été associées à des taux de réponses complètes élevés allant de 78% à 92% dans différentes études de phase I/II ».

Place de ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans la stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « Ces données suggèrent que le brentuximab vedotin associé à une chimiothérapie pourrait avoir un bénéfice clinique avec un profil de tolérance en ligne avec le profil connu d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) pour le traitement de seconde ligne chez les patients atteints d'un LH et pourrait constituer un pont vers la greffe de cellules souches pour les patients initialement considérés inéligibles. »

05.3 Analyse des données disponibles

5.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM, « les données d'efficacité et de sécurité d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) en seconde ligne, en association à la chimiothérapie standard reposent sur plusieurs études de phase I/II ou de phase II en combinaison avec différents protocoles de chimiothérapie.

5.3.1.1 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin (BV) + ESHAP⁴

Objectif de l'étude

Cette étude, évaluant l'association BV + ESHAP chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire après la première ligne de chimiothérapie, avait pour objectif l'amélioration du taux de réponse complète avant la greffe autologue de cellules souches.

La phase I permettait d'évaluer la dose utilisable pour la phase II.

Méthodologie

Le traitement par la chimiothérapie ESHAP était composé de l'étoposide administré à 40 mg/m²/jour de J1 à J4, la méthylprednisolone à 250 mg/jour de J1 à J4, la cisplatine à 25 mg/m²/jour de J1 à J4 et la cytarabine à 2 g/m² à J5.

Trois cycles étaient prévus pour BV + ESHAP tous les 21 jours.

Une prévention par GCSF a été faite pour réduire le risque de survenue de neutropénie.

Le traitement par BV était administré à J1 de chaque cycle, 1 heure avant le début de la chimiothérapie. Lors du quatrième cycle, le traitement par BV était administré en monothérapie 3 semaines après le cycle 3 afin de faciliter l'évaluation de la réponse avant la greffe autologue. Enfin, trois cycles de BV étaient administrés en consolidation après la greffe.

Les critères principaux d'évaluation étaient la dose maximale tolérée pour la phase I et le taux de réponse avant la greffe autologue de cellules souches pour la phase II. Les critères secondaires étaient la survie globale, la survie sans progression et le temps jusqu'à progression tumorale.

Résultats d'efficacité

Résultats de la phase I

Neuf patients de l'étude ont été inclus dans la phase I en 3 groupes de trois patients traités par différentes doses de BV : 0,9 mg/kg ; 1,2 mg/kg et 1,8 mg/kg.

⁴ Garcia-Sanz R. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as Second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO group). *Annals of Oncology* 30: 612–620, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz009.

Après les quatre premiers cycles de BV + ESHAP, aucune dose toxique ou létale n'a été observée. Au total, 4 des 9 patients (44,4%) ont présenté des effets indésirables sévères : fièvre sans neutropénie (2 patients, 22%), pneumothorax (1 patient, 11%) et neutropénie fébrile (1 patient, 11%). Une toxicité hématologique de grade 4 a été observée chez trois patients. Les 9 patients ont pu être greffés. L'évaluation de la réponse après la greffe a montré : 6 patients en réponse complète, 1 en réponse partielle et 2 en progression.

La dose de 1,8 mg/kg a été sélectionnée pour la phase II d'extension de l'étude.

Résultats de la phase II

Au total, 66 patients ont été inclus entre le 16 novembre 2014 et le 28 avril 2015, 35 femmes et 31 hommes. L'âge médian était de 36 ans (18-66 ans). A l'inclusion, 40 patients étaient réfractaires primaires, 16 en rechute précoce (réponse complète < 1 an) et 10 en rechute tardive (réponse complète ≥ 1 an). Tous les patients ont reçu les 3 cycles d'ADCETRIS à la posologie de 1,8 mg/kg et 63 patients (95,5%) ont reçu 4 cycles.

Avant la greffe autologue de cellules souches, le taux de réponse objective était de 91% (60 patients) dont 70% de réponses complètes (46 patients) et 21 % de réponses partielles (14 patients). Au total, 6 patients (9%) n'ont pas obtenu de réponse dont 1 patient (1,5%) décédé avant l'évaluation, 2 (3%) avec une maladie stable et 3 (4,5%) en progression. Quatre mois après la greffe autologue de cellules souches, 49 patients (74%) étaient en réponse complète, 6 (9%) en réponse partielle, 10 (15%) en progression et 1 (1,5%) patient décédé avant les évaluations.

Après un suivi médian de 27 mois, le temps jusqu'à progression et la survie sans progression étaient de 74% (IC 95% : 68 -80%), et de 71% (IC 95% : 65-77%) respectivement. Six patients sont décédés dont 3 suite à la progression de la maladie et 3 décès non liés à une progression. La survie globale estimée à 30 mois était de 91 % (IC 95% : 84-98%).

5.3.1.2 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin + bendamustine⁵

Objectif de l'étude

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le taux de réponse complète avant la greffe autologue de cellules souches et la tolérance de l'association BV + bendamustine chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire après la première ligne de chimiothérapie.

Méthodologie

Le traitement de l'étude associant la bendamustine à la posologie de 90 mg/m², à J1 et J2 au BV à la posologie de 1,8 mg/kg à J1 a été administré par cycle de 21 jours pour un maximum de 6 cycles. Une greffe autologue de cellules souches pouvait être réalisée entre les cycles 2 et 6. Les patients n'ayant pas recours à la greffe ou en consolidation de la greffe pouvaient recevoir un traitement par BV en monothérapie pour un maximum de 16 cycles au total.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse complète de l'association BV + bendamustine pour les patients ayant reçu au moins deux cycles de traitement.

Les critères secondaires d'évaluation étaient le meilleur taux de réponse objective, la durée de réponse objective et la survie sans progression.

La phase I a permis de déterminer la dose recommandée de la bendamustine et de s'assurer de l'efficacité de l'association BV + bendamustine. La phase II a évalué l'efficacité de cette combinaison de traitement.

Les patients ne devaient pas avoir été traités au préalable par BV ou par la bendamustine.

Résultats

Au total, 55 patients (28 réfractaires primaires et 27 en rechute), 24 hommes (43,6%) et 31 femmes (56,4%), avec un LH classique ont été inclus dans l'étude entre juin 2013 et octobre 2014. L'âge médian des patients était de 36 ans (17-79 ans).

Cinquante patients (90,9%) avaient reçu de l'ABVD en traitement de première ligne.

⁵ LaCasce.A.S. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132:40-48.

Au total, 45 patients (82%) avaient au moins un facteur de risque de rechute post autogreffe de cellules souches : maladie réfractaire primaire, rechute de moins de 12 mois, atteinte extra nodale à l'inclusion.

La toxicité dose-limitante n'a pas été observée pendant la phase I. La dose de 90 mg/m² de bendamustine a été sélectionnée pour la phase II.

Efficacité

Le taux de réponse objective des 53 patients évaluable était de 92,5%, après une médiane de 2 cycles de BV + bendamustine, dont 39 patients en réponse complète (73,6%).

Au total, 40 patients ont été greffés. Trente et un patients ont reçu une médiane de 10 cycles en maintenance (1-14) de BV en monothérapie parmi lesquels, 25 avaient été greffés.

Après un suivi médian de 20,9 mois, la survie sans progression estimée à 2 ans était de 69,8% pour les patients qui ont été greffés et 62,6% pour tous les patients.

5.3.1.3 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique évaluant l'association brentuximab vedotin + ICE⁶

L'étude est en cours

Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association BV + ICE chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire avant la greffe autologue de cellules souches. Dans cette étude BV est associé à la chimiothérapie ICE (l'ifosfamide, le carboplatine, l'étoposide) afin d'augmenter la réponse métabolique complète chez les patients atteints du LH réfractaires ou en rechute.

Méthodologie

La phase I a permis de déterminer la dose optimale de BV en association avec ICE (3 cycles) après la validation de la dose de BV par le Comité indépendant de surveillance des données (CMDI). La phase II a évalué l'efficacité et la toxicité du traitement après deux cycles.

Le critère principal est la dose recommandée de phase II (RP2D) et la réponse métabolique complète après deux cycles de traitement.

Résultats d'efficacité

Dix patients ont été inclus dans la phase I, 4 d'entre eux ont été traités à la dose de 1,2 mg/kg et 6 à la dose de 1,8 mg/kg. La dose de 1,8 mg/kg a été retenue pour la phase II dans laquelle 13 patients ont été inclus.

L'âge médian des patients était de 28 ans (18-55 ans), 17 hommes (74%) et 6 femmes (26%). Onze patients (48%) étaient réfractaires et 12 (52%) en rechute.

A la fin du 2^{ème} cycle, 18 des 23 patients (78%) évaluable étaient en réponse métabolique complète, 3 patients (13%) en réponse partielle, 1 patient (4%) sans réponse et 1 patient (4%) en progression de la maladie.

5.3.1.4 Etude de phase I, en ouvert, multicentrique, d'escalade de doses, évaluant l'association brentuximab vedotin + DHAP suivie d'une greffe⁷

Objectif de l'étude

L'objectif principal visait à établir la faisabilité de l'association BV et DHAP (dexaméthasone, cytarabine haute dose, cisplatine) et à déterminer la posologie recommandée pour une administration toutes les 3 semaines. Les critères secondaires ont inclus la tolérance, le taux de réponse métabolique évaluée par le TEP scan à la fin de l'induction après les 3 cycles de BV +

⁶ Stamatoulas A. ISHL 2018. Phase I/II study of brentuximab vedotin in first refractory/relapsed classical hodgkin lymphoma patients treated by chemotherapy (ice) before autologous transplantation.

⁷ Anton Hagenbeek. Phase 1 dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: the Transplant BRaVE study. Haematologica 2018.

DHAP et le taux de réussite du prélèvement de cellules souches périphériques après le traitement par BV + DHAP.

Méthodologie

Douze patients âgés de 18 ans ou plus atteints de LH classique CD30+ en rechute ou réfractaire, ont été traités par 3 cycles de l'association BV + DHAP suivi par une greffe autologue de cellules souches. BV a été administré à la posologie de 1,8 mg/kg à J1 de chaque cycle de DHAP, avec une escalade de doses de cisplatine et de cytarabine.

L'âge médian des patients était de 30,5 ans (21-56 ans), le traitement de première ligne a été pour 9 d'entre eux ABVD et pour les 3 autres BEACOPP. Deux patients étaient réfractaires et 10 en première rechute après la première ligne de traitement. Le délai médian entre le diagnostic et le premier cycle de BV+DHAP était de 1,2 ans (0,7-11,2 ans).

Résultats d'efficacité

L'évaluation de la réponse par TEP scan après 3 cycles de BV + DHAP a montré une réponse complète chez 11 des 12 patients (92%). Après un suivi médian de 2 ans tous les patients étaient en réponse complète.

5.3.1.5 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique évaluant chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, l'association brentuximab vedotin + gemcitabine⁸

Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude consistait à établir la dose recommandée de BV, la sécurité de l'association avec la gemcitabine et la proportion de patients qui obtiendront une réponse complète parmi ceux traités avec la dose recommandée, au cours des 4 cycles de traitement.

Les objectifs secondaires étaient la proportion de patients avec une mobilisation de CD34+ et la proportion de patients ayant obtenu une réponse objective globale.

Méthodologie

L'étude a inclus des patients enfants, adolescents et jeunes adultes, de moins de 30 ans, n'ayant jamais été traités par BV, avec une maladie réfractaire primaire ou un risque élevé de rechutes (rechute < 6 mois, ou stade avancé III ou IV, rechute < 1 an suite au traitement de première ligne). Le traitement de l'étude était composé du BV à J1 à 1,4 mg/kg ou 1,8 mg/kg et de la gemcitabine 1000 mg/m² à J1 et J8, sur un cycle de 21 jours.

Résultats d'efficacité

Au total, 46 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian des patients était de 17,6 ans (15,3-18,6 ans), 30 patients (64%) avaient une maladie primaire réfractaire, 9 patients (20%) avaient rechuté moins de 6 mois après le traitement initial, 7 patients (15%) avaient un stade II et IV avec une rechute.

Dans la phase 2, la dose recommandée du BV a été de 1,8 mg/kg en association avec la gemcitabine 1000 mg/m². Vingt-quatre des 42 patients (57%) évaluable ont obtenu une réponse complète durant les 4 premiers cycles du traitement. Quatre patients parmi les 13 avec une réponse partielle ou une maladie stable avaient des lésions avec un score de Deauville ≤ 3 après le quatrième cycle. Le taux de réponse complète était de 67% (28 des 42 patients).

⁸ Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:1229-1238.

5.3.2 Données de tolérance

5.3.2.1 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin (BV) + ESHAP⁴

Pendant la période de suivi, 39 effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 22 patients (33%); les plus fréquents ont été la fièvre dont 35% de neutropénie fébrile, l'hypomagnésémie et les symptômes gastro-intestinaux (8%). Au total, 3 événements sérieux ont conduit à des décès (pneumonie sans neutropénie, septicémie abdominale dans les suites d'une intervention chirurgicale et embolie pulmonaire liée à une insertion de cathéter). Ces décès n'ont pas été reliés au traitement par BV par les investigateurs. Les effets indésirables rapportés après la greffe autologue de cellules souches ont été une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 28 patients (42%), une toxicité non hématologique de grade 3-4 chez ≥ 5 % des cas (hypomagnésémie et fièvre).

Un cas de neuropathie périphérique (NP) de grade 2 est survenu avant la greffe et a conduit à l'arrêt du traitement par BV, 3 cas NP de grade 2 sont intervenus après la greffe et ont entraîné 2 arrêts de traitement.

5.3.2.2 Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin + bendamustine⁵

Une réaction à la perfusion a été rapportée pour 31 patients (56,4%) dont la majorité (90%) est survenue pendant le cycle 2 de l'association. Un amendement au protocole permettant une prémédication avec glucocorticoïdes a été implémentée, entraînant une réduction de la sévérité de ces réactions à la perfusion. La neuropathie périphérique a été observée chez 30 patients (54,4%). La neuropathie périphérique a amené à l'arrêt du traitement chez 4 patients (7,3%) dont 1 patient en thérapie combinée et 3 patients en monothérapie. La neuropathie motrice de grade 3 a été observée chez 1 patient recevant la thérapie combinée et chez 1 patient recevant la monothérapie.

5.3.2.3 Etude de phase I/III, en ouvert, multicentrique évaluant l'association brentuximab vedotin + ICE⁶

Vingt patients (87%) ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables de grade 3-4 ont été observés chez 18 patients (78%).

Une anémie a été observée chez 8 patients (35%), une neutropénie chez 8 patients (35%) et une thrombopénie chez 7 patients (30%).

Il n'y a pas eu de décès dans l'étude.

5.3.2.4 Etude de phase I, en ouvert, multicentrique, d'escalade de doses, évaluant l'association brentuximab vedotin + DHAP suivie d'une greffe⁷

Les effets indésirables de grade 3-4 ont été observés chez 7 patients (59%) notamment des neutropénies de grade 4 chez 2 patients (17%), de grade 3 ainsi qu'une thrombopénie de grade 4 chez 1 patient (8%), une élévation des transaminases de grade 3 chez 1 patient (8%), une hyperleucocytose de grade 4 chez 1 patient (8%) et l'hypokaliémie chez 1 patient (8%).

Quatre patients (33%) ont eu des neuropathies périphériques de grade 1-2 qui ont été résolues chez deux d'entre eux (17%). La neuropathie motrice n'a pas été observée. Un amendement a été réalisé pour introduire en prévention du G-CSF après les cycles 1 et 3 afin de prévenir les neutropénies.

Dix effets indésirables sérieux ont été notés chez 4 patients, non liés au BV.

5.3.2.5 Etude de phase I/III, en ouvert, multicentrique évaluant chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, l'association brentuximab vedotin + gemcitabine⁸

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie observée chez 15 patients (36%), un rash chez 15 patients (36%), l'augmentation des transaminases chez 9 patients (21%) et le prurit chez 4 patients (10%). Aucun décès lié au traitement n'a été observé. »

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du protocole de l'ANSM) »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM, « les chimiothérapies de rattrapage standard telles que ICE (l'ifosfamide, la carboplatine et l'etoposide), DHAP (la dexaméthasone, la cytarabine haute dose et la cisplatine) et la bendamustine ont été associées à des taux de réponses complètes élevés allant de 78% à 92% dans différentes études de phase I/II. Ces données suggèrent que le brentuximab vedotin associé à une chimiothérapie pourrait avoir un bénéfice clinique avec un profil de tolérance en ligne avec le profil connu d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) pour le traitement de seconde ligne chez les patients atteints d'un LH et pourrait constituer un pont vers la greffe de cellules souches pour les patients initialement considérés inéligibles. »

Compte tenu de ces données, la Commission estime que ADCETRIS (brentuximab vedotin) contribue à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans « le traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne, avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes » et que l'intérêt de l'utilisation d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNÉE

La population cible de ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans l'indication de la RTU correspond aux enfants, adolescents et adultes traités pour un lymphome de Hodgkin (LH) en seconde ligne, avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard.

L'incidence du LH est globalement stable avec environ 2 000 nouveaux cas par an en France dont 55 à 60 % survenant chez l'homme^{9,10}. Deux pics d'incidence sont observés : un chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Le LH peut concerner l'enfant et l'adolescent mais il est exceptionnel avant l'âge de 5 ans³.

Le LH CD30+ est généralement de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%⁹. Ceci s'explique par la sensibilité du LHc à la chimiothérapie et à la radiothérapie conduisant à des taux de guérison élevés après le traitement de 1^{ère} ligne. Les rechutes surviennent dans 10 à 30% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient¹¹.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans l'indication de la RTU peut être estimée au maximum à 600 patients.

⁹ INCa. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 2 – Hémopathies malignes. Février 2019.

Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>.

¹⁰ INCa. Les cancers en France édition 2017. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/medias/pdf/INCa_Cancers_en_France_2017_DESK.pdf

¹¹ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;326-33 .

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ Le lymphome Hodgkinien est une hémopathie maligne peu fréquente qui engage le pronostic vital,
- ▶ La place de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans la stratégie thérapeutique,
- ▶ L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,
- ▶ Le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

la Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans l'indication « traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne, avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes».

La Commission de la Transparence souligne l'importance du recueil de données dans le cadre de la RTU et souhaite avoir connaissance de ces données lors d'une éventuelle réévaluation de cette indication.