



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

brentuximab vedotin

ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Maintien de l'avis favorable au remboursement dans le 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de lymphome hodgkinien (LH) classique repose sur les protocoles de chimiothérapie.

En cas de rechute après ce traitement de 1^{ère} ligne, le traitement privilégié en 2^{ème} ligne est la chimiothérapie haute dose (dite de rattrapage), suivie par une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

La greffe autologue de cellules souches (ASCT) permet d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients. Les récurrences ou progression post-ASCT surviennent généralement précocement : 70% surviennent dans l'année suivant la greffe, et 90% dans les 2 ans. Chez ces patients en récurrence/progression, la médiane de survie est d'environ 16 mois, et le taux de survie à 5 ans d'environ 20%. Il n'existe actuellement, hormis ADCETRIS (brentuximab vedotin), aucun traitement spécifique ou recommandé pour prévenir les récurrences/progressions post-ASCT.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT, un traitement par ADCETRIS (brentuximab vedotin) est recommandé. Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de recours par nivolumab ou pembrolizumab peuvent être envisagés (4^{ème} ligne).

Place du médicament

ADCETRIS (brentuximab vedotin), dans l'indication revendiquée, reste un traitement de 1^{ère} ligne des patients 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.**

Sa supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression. L'absence de démonstration d'un gain en survie globale ne permet pas de clairement définir l'avantage d'un traitement préventif de la rechute ou progression post ASCT par brentuximab vedotin par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.

Motif de l'examen	Réévaluation complète suite à la saisine du Ministère du 14 avril 2021 ¹
Indication concernée	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).
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - des données initiales ayant démontré la supériorité d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) par rapport au placebo, dans une étude randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant, avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 18,8 mois, HR=0,57 IC95% = [0,4 ; 0,8] ; - des nouvelles données actualisées sur la survie sans progression au-delà de ce suivi, d'interprétation limitée car évaluée par l'investigateur, alors que le critère de jugement principal était évalué par un comité indépendant : il s'agit donc d'une analyse exploratoire, sans prise en compte de la multiplicité des analyses ; - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, l'analyse ayant été non conclusive sur ce critère après un suivi médian de 7,7 ans ; et malgré : - le besoin identifié de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients ; - un surcroît de toxicité avec notamment la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (57%), et la survenue d'une neuropathie périphérique chez 67% des patients ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; la Commission de la Transparence considère qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) apporte une 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 greffe autologue de cellules souches (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.
ISP	Compte tenu : - de la gravité de la maladie, - du besoin médical non couvert pour les patients un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches, en l'absence de traitement ayant démontré une amélioration sur la survie globale et la qualité de vie de ces patients, Mais au regard : - de l'absence de réponse au besoin médical identifié du fait de : - o l'absence d'une démonstration d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité par rapport au placebo. En effet, seule une différence par rapport au placebo a été démontrée en termes de survie sans progression, témoin de l'impact sur la morbidité, alors qu'une amélioration statistiquement significative sur la survie globale, témoin d'un impact sur la mortalité, était attendue. Les nouvelles données robustes de survie globale n'ont pas confirmé d'impact favorable sur la mortalité. - o l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie du fait de la seule disponibilité des données exploratoires initiales, - de l'absence de démonstration d'une amélioration ou d'une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie, les données disponibles sur l'utilisation des ressources médicales ou le parcours de soins du patient souffrant de nombreux biais méthodologiques et ne permettant aucune conclusion formelle,

¹ Cf. annexe 1

	ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	ADCETRIS (brentuximab vedotin), dans l'indication revendiquée, reste un traitement de 1^{ère} ligne des patients 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. Sa supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression. L'absence de démonstration d'un gain en survie globale ne permet pas de clairement définir l'avantage d'un traitement préventif de la rechute ou progression post ASCT par brentuximab vedotin par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.
Population cible	Environ 123 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin), suite à la saisine du ministère chargé de la santé du 14/04/2021, dans son 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) ».

ADCETRIS (brentuximab vedotin) a obtenu une AMM centralisée conditionnelle le 24/06/2016 dans cette indication. Dans son avis d'inscription du 03/05/2017², la Commission a octroyé à ADCETRIS (brentuximab vedotin) un service médical rendu (SMR) important, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique et a considéré qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) est également indiqué dans le traitement d'autres hémopathies malignes³, qui ne sont pas concernées par la présente réévaluation.

02 INDICATIONS

« Lymphome hodgkinien

ADCETRIS est indiqué dans le 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).

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

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

1. après ASCT ou
2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP).

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LAGCs récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

Lymphome T cutané

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. »

² ADCETRIS – Avis du 03/05/2017. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf (consulté le 04/05/2021)

³ ADCETRIS – HAS. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982806/fr/adcetris (consulté le 04/05/2021)

03 POSOLOGIE

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

Le traitement par ADCETRIS doit être instauré après rétablissement de l'ASCT sur la base d'une évaluation clinique. Ces patients doivent recevoir un maximum de 16 cycles [...] »

04 BESOIN MEDICAL

Le lymphome hodgkinien (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-ganglionnaires. Son diagnostic repose sur les résultats de la biopsie ganglionnaire (ganglion de taille suffisante) et la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg dans un environnement inflammatoire (lymphocytes T, B et autres cellules immunitaires normales).

L'incidence du LH est d'environ 2 100 nouveaux cas par an en France dont 55 à 60 % survenant chez l'homme⁴. 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 ans.

La classification de l'OMS distingue⁵ :

- le LH classique (LHc) dans 95% des cas, exprime le récepteur CD30 (CD30+) et comprend 4 sous-types histologiques : les formes scléro-nodulaires (40-70%), à cellularité mixte (30-50%), riches en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire ;
- et le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5%) le plus souvent CD 30 négatif.

Le LH est généralement de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%³. 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 1ère ligne. Les rechutes surviennent dans environ 25% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient^{6 7}.

D'après les recommandations⁸, le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, suivi, en cas de maladie résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints. Les protocoles de chimiothérapies pouvant être utilisés sont les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone).

⁴ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, lymphome de Hodgkin. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 04/05/2021)

⁵ Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016

⁶ Montanari F et al. Relapsed hodgkin lymphoma: management strategies. Curr Hematol Malig Rep 2014

⁷ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008

⁸ Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018

L'obtention d'une réponse complète au traitement de 1^{ère} ligne est généralement observée chez plus de 80% des patients. Le pronostic est toutefois plus sombre lorsque la maladie est diagnostiquée au stade avancé avec 30 à 40% de rechutes après le traitement initial⁹.

En cas de rechute après ce traitement de 1^{ère} ligne, le traitement privilégié est la chimiothérapie haute dose (dite de rattrapage), suivie par une greffe autologue de cellules souches (ASCT). Les associations DHAP (dexaméthasone, cytarabine haute dose, cisplatine), IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosphamide, carboplatine et étoposide) peuvent être proposées avant la greffe (ASCT).

La greffe autologue de cellules souches (ASCT) permet d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients⁸. Les récurrences ou progression post-ASCT surviennent généralement précocement : 70% surviennent dans l'année suivant la greffe, et 90% dans les 2 ans. Chez ces patients en récurrence/progression, la médiane de survie est d'environ 16 mois, et le taux de survie à 5 ans d'environ 20%⁸. Il n'existe actuellement, hormis ADCETRIS (brentuximab vedotin), aucun autre traitement spécifique ou recommandé pour prévenir les récurrences/progressions post-ASCT.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé¹⁰. Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de recours par nivolumab¹¹ ou pembrolizumab¹² peuvent être envisagés.

Le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients adultes atteints de lymphome hodgkinien CD30 positif ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT). Compte-tenu du pronostic sombre, il existe un besoin médical à disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches

05.1 Médicaments

Aucun autre médicament n'est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

⁹ EMA – EPAR ADCETRIS. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-2455-ii/0025-assessment-report-variation_en.pdf (consulté le 05/05/2021)

¹⁰ ADCETRIS – Avis du 06/03/2013. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf (consulté le 05/05/2021)

¹¹ OPDIVO – Avis du 05/06/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17115_OPDIVO_LH_PIC_REEV_Avis3_CT17115.pdf (consulté le 05/05/2021)

¹² KEYTRUDA – Avis du 04/04/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf (consulté le 05/05/2021)

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM aux Etats-Unis

La spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	NA
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Non	NA

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	03/05/2017 (Inscription)
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)
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	ADCETRIS est un traitement de 1ère ligne des patients 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 1ère ligne, ou - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT. Sa supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression. L'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale ne permet pas de clairement définir l'avantage d'un traitement préventif de la rechute ou progression post ASCT par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.
ASMR (libellé)	Prenant en compte : - la supériorité du brentuximab vedotin par rapport au placebo, en termes de survie sans progression, sans bénéfice démontré sur la survie globale, - les événements indésirables potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin, la Commission considère que ADCETRIS apporte une 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 : - 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 1ère ligne, ou - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.
ISP	ADECTRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin), dans son indication 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), avait principalement reposé sur l'étude AETHERA, de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 329 patients. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du brentuximab vedotin en termes de survie sans progression. Les principaux résultats de cette étude, déjà examinés dans l'avis initial¹³, seront rappelés aux paragraphes correspondants.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les données mises à jour de l'étude AETHERA : analyse finale de la survie globale et analyse d'utilisation des ressources médicales
- étude AMAHRELIS : étude de vie réelle en France sur le brentuximab vedotin en entretien pour les lymphomes de Hodgkin autogreffés (2012-2017) réalisée dans 25 centres français
- 2 études réalisées à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) :
 - o étude en vie réelle des patients atteints du lymphome de hodgkin recevant une greffe
 - o estimation de l'impact sur l'hospitalisation lié à la rechute post-greffe

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel de la méthodologie de l'étude AETHERA (avis du 03/05/2017)

Référence	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT)
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 06/04/2010 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18/08/2014
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité du brentuximab vedotin + soins de support versus placebo + soins de support en termes de survie sans progression.
METHODES	
Principaux critères d'inclusion	• âge ≥18 ans • LH confirmé par histologie traité par ASCT dans les 30 à 45 jours précédents l'inclusion • patients à haut risque de rechute ou progression après ASCT définis par : - o un antécédent de LH réfractaire, ou - o une rechute ou progression dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou - o une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récurrence pré-ASCT • score de performance ECOG de 0 ou 1 • neutrophiles ≥ 1 000/μL • plaquettes ≥ 50 000/μL • bilirubine ≤1,5 fois la limite normale supérieure (≤3 si maladie de Gilbert) • créatinine ≤1,5 fois la limite normale supérieure • ALAT et ASAT ≤2,5 fois la limite normale supérieure
Principaux critères de non inclusion	• antécédent de traitement par brentuximab vedotin

¹³ ADCETRIS – Avis du 03/05/2017. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf (consulté le 11/05/2021)

	• meilleure réponse clinique obtenue avec un traitement de rattrapage pré-ASCT • traitement antérieur par allogreffe de cellules souches
Cadre et lieu de l'étude	28 centres aux Etats-Unis et 50 centres dans l'Union Européenne, Russie et Serbie.
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir : • soit du brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg en perfusion IV à J1 d'un cycle de 21 jours + soins de support, • soit un équivalent placebo à J1 d'un cycle de 21 jours + soins de support.
Durée du traitement	16 cycles de traitement étaient prévus dans les deux groupes
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère secondaire hiérarchisé</u> • survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues), <u>Critère secondaire exploratoire</u> • qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ-5D.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 202 événements pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,667 avec une puissance de 80% et une erreur unilatérale de type 1 de 0,025. Ce HR correspond à une médiane de SSP estimée à 18 mois dans le groupe brentuximab vedotin et à 12 mois dans le groupe placebo. Le protocole a été amendé pour effectuer l'analyse finale de la PFS à la dernière radiographie de contrôle de la progression l'observation de 202 événements dans l'étude ayant été finalement considérée comme peu probable. A cette date 161 événements avaient été observés permettant de détecter un HR de 0,667 avec une puissance de 73% et un risque d'erreur unilatéral de type 1 de 0,025.
Méthode de randomisation	La randomisation a été stratifiée sur les facteurs suivants : • réponse clinique obtenue à la suite du traitement de rattrapage pré-ASCT déterminée par l'investigateur (complète, partielle, ou maladie stable) ; • caractère réfractaire ou récidivant de la maladie après le traitement de 1^{ère} ligne : ○ maladie réfractaire, ou ○ récidive dans les 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, ou ○ récidive survenue plus de 12 mois après la fin de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne.
Méthode d'analyse des résultats	<i>Population d'analyse</i> : ITT (tout patient randomisé) <i>Critère principal de jugement</i> : La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Des analyses de sensibilités étaient prévues au protocole. A la demande de l'EMA, une analyse supplémentaire de la PFS utilisant leur recommandation pour la censure des événements (plus conservatrice) a été effectuée. <i>Critères secondaires de jugement</i> : Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques, une analyse hiérarchisée était prévue afin d'évaluer la SG uniquement en cas de significativité du critère de jugement principal. La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SG.

Une seule analyse intermédiaire de la SG était prévue au protocole au moment de l'analyse du critère principal. Pour limiter son inflation, le risque alpha a été ajusté selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming (P nominal =0,008 pour l'analyse intermédiaire et =0,017 pour l'analyse finale).

8.1.2 Résultats de l'étude AETHERA

8.1.2.1 Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 03/05/2017)

« L'évaluation du brentuximab vedotin dans cette extension d'indication repose principalement sur une étude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo +/- soins de soutien. 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 :

- ayant un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou
- ayant eu une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou
- ayant eu une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.

Seize cycles de chimiothérapie étaient prévus dans cette étude.

Le brentuximab vedotin a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal, la médiane de survie sans progression : 42,9 mois versus 24,1 mois, soit un gain absolu de 18,8 mois en faveur du brentuximab vedotin : HR=0,57 IC95 % = [0,4 ; 0,8], $p < 0,0001$. En revanche, 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]). Environ 44% des patients du groupe placebo (n=72) ont été traités par brentuximab vedotin après progression constatée de la maladie (correspondant à la première indication de ADCETRIS). L'analyse finale de la survie globale prévue pour 2020 sera donc d'interprétation difficile ».

8.1.2.2 Nouvelles données

Les nouvelles données fournies pour cette réévaluation, arrêtées au 27/04/2020, sont les données de fin d'étude. Seuls les résultats concernant la survie globale et la survie sans progression (seuls critères d'efficacité prévus a priori au plan d'analyse statistique) seront détaillés. Les critères d'efficacité post hoc ou exploratoires ne seront pas décrits, du fait de l'impossibilité méthodologique (absence de prise en compte de la multiplicité des analyses notamment) d'en tirer des conclusions formelles (absence de valeur démonstrative)¹⁴.

Au 27/04/2020, plus aucun patient ne recevait le traitement à l'étude. A noter des proportions de perdus de vue (17% versus 8% dans le groupe brentuximab vedotin) et de retrait de consentement (15% versus 11%) plus importantes dans le groupe placebo (Figure 1).

¹⁴ Lors de la réalisation d'un test statistique (visant notamment à démontrer l'existence d'une différence entre deux groupes de traitement), il existe un risque (une probabilité) de conclure à tort qu'une différence existe (statistiquement), alors qu'elle n'existe pas (en réalité). Ce risque est nommé risque alpha (ou risque de 1^{ère} espèce). Il est classiquement fixé, a priori, à 5%. Si plusieurs tests sont réalisés (en augmentant le nombre de critères testés par exemple : analyses multiples), ce risque alpha (la probabilité de conclure à tort à une différence alors qu'elle n'existe pas) augmente, et dépasse 5%. On parle de phénomène d'inflation du risque alpha, situation dans laquelle la probabilité de conclure à tort à une différence augmente de manière non contrôlée. L'une des conditions (nécessaire mais non suffisante) pour considérer qu'une analyse statistique est démonstrative, est le maintien du risque alpha à son niveau fixé a priori (en général 5%).

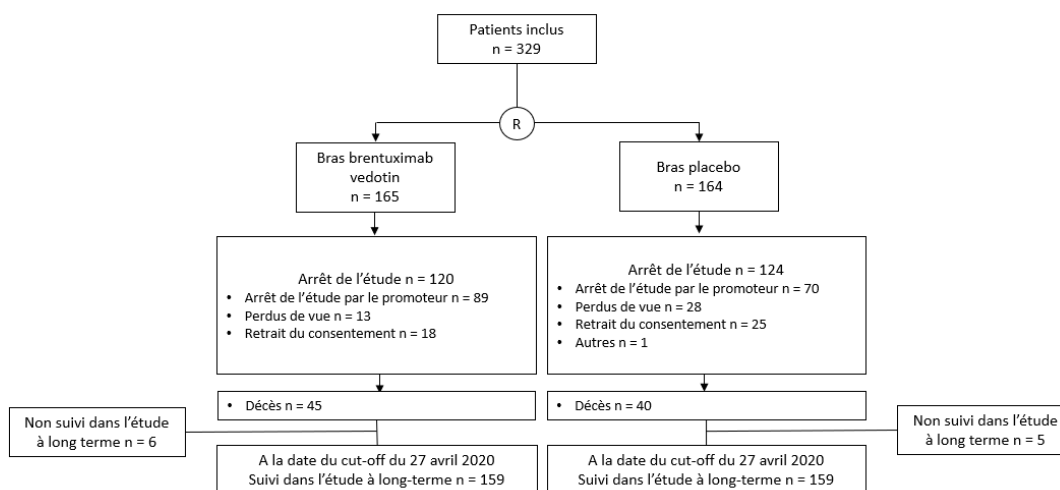
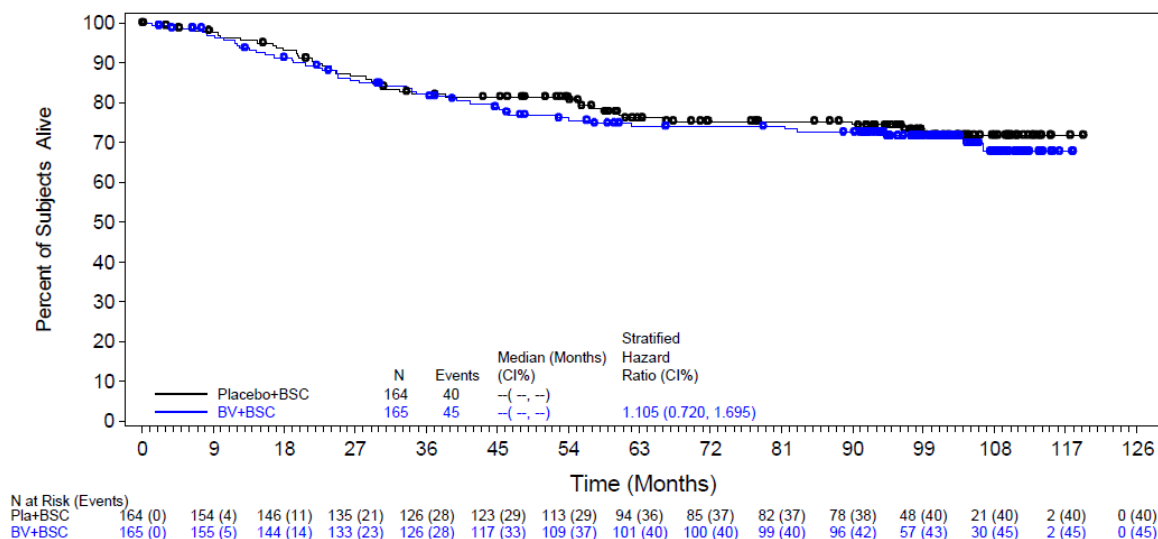


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude AETHERA au 27/04/2020

Une analyse exploratoire de suivi a été effectuée concernant la **survie sans progression** évaluée par l'investigateur. S'agissant d'un critère purement exploratoire (le critère de jugement principal étant la survie sans progression évaluée par un comité indépendant), les résultats ne seront pas détaillés.

Au 27/04/2020, la **durée médiane de suivi** pour la survie globale était de **7,7 ans** (min-max : 0-10) (Figure 2). Au total, 85 patients sont décédés (26%) : 45 (27%) dans le groupe brentuximab vedotin et 40 (24%) dans le groupe placebo. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe. **L'analyse finale de la survie globale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes : HR=1,11 [IC95% : 0,72-1,70].**



Symbols on the plot indicate censored patients. BV is Brentuximab Vedotin.

Stratified hazard ratio computed using stratification factors (Best response (Cheson 2007) to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status) at randomization.

Figure 2. Survie globale de l'étude AETHERA au 27/04/2020

Une analyse exploratoire, de la survie globale a été réalisée selon la méthode *IPCW* (inverse probability censoring weighted) afin de prendre en compte le *crossover* (patients du bras placebo ayant reçu du brentuximab vedotin après progression), et a suggéré des résultats similaires (non statistiquement significatifs) : HR=0,92 [IC95% : 0,43-1,97].

Au total, 144 patients (44%) ont reçu un traitement anti-cancéreux ultérieur : 54 patients (33%) dans le groupe brentuximab vedotin et 90 patients (55%) dans le groupe placebo. Le brentuximab vedotin

a été reçu par 10 patients (6%) du groupe brentuximab vedotin, et 77 patients (47%) du groupe placebo. Une greffe allogénique a été réalisée chez 54 patients (16%) : 18 (11%) dans le groupe brentuximab vedotin et 36 (22%) dans le groupe placebo.

08.2 Qualité de vie

► Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 03/05/2017)

« La qualité de vie a été analysée avec le questionnaire EQ-5D. Une diminution faible mais constante du score de qualité de vie a été observée chez les patients de cette étude sans qu'une différence ne soit mise en évidence entre les deux groupes ».

La Commission rappelle néanmoins que les données précédemment fournies (avis du 03/05/2017) étaient exploratoires car, bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole
- aucun objectif n'a été pré spécifié au protocole, pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori.

En conséquence, ces données de qualité de vie ne peuvent pas être considérées comme ayant une valeur démonstrative.

Compte tenu de ces réserves méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

► Nouvelles données

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie.

08.3 Utilisation des ressources médicales (nouvelles données)

Dans le protocole de l'étude AETHERA, l'utilisation des ressources médicales a été considérée comme un critère additionnel, n'étant pas un critère de jugement principal ni un critère de jugement secondaire d'efficacité.

Les variables étudiées pour estimer l'utilisation des ressources médicales n'ont pas été définies, a priori, de manière exhaustive, dans le plan d'analyse statistique. De plus, aucune méthode d'analyse statistique précise n'était définie, et la possibilité de modélisation post-hoc était envisagée.

Par ailleurs, le laboratoire a indiqué ne pas avoir le nombre (et la proportion respective) de données manquantes, au sein des différentes variables utilisées pour décrire l'utilisation des ressources médicales. Par conséquent, la précision des résultats ne peut être évaluée, et un éventuel biais de recueil ne peut pas être écarté.

Compte tenu de ces éléments, les résultats d'utilisation des ressources médicales ne seront pas décrits.

Compte tenu des limites méthodologiques précédemment évoquées, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur l'utilisation des ressources médicales, notamment en termes d'éventuel impact sur le parcours de soin des patients.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

Etude AETHERA

► Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 03/05/2017)

« Concernant la tolérance, 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. Parmi les principaux risques importants identifiés aux PGR sont notamment retrouvés des risques de LEMP, de neuropathies périphériques (sensitives et motrices), de neutropénies, d'infections opportunistes et de syndromes de Steven-Johnson et Lyell ».

► Nouvelles données : analyse au 27/04/2020

Des résultats similaires à l'analyse initiale du 03/05/2017 ont été mis en évidence sur les données actualisées : proportions plus importantes d'événements indésirables (EI), d'EI de grades ≥ 3 et d'EI graves dans le groupe brentuximab vedotin par rapport au groupe placebo.

Tableau 1. Données de tolérance de l'étude AETHERA au 27/04/2020

	Placebo (N=160)	Brentuximab vedotin (N=167)	Total (N=327)
Au moins un événement indésirable, n(%)	142 (89%)	163 (98%)	305 (93%)
Au moins un événement indésirable lié au traitement, n(%)	79 (49%)	147 (88%)	226 (69%)
Événements indésirables grades ≥ 3 , n(%)	51 (32%)	95 (57%)	146 (45%)
Événements indésirables graves, n(%)	21 (13%)	43 (26%)	64 (20%)

A noter la survenue d'une tumeur maligne secondaire chez 11 patients (7%) du groupe brentuximab vedotin et chez 3 patients (2%) du groupe placebo.

Une neuropathie périphérique a été rapportée chez 112 patients (67%) du groupe brentuximab vedotin et chez 31 patients (19%) du groupe placebo. Au 27/04/2020, une résolution complète était notée chez respectivement 81 patients (72% des 112 patients) et 27 patients (87% des 31 patients).

Au total, 85 patients sont décédés (26%). Un EI évoluant vers le décès (grade 5) a été rapporté chez 7 patients (4%) du groupe brentuximab vedotin et 3 patients (2%) du groupe placebo. Par rapport à l'analyse précédente, 3 nouveaux patients ont présenté un EI de grade 5 : une leucémie aiguë myéloïde et une tumeur cérébrale dans le groupe brentuximab vedotin, et une leucémie aiguë myéloïde dans le groupe placebo.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) (données actualisées)

Le résumé des risques du PGR d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) 15.4 du 24/07/2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Neuropathie périphérique (sensitive et motrice) - Myélosuppression (dont neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie et anémie) - Infections (dont bactériémies, sepsis, choc septique et infections opportunistes) - Réaction liée à la perfusion - Hyperglycémie - Anticorps anti brentuximab vedotin
Risques importants potentiels	- Toxicité hépatique sévère - Toxicité pulmonaire - Déplétion du thymus (pédiatrie)
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

8.4.3 Données issues des rapports périodiques d'évaluation du bénéfice/risque (PBRER) (nouvelles données)

Le laboratoire a fourni les données du PBRER couvrant la période du 12/02/2019 au 18/02/2020. Durant cette période :

- 3 signaux ont été identifiés et clôturés : indice de masse corporel comme facteur de risque de neuropathie périphérique, extravasation durant l'administration intraveineuse et augmentation des réactions lors de la perfusion
- 1 signal précédemment identifié a été clôturé : rash
- le document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*) a été mis à jour, notamment pour ajouter le risque important identifié d'hyperglycémie

08.5 Données d'utilisation (nouvelles données)

Trois études observationnelles d'utilisation du brentuximab vedotin ont été réalisées :

- L'étude AMAHRELIS : étude de vie réelle en France sur le brentuximab vedotin en entretien pour les lymphomes de Hodgkin autogreffés (2012-2017) réalisée dans 25 centres français
- 2 études réalisées à partir du PMSI :
 - o étude en vie réelle des patients atteints du lymphome de hodgkin recevant une greffe
 - o estimation de l'impact sur l'hospitalisation lié à la rechute post-greffe

8.5.1 Données issues du PMSI : étude en vie réelle des patients atteints du lymphome de hodgkin recevant une greffe

► Méthode

Référence	Etude en vie réelle des patients atteints du lymphome de hodgkin recevant une greffe
Objectif principal de l'étude	Décrire la consommation de soins parmi les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin post-greffe de cellules souches (ASCT), en fonction d'un traitement ou non par brentuximab vedotin en consolidation
Type de l'étude	Étude observationnelle française, descriptive, longitudinale et rétrospective
Principaux critères d'inclusion	- Hospitalisation avec présence d'un code CIM-10 (en DP, DR ou DAS¹⁵) Lymphome de Hodgkin (C81) entre le 01/01/2011 et le 31/10/2019 - Présence d'une greffe de cellules souches (codes CCAM FELF010 « Injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire pour autogreffe » ou code GHM 27Z03 « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques ») entre le 01/05/2017 et le 31/10/2019
Principaux critères de non inclusion	- Présence d'un code liste en sus signifiant une indication du brentuximab vedotin dans une autre indication : I0007 (lymphome anaplasique à grande cellule) ou I0210 (atteinte cutanée)
Schéma de l'étude	Le schéma illustre la chronologie de l'étude sur une timeline allant de 01JAN2011 à 31DEC2019. Une orange barre horizontale représente la 'Période pré-date index' (de 01JAN2011 à 01MAI2017) et la 'Période de suivi' (à partir de la 'Date Index' le 01MAI2017). Une orange barre plus courte, centrée sur 01MAI2017, indique la 'Période d'inclusion'. Une orange barre longue, couvrant toute la période de 01JAN2011 à 31DEC2019, représente la 'Période d'étude'. Une orange barre à la base, également couvrant toute la période, indique l' 'Extraction des données'. Un point orange sur la timeline à 01MAI2017 est marqué 'Première greffe'.

¹⁵ DP : diagnostic principal, DR : diagnostic relié, DAS : diagnostic associé significatif
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis version définitive

Traitements étudiés	<u>Exposition principale d'intérêt</u> : les patients ont été considérés comme exposés au brentuximab vedotin en consolidation post-greffe lorsqu'une délivrance (code UCD13 : 3400893913444) était mise en évidence dans les 45 jours suivant la greffe. Les patients exposés ont été considérés comme « avec consolidation ». Tous les autres patients inclus, mais n'étant pas considérés comme exposés au brentuximab vedotin ont été considérés comme « sans consolidation ».
Critère de jugement principal	<u>Consommation de soins</u>, décrite à l'aide des variables suivantes : - séjours hospitaliers toutes causes - séjours hospitaliers pour lymphome de Hodgkin (code C81 associé) - délivrance de brentuximab vedotin - chimiothérapie intra-GHS (hors liste en sus) - délivrance de nivolumab ou pembrolizumab
Critères de jugement secondaires	<u>Caractéristiques des patients</u> : - délai de suivi - âge - sexe <u>Facteurs de risque de progression (6 ans à 4 mois avant la date index)</u> : - progression survenue dans les 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, définie par une seconde ligne de chimiothérapie ou l'initiation d'un traitement par brentuximab vedotin dans les 12 mois suivant la fin de la 1^{ère} ligne - hypertension artérielle (DP/DR/DAS) - diabète (DP/DR/DAS) - affection cardio vasculaire (DP/DR/DAS) <u>Événements cliniques d'intérêt</u> - neuropathie périphérique (DP/DR/DAS) - infection bactérienne : pneumonies et sepsis (DP/DR/DAS) - décès - progression : la progression n'étant pas directement identifiable dans les données du PMSI, un proxy a été utilisé et était composé des événements suivants : - o décès - o nouvelle ligne de brentuximab vedotin - o chimiothérapie intra-GHS - o séance de radiothérapie - o délivrance de nivolumab ou pembrolizumab - o nouvelle greffe de cellules souches
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> Analyses descriptives : fréquence (%) pour les variables qualitatives et médianes (extrêmes) pour les variables continue Analyses de survie : méthode de Kaplan Meier

► Résultats

Au total, 629 patients ont été inclus, dont 80 patients considérés comme « avec consolidation » et 549 patients « sans consolidation ».

Pour rappel, l'indication évaluée d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) concerne **uniquement les patients à risque accru de récurrence ou de progression** après une greffe autologue de cellules souches. Il n'existe pas de critères consensuels permettant d'identifier les patients à risques. Dans l'étude AETHERA, un risque accru était défini par la présence d'un lymphome de Hodgkin réfractaire en 1^{ère} ligne, d'une récurrence/progression <12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne ou d'une atteinte extra-ganglionnaire lors de la récurrence pré-greffe.

Les données du PMSI ne permettent pas l'identification des lymphomes de Hodgkin réfractaires, ni d'une atteinte extra-ganglionnaire lors de la récurrence pré-greffe. Seule la présence d'une rechute/progression <12 mois après la fin de la 1^{ère} ligne a pu être identifiée dans le PMSI.

La présence d'une rechute a été mise en évidence chez 51 patients (64%) « avec consolidation » et chez 266 patients (49%) du groupe « sans consolidation ».

Compte tenu de l'impossibilité de vérifier la présence/absence des 2 autres facteurs utilisés dans l'étude AETHERA pour définir un risque accru de récurrence/progression, il apparaît que :

- au sein des patients « avec consolidation » (13%): une utilisation hors AMM du brentuximab vedotin, chez des patients n'ayant pas de risque accru de récurrence/progression, ne peut pas être écartée ;
- au sein des patients « sans consolidation » (87%), il n'est pas possible de distinguer :
 - o les patients à risque accru de récurrence/progression, potentiellement éligibles à un traitement par brentuximab vedotin, mais non-exposés : population cible de l'AMM ;
 - o les patients sans risque accru de récurrence/progression : non éligibles à un traitement par brentuximab vedotin, et donc hors population cible de l'AMM ;

L'inclusion potentielle de patients sans risque accru de récurrence/progression dans cette étude n'est pas justifiée. En effet, ces patients n'appartiennent pas à la population cible dans l'indication AMM évaluée.

Par ailleurs, les comparaisons entre les patients « avec consolidation » et « sans consolidation » n'ont pas pris en compte (statistiquement) la présence d'un biais d'indication.

Du fait de ces limites méthodologiques importantes (inclusion de patients n'appartenant pas à la population cible, comparaison sans prise en compte du biais d'indication), les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

8.5.2 Estimation de l'impact sur l'hospitalisation lié à la rechute post-greffe

Une analyse supplémentaire a été effectuée, à partir des données issues de l'étude AETHERA et des données issues du groupe « sans consolidation » de l'étude PMSI précédemment détaillée.

L'objectif était, après modélisation, d'appliquer la quantité d'effet (HR) issue de l'étude AETHERA, aux patients « sans consolidation » afin d'estimer l'impact d'un traitement par brentuximab vedotin sur les hospitalisations.

De même que précédemment, il n'est pas possible d'exclure, au sein des patients « sans consolidation », la présence de patients n'ayant pas de risque accru de récurrence/progression après leur greffe (patients hors population de l'AMM, hors population cible).

Compte tenu de l'inclusion potentielle d'une population hors AMM dans ces modélisations d'impact de traitement, et du design même de cette étude dont la robustesse est faible, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

8.5.3 Etude AMAHRELIS

► Méthode

Référence	Etude AMAHRELIS : Etude de vie réelle en France sur le brentuximab vedotin en entretien pour les lymphomes de Hodgkin autogreffés (2012-2017)
Objectif principal de l'étude	Evaluer le taux de survie sans progression à 2 ans des patients ayant reçu une autogreffe de cellule souche pour un lymphome de Hodgkin et traités par brentuximab vedotin en post-greffe
Type de l'étude	Etude observationnelle française, descriptive, longitudinale et rétrospective, réalisée sur les données de la base ProMIS ¹⁶ (2012-2017)

¹⁶ <https://www.sfgm-tc.com/ressources/base-de-donnees-promise>

Principaux critères d'inclusion	- âge $\geq$ 18 ans - lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, traité par autogreffe entre 2012 et 2017 - patients ayant reçu au moins 2 perfusions de brentuximab post-greffe, dans les 3 mois suivant la greffe - patient suivi dans l'un des 25 centres français participant à l'étude
Principaux critères de non inclusion	- progression post-greffe avant les 2 perfusions de brentuximab vedotin - traitement par anti-PD1 en post-greffe
Traitements étudiés	Brentuximab vedotin post-greffe, au moins 2 perfusions reçues
Critère de jugement principal	Taux de survie sans progression à 2 ans
Critères de jugement secondaires	- survie globale - taux de réponse complète - tolérance
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> Analyses descriptives : fréquence (%) pour les variables qualitatives et médianes (extrêmes) pour les variables continues Analyses de survie : méthode de Kaplan Meier

► Résultats

Au total, 115 patients ont été inclus au sein des 25 centres français.
Parmi eux, 108 patients (94%) correspondaient à l'indication de l'AMM.

A noter de nombreuses limites méthodologiques concernant la conduite de cette étude :

- **Aucun plan d'analyse statistique n'a été fourni**
- **Aucun protocole n'a été fourni, seul un synopsis a été transmis**
- **Aucun rapport formel (CSR, *clinical study report*) n'a été réalisé pour cette étude**

Au-delà de l'intérêt limité de ce schéma d'étude (étude observationnelle rétrospective non comparative) au vu des données de l'étude pivot et des limites méthodologiques évoquées ci-dessus, cette étude présente également un biais de sélection important : les patients ayant progressé ou ayant arrêté le brentuximab vedotin (pour progression ou événement indésirable) avant d'avoir reçu 2 perfusions de brentuximab vedotin, ont été exclus.

Par conséquent, une surestimation de l'efficacité (exclusion des progresseurs « précoces ») et une sous-estimation des événements indésirables « précoces » ne peuvent pas être écartées, du fait du biais de sélection précédemment évoqué.

Compte tenu de ces éléments, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation d'ADCETRIS (brentuximab vedotin), suite à la saisine du ministère de la santé, dans le 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).

Dans son avis du 03/05/2017, la Commission a octroyé à ADCETRIS (brentuximab vedotin) un SMR important, une ASMR IV (mineure) et a considéré qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. L'évaluation initiale d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) reposait principalement sur l'étude AETHERA, de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, ayant comme critère de jugement principal la survie sans progression. Les patients à haut risque de récurrence/progression ont été définis comme ceux :

- ayant un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou
- ayant eu une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou

- ayant eu une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT

Lors de la première évaluation, l'analyse principale de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant avait démontré **la supériorité du brentuximab vedotin versus placebo : médiane de 42,9 mois versus 24,1 mois, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 18,8 mois, HR=0,57 [IC95% : 0,4-0,8], p<0,0001 (avis de la CT du 03/05/2017).**

L'analyse intermédiaire de la survie globale n'avait pas mis en évidence de différence entre les deux groupes (HR=1,12 [IC95% : 0,7-1,8]). Les données alors disponibles ne permettaient donc pas de démontrer de gain sur la survie globale. L'analyse finale des données de survie globale était planifiée pour 2020.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont les données finales de l'étude AETHERA, notamment l'analyse finale de la survie globale et les données d'utilisation des ressources médicales, ainsi que les données issues de 3 études observationnelles (2 études sur le PMSI et une étude sur la base de données ProMiSe : étude AMAHRELIS).

Par ailleurs, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques présentées par les 3 études observationnelles visées au point 8.5 ci-dessus (biais de sélection, inclusion de population hors AMM), leurs résultats ne seront pas présentés.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'analyse finale de l'étude AETHERA montre qu'après un suivi médian de 7,7 ans (min-max : 0-10), parmi les 329 patients de l'étude AETHERA, 85 d'entre eux sont décédés (26%) : 45 (27%) dans le groupe brentuximab vedotin et 40 (24%) dans le groupe placebo. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe. **Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative de la survie globale entre les deux groupes HR=1,11 [IC95% : 0,72-1,70].**

A noter que 54 patients (33%) du groupe brentuximab vedotin et 90 patients (55%) du groupe placebo ont reçu un traitement anti-cancéreux ultérieur. Cependant, l'analyse exploratoire de la survie globale, réalisée selon la méthode IPCW (*inverse probability censoring weighted*) afin de prendre en compte le *crossover* (patients du bras placebo ayant reçu du brentuximab vedotin après progression), a mis en évidence des résultats similaires (non statistiquement significatifs) : HR=0,92 [IC95% : 0,43-1,97].

Il n'a pas été fourni de nouvelle donnée concernant la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (critère de jugement principal de l'étude AETHERA). La survie sans progression a, par la suite, été évaluée uniquement par l'investigateur, ce qui limite l'interprétation de ce critère (critère exploratoire), et ne permet pas de tirer de conclusions sur un suivi plus long.

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie, par rapport aux données déjà disponibles lors de l'avis du 03/05/2017. **Sur les précédents résultats de qualité de vie, la Commission rappelle qu'aucune conclusion formelle ne peut être tirée** (absence de contrôle de l'inflation du risque alpha, absence d'objectif pré spécifié au protocole, absence de discussion a priori sur les différences minimales cliniquement pertinente dans la population d'intérêt).

De plus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des nouvelles données concernant l'utilisation des ressources médicales (variables non définies de manière exhaustive a priori, méthode précise d'analyse non spécifiée dans le plan d'analyse statistique, possibilité de modélisation post-hoc envisagée, absence d'information concernant les données manquantes).

► Tolérance

Les données de tolérance actualisées sont similaires à celles présentées dans l'analyse initiale du 03/05/2017. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Les proportions d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (57% versus 32%) et d'EI graves (26% versus 13%) ont été supérieures dans le groupe brentuximab vedotin par rapport au groupe placebo.

Un EI évoluant vers le décès (grade 5) a été rapporté chez 7 patients (4%) du groupe brentuximab vedotin et 3 patients (2%) du groupe placebo.

A noter la survenue d'une tumeur maligne secondaire chez 11 patients (7%) du groupe brentuximab vedotin et chez 3 patients (2%) du groupe placebo.

Une neuropathie périphérique a été rapportée chez 112 patients (67%) du groupe brentuximab vedotin et chez 31 patients (19%) du groupe placebo.

■ Discussion

Au total, les résultats d'efficacité et de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sont essentiellement issus d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo. **La supériorité du brentuximab vedotin par rapport au placebo, en termes de survie sans progression, a été démontrée** lors de l'analyse initiale (données du 18/08/2014, correspondant à l'analyse principale de la survie sans progression) : médiane de 42,9 mois versus 24,1 mois, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 18,8 mois en faveur du brentuximab vedotin, HR=0,57 [IC95% : 0,4-0,8]. Les données actualisées de survie sans progression disponibles pour cette réévaluation ne peuvent être considérées du fait que l'évaluation ait été faite par l'investigateur en lieu et place du comité indépendant initialement, fragilisant l'interprétation et la validation de ce critère.

La Commission rappelle que le besoin majeur dans cette pathologie dont le pronostic est sombre, est de disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie. La Commission regrette que ces critères ne soient pas remplis au regard des éléments suivants.

D'une part, sur la base des nouvelles données, qui sont les données finales de l'étude AETHERA, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de survie globale entre le brentuximab vedotin et le placebo lors de l'analyse finale (données du 27/04/2020) : médianes non atteintes, HR=1,11 [IC95% : 0,72-1,70] après un suivi de 7,7 ans. Une analyse de sensibilité, prenant en compte la spécificité du crossover (patient du groupe placebo ayant reçu du brentuximab vedotin après progression) a suggéré des résultats similaires en termes de survie globale (significativité statistique non démontrée).

D'autre part, la Commission regrette l'absence de données robustes (antérieures et nouvelles) concernant l'évaluation de la qualité de vie. En effet, compte tenu des limites méthodologiques (absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, absence d'objectif pré spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt, discutées a priori), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie sans risquer une erreur d'interprétation, et cela, quels que soient les groupes d'âge considérés.

Enfin, s'agissant de la tolérance, les données finales (données du 27/04/2020) sont similaires à celles mises en évidence lors de l'analyse initiale, avec notamment la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux, sans nouveau signal de tolérance détecté. La Commission souligne de plus la survenue d'une neuropathie périphérique chez plus de deux patients sur trois, ce qui avait déjà été identifié lors de la première évaluation.

Si la Commission note la présence de nouvelles données, issues de l'étude de phase III, ayant pour objectif d'évaluer l'utilisation des ressources médicales, elle ne peut que regretter que celles-ci ne permettent de tirer aucune conclusion, sans risquer une erreur d'interprétation, et ne puissent donc renseigner de façon robuste sur le parcours de santé des patients. En effet, parmi les nombreuses limites méthodologiques figuraient l'absence d'information concernant les données manquantes, variables non définies de manière exhaustive a priori, analyse statistique non définie précisément a priori.

L'étude réalisée à partir de la base de données ProMISE souffre également de limites méthodologiques (notamment biais de sélection et d'indication), et ne sont donc pas non plus en mesure d'étayer un impact sur le parcours de soins.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des nombreuses limites soulevées, il est attendu un impact supplémentaire d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur la survie sans progression (morbidity) uniquement. Des données robustes n'ont pas permis de démontrer un

impact sur la survie globale (mortalité). Un impact favorable sur la qualité de vie, l'organisation des soins ou le parcours de santé du patient n'est quant à lui pas démontré faute de données robustes.

En conséquence, ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'apporte pas de réponse au besoin médical non-couvert identifié.

08.7 Programme d'études

Aucune étude n'a été renseignée par le laboratoire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur les protocoles de chimiothérapie de type ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone).

L'obtention d'une réponse complète au traitement de 1^{ère} ligne est généralement observée chez plus de 80% des patients. En cas de rechute après ce traitement de 1^{ère} ligne, le traitement privilégié en 2^{ème} ligne est la chimiothérapie haute dose (dite de rattrapage), suivie par une greffe autologue de cellules souches (ASCT). Les associations DHAP (dexaméthasone, cytarabine haute dose, cisplatine), IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosphamide, carboplatine et étoposide) peuvent également être proposées avant la greffe (ASCT).

La greffe autologue de cellules souches (ASCT) permet d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients⁸. Les récurrences ou progression post-ASCT surviennent généralement précocement : 70% surviennent dans l'année suivant la greffe, et 90% dans les 2 ans. Chez ces patients en récurrence/progression, la médiane de survie est d'environ 16 mois, et le taux de survie à 5 ans d'environ 20%⁸. Il n'existe actuellement, hormis ADCETRIS (brentuximab vedotin), aucun traitement spécifique ou recommandé pour prévenir les récurrences/progressions post-ASCT.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute post-ASCT, un traitement par ADCETRIS (brentuximab vedotin) est recommandé¹⁷. Chez les patients réfractaires ou en rechute suite au brentuximab vedotin, les traitements de recours par nivolumab¹⁸ ou pembrolizumab¹⁹ peuvent être envisagés (4^{ème} ligne).

Place d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans la stratégie thérapeutique :

ADCETRIS (brentuximab vedotin), dans l'indication revendiquée, reste un traitement de 1^{ère} ligne des patients 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.

Sa supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression. L'absence de démonstration d'un gain en survie globale ne permet pas de clairement définir l'avantage d'un traitement préventif de la rechute ou progression post

¹⁷ ADCETRIS – Avis du 06/03/2013. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf (consulté le 05/05/2021)

¹⁸ OPDIVO – Avis du 05/06/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17115_OPDIVO_LH_PIC_REEV_Avis3_CT17115.pdf (consulté le 05/05/2021)

¹⁹ KEYTRUDA – Avis du 04/04/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf (consulté le 05/05/2021)

ASCT par brentuximab vedotin par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le lymphome hodgkinien CD30 positif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ La spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) est un médicament à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▮ ADCETRIS (brentuximab vedotin) est un traitement de 1ère ligne des patients 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 1ère ligne, ou
 - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical non couvert pour les patients un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches, en l'absence de traitement ayant démontré une amélioration sur la survie globale et la qualité de vie de ces patients,

Mais au regard :

- de l'absence de réponse au besoin médical identifié du fait de :
 - l'absence d'une démonstration d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité par rapport au placebo. En effet, seule une différence par rapport au placebo a été démontrée en termes de survie sans progression, témoin de l'impact sur la morbidité, alors qu'une amélioration statistiquement significative sur la survie globale, témoin d'un impact sur la mortalité, était attendue. Les nouvelles données robustes de survie globale n'ont pas confirmé d'impact favorable sur la mortalité.
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie du fait de la seule disponibilité des données exploratoires initiales,
- de l'absence de démonstration d'une amélioration ou d'une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie, les données disponibles sur l'utilisation des ressources médicales ou le parcours de soins du patient souffrant de nombreux biais méthodologiques et ne permettant aucune conclusion formelle,

ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS (brentuximab vedotin) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales ayant démontré la supériorité d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) par rapport au placebo, dans une étude randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant, avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 18,8 mois, $HR=0,57$ IC95% = [0,4 ; 0,8] ;
- des nouvelles données actualisées sur la survie sans progression au-delà de ce suivi, d'interprétation limitée car évaluée par l'investigateur, alors que le critère de jugement principal était évalué par un comité indépendant : il s'agit donc d'une analyse exploratoire, sans prise en compte de la multiplicité des analyses ;
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, l'analyse ayant été non conclusive sur ce critère après un suivi médian de 7,7 ans ;

et malgré :

- le besoin identifié de disposer de traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients ;
- un surcroît de toxicité avec notamment la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (57%), et la survenue d'une neuropathie périphérique chez 67% des patients ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) apporte une 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 greffe autologue de cellules souches (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.

010.3 Population cible

La population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) correspond aux patients adultes atteints d'un lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif et ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

Selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, en 2019, 3 055 patients ont reçu une greffe autologue de cellules souches²⁰. En 2014, l'Agence de la biomédecine estimait que 8,4% des greffes autologues étaient réalisées pour un lymphome de Hodgkin²¹. En l'absence de mise à jour de cette estimation, et en considérant que cette proportion est stable depuis, le nombre annuel de patients ayant reçu une greffe autologue pour lymphome hodgkinien est estimé à 257 patients.

Le lymphome hodgkinien CD30 positif représente 95% des cas de lymphome hodgkinien, soit 245 patients.

La proportion de patients susceptibles d'avoir une rechute après ASCT est estimé à 50%, soit 123 patients par an.

Au total, la population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans cette extension d'indication est estimée à environ 123 patients par an.

²⁰ Agence de la biomédecine – Rapport médical et scientifique 2019. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 12/05/2021)

²¹ Agence de la biomédecine – Rapport médical et scientifique 2014. Disponible en ligne : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/cellules/04-national/synthese.htm> (consulté le 12/05/2021)

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21/05/2021 Date d'examen : 07/07/2021 Date d'adoption : 21/07/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 583 971 8 9)
Demandeur	TAKEDA
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/10/2012 Date des rectificatifs et teneur : 24/06/2016 (extension d'indication faisant l'objet du présent avis), AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament orphelin (date d'octroi du statut par l'EMA : 15/01/2009)
Code ATC	L01XC12

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Saisine du Ministère de la santé



Direction générale
de l'offre de soins

Paris, le 14 AVR. 2021

Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins

Bureau PF2 – Produits de santé, pertinence et qualité des soins

Dossier suivi par :
Agnès LAFOREST-BRUNEAUX
Adjointe à la cheffe de bureau
Agnès.laforest-bruneaux@sante.gouv.fr
Pauline AUBRY
Conseillère juridique
pauline.aubry@sante.gouv.fr
I-21-D01556

Monsieur le Président,

La Commission de la Transparence a rendu le 3 mai 2017 un avis sur la spécialité pharmaceutique ADCETRIS, commercialisée par la société TAKEDA, dans l'extension d'indication suivante : « 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) ».

En application de l'article R. 163-21 du code de la sécurité sociale, je souhaiterais que votre commission réévalue la spécialité pharmaceutique ADCETRIS dans l'extension d'indication précitée.

Il conviendrait que vous me communiquiez votre avis avant le 31 juillet 2021.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de ma considération distinguée.

La Directrice Générale de l'offre de soins

Katia JULIENNE

Haute Autorité de santé
Monsieur Pierre COCHAT
Président de la commission de la transparence
5 avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex