

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brentuximab vedotin

ADCETRIS 50 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mars 2023

- Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules systémique (LAGCs)
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des LAGCs repose sur une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) +/- associée à l'étoposide, pouvant être suivi d'une autogreffe de cellules souches dans certains cas.

Place du médicament :

ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole CHOP en termes de survie sans progression et de survie globale. Par conséquent, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association à CHP reste l'option de traitement recommandée en 1^{ère} ligne du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), chez les patients adultes non précédemment traités, à l'exception des patients ALK+ avec un score IPI<2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de données

cliniques du brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne. Sa place dans la stratégie thérapeutique reste inchangée par rapport à l'évaluation initiale.

Motif de l'examen	Réévaluation de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) 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) (cf. ci-dessous) sur auto-saisine de la Commission de la Transparence (CT).
Indication concernée	Indication de l'AMM : 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). Périmètre de l'indication concernée par la demande de réévaluation¹ : « Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non précédemment traité, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI ≥ 2. ». Pour l'indication concernant l'autre sous-population (ALK + ayant un score IPI < 2), se référer à l'avis de la Commission du 09/09/2020.
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au protocole CHP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone) est important dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI ≥ 2.
ASMR	La Commission considère que l'ASMR n'est pas modifiée et que ADCETRIS (brentuximab vedotin) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI ≥ 2.
ISP	ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole CHOP en termes de survie sans progression et de survie globale. Par conséquent, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association à CHP reste l'option de traitement recommandée en 1 ^{ère} ligne du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), chez les patients adultes non précédemment traités, à l'exception des patients ALK+ avec un score IPI < 2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (avis du 09/09/2020). Pour rappel, selon ce précédent avis du 09/09/2020, le SMR a été jugé Important et l'ASMR III dans la population ALK- et ALK + avec un score IPI ≥ 2. En revanche pour la population ALK+ avec un score IPI < 2 le SMR octroyé est insuffisant.

	données cliniques du brentuximab vedotin en 1ère ligne. Sa place dans la stratégie thérapeutique reste inchangée par rapport à l'évaluation initiale.
Population cible	La population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des LAGCs reste estimée au maximum à 170 nouveaux patients par an en France

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	10
8. Analyse des données disponibles	11
8.1 Efficacité	11
8.2 Qualité de vie	15
8.3 Tolérance	16
8.4 Données d'utilisation	19
8.5 Résumé & discussion	22
8.6 Programme d'études	24
9. Place dans la stratégie thérapeutique	24
10. Conclusions de la Commission	25
10.1 Service Médical Rendu	25
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	26
10.3 Population cible	26
11. Autres Recommandations de la Commission	26
12. Informations administratives et réglementaires	27
13. Annexe	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) 50mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, à la demande de la Commission de la Transparence (CT) dans le périmètre précédemment retenu par la Commission : « chez les patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) **uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2** ».

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

Dans son avis du 9 septembre 2020, la Commission de la Transparence avait octroyé à ADCETRIS (brentuximab vedotin), sur la base des résultats de l'analyse principale à 3 ans de l'étude ECHELON 2, un service médical rendu (SMR) important et une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) par rapport au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans le traitement du LAGCs chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.

Faute de données disponibles, la Commission de la Transparence avait rendu un avis défavorable au remboursement chez les patients ALK+ ayant un score IPI $<$ 2.

Dans cet avis, la Commission de la Transparence a également demandé à être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ECHELON-2 dès qu'ils seront disponibles, afin de confirmer le bénéfice en survie globale observé.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) a reçu la désignation de « médicament orphelin » (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares).

2. Indications

Cf. RCP :

« *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) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

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) (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

- après ASCT, ou

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

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) (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

3. Posologie

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

« La dose recommandée en association avec la chimiothérapie (cyclophosphamide [C], doxorubicine [H] et prednisone [P] [CHP]) est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 à 8 cycles (voir rubrique 5.1).

Une prophylaxie primaire avec un facteur de croissance (G-CSF) est recommandée dès la première dose chez tous les patients adultes atteints de LAGCs non précédemment traités et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4 du RCP).

Veuillez-vous reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS pour le traitement des patients atteints de LAGCs n'ayant jamais reçu de traitement. »

4. Besoin médical

Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) est une maladie rare (prévalence en Europe de l'ordre de 2/100 000) qui représente approximativement 3 % des lymphomes non-hodgkiniens de l'adulte^{2,3}.

Il appartient au groupe des lymphomes non-hodgkiniens à cellules T périphériques (LTP), entité hétérogène composée de plusieurs sous-types, notamment :

- les LTP sans autre spécificité (PTCL-NOS) 34 %,
- les lymphomes T angioimmunoblastiques (AITL) 29 %,
- les lymphomes T associés à une entéropathie (EATL) 10 %,
- et les LAGC systémiques (10 à 15 %).

L'antigène CD30 est quasi systématiquement exprimé à la surface des cellules du LAGCs.

² Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022-Numéro 2

³ EPAR ADCETRIS du 26 mars 2020

Le LAGCs se manifeste par le développement d'adénopathies non douloureuses, au niveau du cou et des aisselles principalement. Les symptômes généraux incluent une anorexie et une fatigue, ainsi qu'une fièvre, une perte de poids et des sueurs nocturnes (symptômes B). L'atteinte médiastinale se manifeste par une toux, une dyspnée et/ou un œdème. Le LAGCs peut aussi s'étendre à des sites extra nodaux tels que les os, la moelle osseuse, le tissu sous-cutané, les poumons, la rate et le foie.

Le pronostic des lymphomes T périphériques dépend notamment du sous-type histologique, les LAGC étant généralement de meilleur pronostic que les autres LTP, et du score IPI (index pronostique international). Il existe 2 sous-entités distinctes de LAGC^{2,3,4} :

- la forme systémique (LAGCs) subdivisée selon l'expression ou non du gène ALK :
 - ALK positif (entre 30 % et 60 % des cas selon les sources) affectant principalement des sujets jeunes et de meilleur pronostic (survie globale à 5 ans de 90 % pour les patients ALK-positif avec un IPI compris entre 0 et 1, et inférieure à 50 % pour les patients ALK-positif avec un IPI > 2) ;
 - ALK négatif, affectant des sujets plus âgés et de pronostic plus défavorable (survie globale à 5 ans de 70 % pour les patients ALK-négatif avec un IPI compris entre 0 et 1 et entre 10 et 30 % pour les ALK-négatif avec un IPI > 2).
- la forme cutanée (exclue de l'AMM du brentuximab vedotin).

La stratégie thérapeutique des LTP nouvellement diagnostiqués dépend du sous-type histologique, du score IPI, de l'âge du patient et de ses comorbidités.

Le traitement de 1^{ère} ligne des LAGCs repose sur une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), pouvant être associée à l'étoposide.^{5,6} L'addition de l'étoposide à la polychimiothérapie CHOP est une option envisagée uniquement chez les patients de moins de 60 ans, et selon les comorbidités en raison de la toxicité connue de l'étoposide au regard d'une faible amélioration en termes de survie sans progression et d'une absence de bénéfice en termes de survie globale.⁷ Une radiothérapie post chimiothérapie peut être envisagée en fonction des sous types, notamment au stade localisé. En cas de pronostic défavorable chez les patients éligibles, une chimiothérapie de consolidation de type CHOP ou CHOEP à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée et permet d'améliorer la survie des patients. A noter que la greffe n'est pas recommandée chez les patients ALK+ de bon pronostic (score IPI faible).⁶

Depuis 2020, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone est l'option de traitement recommandée en 1^{ère} ligne chez les patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients non précédemment traités, à l'exception des patients ALK + avec un score IPI < 2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de données cliniques du brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne.

Malgré un taux de réponse élevé sous chimiothérapie en 1^{ère} ligne, les durées de réponse sont courtes et les rechutes sont fréquentes. Quel que soit le statut antérieur vis-à-vis de la greffe, ADCETRIS (brentuximab vedotin) représente un traitement de recours des LAGCs en rechute ou réfractaires (données

⁴ Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D. & International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 26, 4124–4130 (2008).

⁵ d'Amore, F. et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 26 Suppl 5, v108-115 (2015).

⁶ NCCN Guidelines. T-cell lymphomas. Version 2.2022

⁷ Schmitz, N. et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 116, 3418–3425 (2010).

préliminaires de phase II suggérant un taux de réponse complète de 57 % et un taux de réponse objective de 86 % chez des patients lourdement prétraités en impasse thérapeutique et une durée médiane de réponse de 13 mois, cf. avis de la commission de la Transparence du 6 mars 2013⁸) pouvant conduire à l'allogreffe.⁶

Le besoin médical en première ligne est actuellement partiellement couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie et bien tolérés dans le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques nouvellement diagnostiqués.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) nouvellement diagnostiqué.

5.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'AMM spécifique dans le traitement de première ligne des LAGCs.

Depuis des décennies, les recommandations^{5,6} préconisent en première ligne une chimiothérapie par le protocole CHOP (cyclophosphamide associé à la doxorubicine, la vincristine et la prednisone) +/- associé à l'étoposide (CHOEP). Ces traitements disposent d'une AMM dans les lymphomes non hodgkiniens.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients éligibles, une autogreffe de cellules souches peut être envisagée à la suite d'un protocole CHOP ou CHOEP dans certains cas.

La radiothérapie post chimiothérapie est également une option thérapeutique, notamment au stade localisé.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (A-CHP) chez les patients atteints d'un LAGCs non précédemment traités sont les protocoles de polychimiothérapies CHOP et CHOEP, suivis ou non d'une autogreffe de cellules souches.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ADCETRIS en date du 6 mars 2013 : [Haute Autorité de Santé - ADCETRIS \(brentuximab vedotin\), anticorps monoclonal \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/adcetris-brentuximab-vedotin-anticorps-monoclonal)

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dispose d'une AMM dans tous les sous-types de LTP CD30+ (AMM plus large que l'AMM européenne).

→ Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	Indication de l'AMM
Italie	Oui	Indication de l'AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 09 septembre 2020 (Inscription Collectivités)
Indication	« 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). »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non précédemment traité, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI$\geq$2. Le service médical rendu par ADCETRIS est insuffisant dans le traitement du LAGCs non précédemment traité en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), chez les patients ALK+ ayant un score IPI<2, faute de données disponibles.
ASMR (libellé)	Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone par rapport au protocole CHOP, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de survie globale, chez les patients ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités (sous-groupe correspondant à l'AMM), uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI$\geq$2, avec toutefois une incertitude sur le gain absolu en termes de survie globale en l'absence de sa quantification, mais : – de l'absence de gain démontré sur la qualité de vie et – du profil de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin), marqué principalement par des toxicités neurologiques et digestives. la Commission de la Transparence considère que ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) par rapport au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans le traitement des patients

	adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.
Place dans la stratégie thérapeutique	ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole CHOP en termes de survie sans progression et de survie globale, avec une incertitude sur le gain absolu en survie globale en l'absence de sa quantification. Par conséquent, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association à CHP est l'option de traitement recommandée en 1 ^{ère} ligne du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), chez les patients adultes non précédemment traités, à l'exception des patients ALK+ avec un score IPI $<$ 2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de données cliniques du brentuximab vedotin en 1 ^{ère} ligne.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite réévaluer ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités à la lumière des résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ECHELON-2, dès qu'ils seront disponibles, afin de confirmer le bénéfice en survie observé. La Commission procédera à cette réévaluation dans un délai maximal de 2 ans.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités avait principalement reposé sur une étude clinique de phase III (ECHELON-2), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) par rapport à l'association cyclophosphamide / doxorubicine / vincristine / prednisone (protocole CHOP) chez des patients ayant un lymphome T périphérique (LTP) CD30+, non prétraités. Les résultats de cette étude, déjà examinés lors de l'évaluation initiale dans (avis du 09/09/2020) sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont celles de la clôture de l'étude ECHELON-2 sur la survie globale, avec un suivi à plus long terme, et des nouvelles données d'utilisation avec :

- Etude REALYSA-ALCL : étude en vie réelle observationnelle, rétrospective, du groupe coopérateur LYSA (Lymphoma Study Association) sur la prise en charge des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques ALK+ et ALK- en 1^{ère} ligne.
- Etude réalisée à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) : étude de l'utilisation d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans la prise en charge en 1^{ère} ligne des patients atteints de lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 9 septembre 2020)

La demande d'extension d'indication de ADCETRIS (brentuximab vedotin) 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) a reposé sur une étude clinique :

L'étude ECHELON-2 de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, comparative versus placebo chez 452 patients ayant un lymphome T périphérique (LTP) CD30+, non prétraités : 226 dans le groupe brentuximab vedotin en association au

cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (A-CHP) et 226 dans le groupe cyclophosphamide / vincristine / doxorubicine / prednisone (CHOP).

La population du sous-type LAGCs comptait 316 patients et représentait 70 % des patients inclus dans l'étude. Cette population correspondait à celle de l'AMM (sous-groupe de patients).

Les patients ALK+ avec score IPI <2 (considérés de bon pronostic et répondant bien au protocole CHOP) étaient exclus de l'étude ECHELON-2.

A la date de l'analyse principale (gel de base du 15/08/2018) :

- **la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant dans la population ITT (critère de jugement principal)** définie comme le temps jusqu'à progression de la maladie, décès du patient ou administration d'une chimiothérapie ultérieure anticancéreuse visant à traiter la maladie progressive ou résiduelle : la durée médiane de suivi a été de 35,9 mois dans le groupe A-CHP et de 41,8 mois dans le groupe CHOP. La médiane de SSP a été de 48,2 mois (IC_{95%} [35,1 ; non estimable]) dans le groupe A-CHP versus 20,8 mois (IC_{95%} [12,7 ; 47,6]) dans le groupe CHOP, soit une différence de 27,4 mois (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,93], p=0,011, différence statistiquement significative).

Les critères de jugement secondaires étaient analysés selon une séquence hiérarchisée et rapportaient notamment :

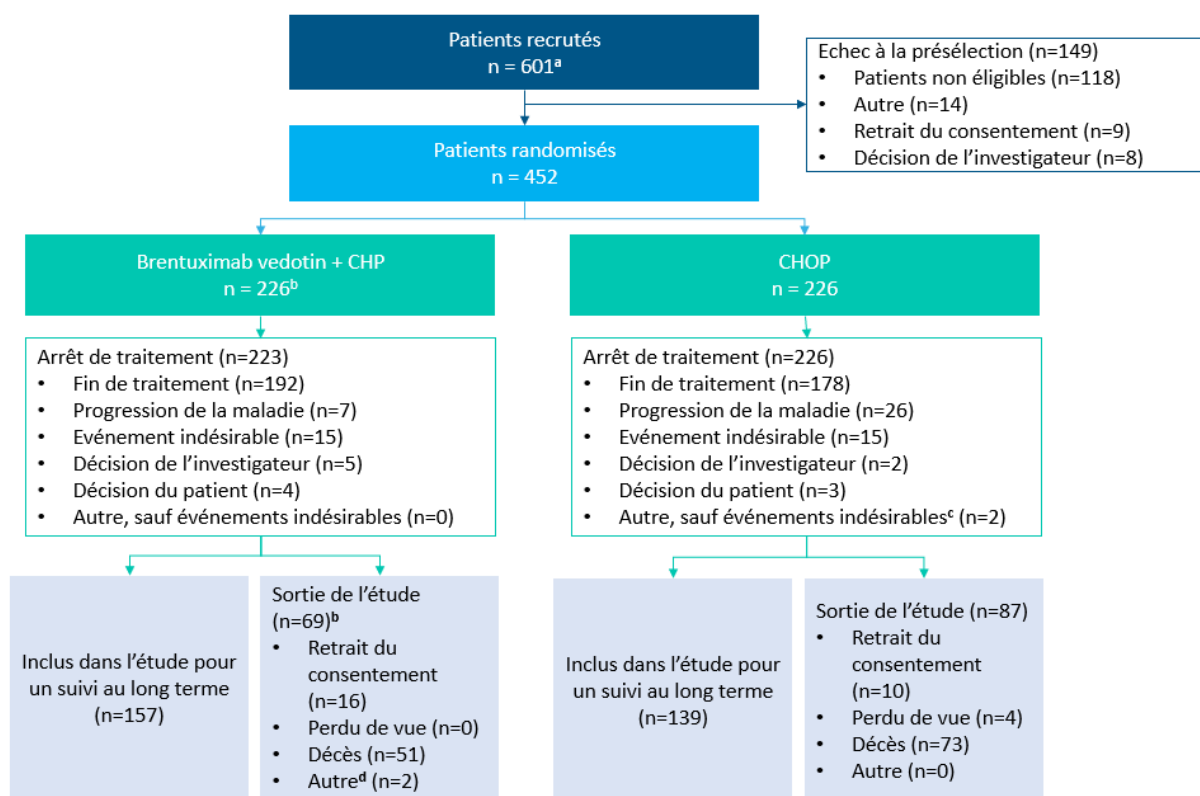
- **la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), dans le sous-type des LAGCs correspondant à l'AMM** : la médiane de SSP pour le sous-groupe de patients atteints de LAGCs a été de 55,7 mois (IC_{95%} [48,2 ; non estimable]) dans le groupe A-CHP versus 54,2 mois (IC_{95%} [13,4 ; non estimable]) dans le groupe CHOP, **soit une différence de 1,5 mois** (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,84]), p=0,0031, différence statistiquement significative). Ce résultat est difficilement interprétable compte tenu du faible effectif de patients encore à risque d'événements (5 patients dans chaque groupe),
- **la survie globale dans la population ITT**. Après un suivi médian de 42,1 mois, 51/226 patients (23 %) étaient décédés dans le groupe A-CHP versus 73/226 (32 %) dans le groupe CHOP. **La médiane de SG n'était atteinte dans aucun des groupes** (HR=0,66 [IC_{95%} [0,46 ; 0,95]], p=0,0244, différence statistiquement significative).

Dans le sous-groupe de patients atteints de LAGCs correspondant à l'AMM (analyse exploratoire), le HR de décès a été de 0,54 (IC_{95%} [0,34 ; 0,87]).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Etude ECHELON-2

Des nouvelles données d'analyse de suivi exploratoire à 5 ans à la clôture de l'étude (gel de base du 05/11/2020) disponibles approximativement 2 ans après l'analyse principale (gel de base du 15/08/2018), ont été fournies à l'appui de cette demande de réévaluation. Pour rappel le 1^{er} patient a été inclus dans cette étude à la date du 24/01/2013.



- a. Pour 7 patients, le consentement était obtenu afin de permettre aux sites hospitaliers de réaliser les activités de screening non considérées comme standard. Les 594 autres patients ont signé le consentement complet de l'étude ;
- b. Inclus 3 patients ayant été randomisés dans le bras (A+CHP) mais n'ayant pas reçu le traitement de l'étude ;
- c. Les autres raisons étaient l'hospitalisation jusqu'au décès pour un patient et le décès pour un autre patient ;
- d. Les autres raisons d'arrêt de l'étude étaient le changement de diagnostic pour un patient, et l'inéligibilité après randomisation découverte pour un patient, n'ayant pas reçu le traitement de l'étude.

Figure 1 : Flow Chart de l'étude ECHELON-2

A la date de l'analyse de suivi (gel de base du 05/11/2020) :

A noter que pour ces nouvelles données d'analyse de suivi exploratoire à 5 ans et depuis l'analyse principale (gel de base du 15/08/2018), les résultats d'imagerie médicale (scanner) n'ont pas été transmis au comité indépendant, ainsi les résultats fournis par le laboratoire concernent uniquement l'évaluation de la SSP selon l'investigateur (évaluation différente du critère de jugement principal de l'étude et sujette à un biais d'évaluation).

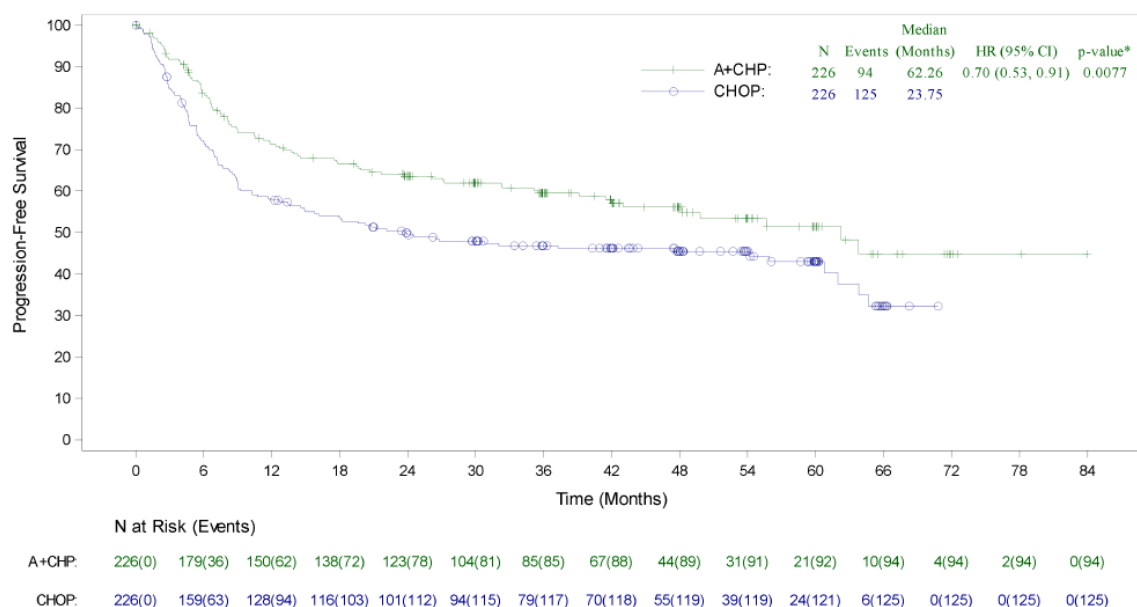
➔ Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant dans la population en ITT

Les résultats sur ce critère ne sont pas disponibles.

➔ Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans la population en ITT

A la date de l'analyse de suivi exploratoire (gel de base du 05/11/2020), les résultats suggèrent **une médiane de SSP évaluée par l'investigateur** de 62,3 mois dans le groupe A-CHP (IC_{95%} [41,99 ; non estimable]) versus 23,8 mois (IC_{95%} [13,57 ; 60,75]) dans le groupe placebo CHOP, soit une différence de 38,5 mois en faveur du groupe A-CHP (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,91]).

L'évolution de la survie sans progression au cours du temps pour chaque groupe est présentée en Figure 2.



*Seuil p indiqué à titre exploratoire

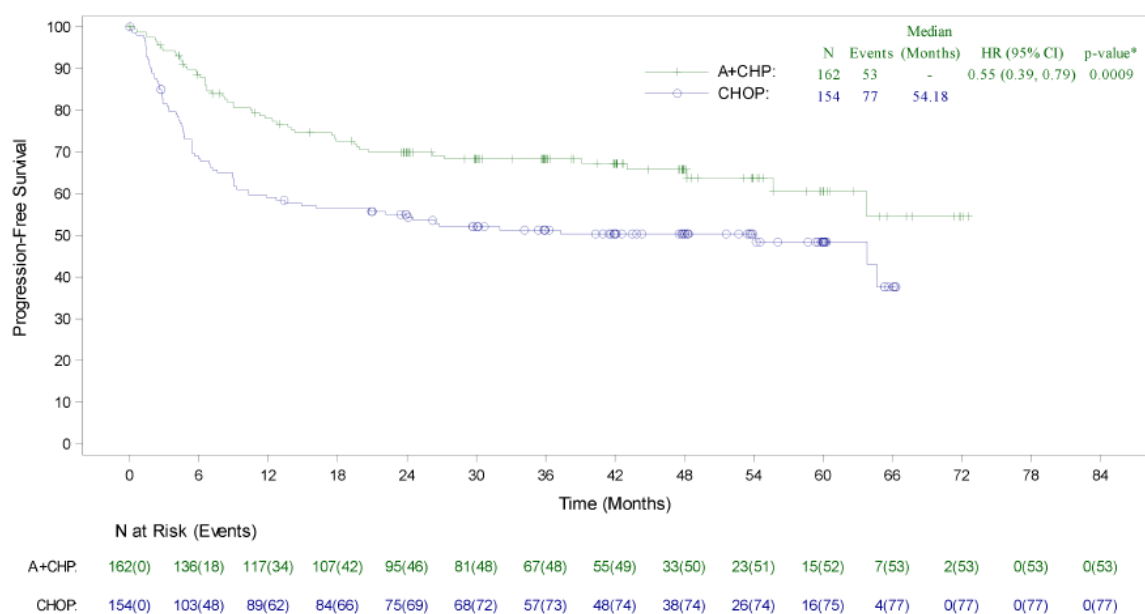
Figure 2 : Etude ECHELON-2 : courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (analyse à 5 ans, population en ITT)

➔ **SSP évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) dans la population LAGCs (sous type correspondant à la population de l'AMM) (critère secondaire hiérarchisé)**

Les résultats sur ce critère ne sont pas disponibles.

➔ **SSP évaluée par l'investigateur dans la population LAGCs (sous type correspondant à la population de l'AMM)**

Les résultats suggèrent une médiane de SSP évaluée par les investigateurs pour le sous-groupe de patients atteints de LAGCs non atteinte (IC_{95%} [55,66 ; non estimable]) dans le groupe A-CHP et de 54,2 mois (IC_{95%} [13,44 ; non estimable]) dans le groupe CHOP (HR=0,55 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,79]), cf. Figure 3.

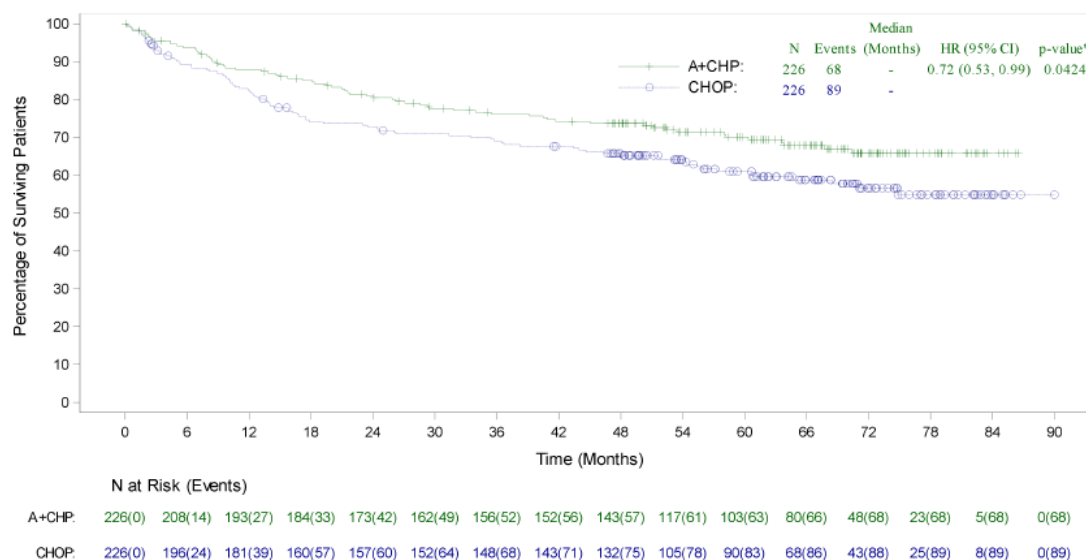


*Seuil p indiqué à titre exploratoire

Figure 3 : Etude ECHELON-2 : courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (analyse de suivi à 5 ans, population de l'AMM - sous-type des LAGCs)

→ Survie globale dans la population en ITT (critère secondaire hiérarchisé)

A la date de l'analyse à 5 ans (gel de base du 05/11/2020), après un suivi médian de 66,7 mois, 68/226 (30 %) patients étaient décédés dans le groupe A-CHP versus 89/226 (39 %) patients dans le groupe CHOP. **La médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte dans aucun des deux groupes (HR=0,72 [IC_{95%} 0,53 ; 0,99]), cf. Figure 4.**



*Seuil p indiqué à titre exploratoire

Figure 4 : Etude ECHELON-2 : courbes de Kaplan-Meier de la survie globale

Des résultats d'analyses en sous-groupes suggèrent un HR=0,66 (IC_{95%} [0,43 ; 1,01]) dans le sous-type LAGCs (population de l'AMM).

Traitements reçus après progression

A la date de l'analyse à 5 ans (gel de base du 05/11/2020), 45 % du groupe CHOP (versus 31 % du groupe A-CHP) ont reçu une nouvelle thérapie anticancéreuse après progression. Il s'agissait du bren-tuximab vedotin pour 24 % des patients du groupe CHOP (versus 13 % du groupe A-CHP).

8.2 Qualité de vie

Il n'y a pas de nouvelles données de qualité de vie rapportées lors de cette nouvelle analyse de suivi exploratoire à 5 ans.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 9 septembre 2020)

8.3.1.1 Étude ECHELON-2

Dans son avis du 9 septembre 2020, sur la base des résultats de l'étude de phase III ECHELON-2 au gel de la base du 15/08/2018, la Commission a jugé le profil de tolérance d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) comme marqué par une toxicité neurologique et hématologique comparable entre les groupes, et une toxicité digestive plus importante dans le groupe A-CHP.

Événements indésirables (EI)

Les EI les plus fréquemment observés (fréquence ≥ 20 % dans l'un des 2 groupes) ont été dans le groupe A-CHP versus CHOP des : nausées (46 % versus 38 %), neuropathie sensitive périphérique (45 % versus 41 %), diarrhée (38 % versus 20 %), neutropénie (38 % dans les 2 groupes), constipation (29 % versus 30 %), alopecie (26 % versus 25 %), pyrexie (26 % versus 19 %), vomissements (26 % versus 17 %), fatigue (24 % versus 20 %) et anémie (21 % versus 16 %).

L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été comparable entre les groupes (66 % dans le groupe ACHP et 65 % dans le groupe CHOP). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient : neutropénie (35 % versus 34 %), neutropénie fébrile (18 % versus 15 %), anémie (13 % versus 10 %), leucopénie (7 % versus 6 %), diarrhée (6 % versus 1 %), thrombocytopénie (6 % versus 4 %) et pneumonie (5 % versus 2 %).

La fréquence des EI graves (EIG) a également été similaire dans les groupes (39 % dans le groupe A-CHP et 38 % dans le groupe CHOP). Il s'agissait principalement (≥ 2 %) de neutropénie fébrile (14 % versus 12 %), pneumonie (5 % versus 1 %), pyrexie (4 % versus 3 %), neutropénie (4 % versus 3 %), pneumonie interstitielle (2 % versus 0 %), septicémie (2 % dans chaque groupe) et diarrhée (2 % versus 1 %).

La fréquence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été similaire entre les 2 groupes : 6 % dans le groupe A-CHP et 7 % dans le groupe CHOP. Il s'agissait notamment de neuropathie sensitive périphérique, de pneumopathie interstitielle et de neuropathie motrice périphérique.

Au total, 123 patients sont décédés au cours de l'étude : 50 dans le groupe A-CHP et 73 dans le groupe CHOP. La proportion de décès dans les 30 jours suivant la dernière administration a été de 4 % (8 patients) dans le groupe A-CHP et 6 % (13 patients) dans le groupe CHOP. Les événements indésirables ayant conduit au décès ont concerné 4 % des patients du groupe ACHP (8 décès) et 7 % (16 décès) dans le groupe CHOP.

Les causes de décès dans le groupe ACHP ont été une atteinte rénale aiguë, un arrêt cardiaque, une pneumonie, une pneumopathie d'inhalation, un œdème pulmonaire, une septicémie, une fibrillation ventriculaire et un lymphome T périphérique non spécifié. Parmi les causes de décès dans le groupe CHOP, 8 patients sont décédés d'un lymphome anaplasique à grande cellules T, 2 patients d'une septicémie et 2 patients d'un syndrome de dysfonctionnement organique multiple.

Événements indésirables particuliers

- Neuropathie périphérique (NP) : Une neuropathie périphérique est apparue au cours de l'étude chez 117 patients (52 %) du groupe A-CHP et 124 patients (55 %) du groupe CHOP. La majorité était de grade 1 (72 % dans les 2 groupes), 4 % (dans chaque groupe) étaient de grade 3 et un événement de grade 4 a été observé dans le groupe A-CHP.

- Neutropénie fébrile : Une neutropénie fébrile a été observée chez 18 % des patients du groupe A-CHP et 15 % des patients du groupe CHOP. La majorité était de grade 3 (respectivement 88 % et 79 % dans les groupes A-CHP et CHOP).

Le RCP recommande l'administration prophylactique de facteur de croissance pour tous les patients recevant l'association avec le brentuximab vedotin (A-CHP), dès le 1^{er} cycle.

8.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

8.3.2.1 Étude ECHELON-2

Événements indésirables

A la date de l'analyse de suivi exploratoire à 5 ans (gel de base du 05/11/2020), le profil de tolérance est conforme à celui observé lors de l'analyse principale (15/08/2018). La fréquence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 , EI graves (EIG), ou EI ayant entraînés un arrêt de traitement sont similaires à ceux rapportés lors de la précédente analyse (gel de base du 15/08/2018).

Événements indésirables particuliers : la Neutropénie périphérique (NP)

A la date de l'analyse de suivi exploratoire à 5 ans (gel de base du 05/11/2020), parmi les 117 patients présentant une neuropathie périphérique (NP) de tout grade apparue en cours de traitement dans le groupe A-CHP, 72 % des patients (n=84) ont eu une résolution ou une amélioration de leur NP et 28 % (n=33) n'avaient aucune amélioration ou résolution de la NP. Parmi les 124 patients présentant une NP apparue en cours de traitement dans le groupe CHOP, 78 % (n=97) des patients ont eu une résolution ou une amélioration de leur NP et 22 % (n=27) n'avaient aucune amélioration ou résolution des NP.

Pour les neuropathies périphériques toujours en cours au dernier suivi, il s'agissait de NP de grade 1 pour 28 % (n=33) dans le groupe A-CHP et 24 % (n=30) dans le groupe CHOP, de grade 2 pour 11 % (n=13) dans le groupe A-CHP et 9 % (n=11) dans le groupe CHOP, de grade 3 pour 1 cas dans chaque groupe.

Décès

A la date de l'analyse de survie à 5 ans (gel de base du 05/11/2020), 156 décès ont été signalés : 67 dans le groupe A+CHP et 89 dans le groupe CHOP. Parmi les 67 décès survenus dans le groupe A+CHP, 47 étaient liés à la maladie, 14 n'étaient pas liés à la maladie, et la relation avec la maladie était inconnue pour 6 patients. Sur les 89 décès survenus dans le groupe CHOP, 63 étaient liés à la maladie, 14 n'étaient pas liés à la maladie et le lien avec la maladie était inconnu pour 12 patients.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ADCETRIS (brentuximab vedotin) version 15.4 du 24 juillet 2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Neuropathie périphérique (sensitive et motrice) – Myélosuppression (incluant les neutropénies, les neutropénies fébriles, les thrombocytopénies et les anémies) – Infections (incluant les bactériémies, les septicémies, les chocs septiques et les infections opportunistes) – Réactions liées à l'injection – Hyperglycémie – Anticorps anti-traitement
--------------------------------------	---

Risques importants potentiels	– Hépatotoxicité sévère – Toxicité pulmonaire – Déplétion du thymus (pédiatrique)
Informations manquantes	– Tolérance à long terme

Les risques importants identifiés sont identiques à ceux du PGR présenté lors de l'évaluation initiale.

8.3.4 Données issues des PSUR

Un PSUR (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité) couvrant la période du 19 février 2020 au 18 février 2021 a été transmis par le laboratoire. Au cours de cette période, cinq signaux (troubles de l'oreille, polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes aiguës et chroniques compatibles avec le syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PDIC), cytomégalovirus (CMV), hypertension et insuffisances rénales aiguës) ont été rapportés comme évalués et clôturés.

8.3.5 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne a notamment considéré qu'un lien de causalité entre le brentuximab vedotin et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) était possible, que par ailleurs une mise en garde sur le risque de réactions d'extravasation pour les professionnels de la santé était jugée nécessaire. Les principales modifications apportées au RCP sont présentées ci-après dans la rubrique 4.4 du RCP et le résumé du profil de tolérance en 4.8 du RCP a été également modifié.

Le PRAC a néanmoins considéré que la balance bénéfice/risque du produit restée inchangée.

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Réactions cutanées graves (SCARs)

Des cas de SCARs, notamment de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de syndrome de Lyell et de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés avec ADCETRIS. Des cas d'évolution fatale de SSJ et du syndrome de Lyell ont été rapportés. Si un SSJ, un syndrome de Lyell, ou un DRESS se développent, arrêtez le traitement par ADCETRIS et instaurez un traitement médical approprié.

[...]

Extravasation au niveau du site de perfusion

Des cas d'extravasation sont survenus durant la perfusion intraveineuse. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion afin de détecter une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament. [...] »

8.4 Données d'utilisation

8.4.1 ATU de cohorte d'extension

Une ATU de cohorte d'extension d'indication a été octroyée à ADCETRIS (brentuximab vedotin) le 31 mars 2020 dans les lymphomes T périphériques CD30+ non précédemment traités en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, indication plus large que l'AMM européenne.

L'ATU de cohorte d'extension d'indication a débuté le 17 septembre 2020 et s'est poursuivie jusqu'au 5 octobre 2020. Sur la période considérée, 11 patients ont été inclus.

Compte tenu de la période relativement courte de l'ATU de cohorte, aucune fiche de suivi ni aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été reçue pour les patients inclus.⁹

8.4.2 Etude observationnelle rétrospective REALYSA-ALCL

→ Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, rétrospective, mise en place par le LYSARC à partir de la base de données nationale REALYSA, visant à décrire les patients atteints de lymphome dans des conditions de vie réelle.

L'étude REALYSA-ALCL a inclus des patients issus de la base de données REALYSA, avec un diagnostic de lymphome ALCL/LAGC (lymphome anaplasique à grandes cellules) et un des sous-types prédéfinis : LAGC ALK+, LAGC ALK- et LAGC associés à un implant mammaire, ayant reçu un traitement de 1^{ère} ligne. Les patients ayant reçu un traitement anti-lymphome au préalable (sauf pré-phase de type : corticoïdes, vincristine, cyclophosphamide, étoposide, seuls ou en association) ont été exclus.

Au sein de l'étude observationnelle REALYSA-ALCL, les patients ont été répartis en deux groupes distincts :

- La population constituée par l'ensemble des patients avec un diagnostic de LAGC à l'exception des LAGC associés à un implant mammaire (n=48).
- **La population correspondant à la population AMM (n = 21) :** ensemble des patients inclus dans la population 1 ayant été traités par brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne et atteints de LAGC ALK-négatif ou LAGC ALK-positif avec un score IPI supérieur ou égal à 2 (périmètre de l'indication prise en charge).

L'objectif principal de cette étude portait uniquement sur la population constituée par l'ensemble des patients avec un diagnostic de LAGC (à l'exception des LAGC associés à un implant mammaire) et des objectifs secondaires (taux de réponse, survie sans progression, survie globale ...) ont été décrits sur la population d'intérêt (population AMM).

Parmi les 21 patients de la population d'intérêt (population AMM), les patients sont majoritairement des hommes (71,4 %), avec un âge médian de 59,7 ans, un statut ECOG favorable [0-1] pour 76,2 % des patients, un stade avancé (stade III/IV) pour 85,7 % des patients, sans symptômes B pour la plupart (61,9 %), avec au moins un envahissement extra-ganglionnaire (66,7 %) et des LDH élevés pour la moitié des patients (52,6 %). Lors du diagnostic, le score IPI était entre 2 et 5 pour les 76,2 % des patients. Au sujet des caractéristiques patients selon le statut ALK, on note qu'un seul patient a un statut ALK-positif (4,8 %) et 20 patients sont ALK-négatif (95,2 %).

⁹ Résumé du rapport de synthèse périodique ADCETRIS de l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte d'extension d'indication. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/30/20211230-atu-adcetriss-resume-commente-v1-0-2020-12-08.pdf>

Tableau 1 : Etude REALYSA-ALCL : caractéristiques des patients au diagnostic

Paramètre évalué	Patients LAGCs* (N=48)	Population AMM (N=21)
Age médian, années	50,4	59,7
Hommes, n (%)	28 (58,3)	15 (71,4)
Statut ECOG, n (%)		
[0-1]	38 (79,2)	16 (76,2)
[2-4]	10 (20,8)	5 (23,8)
Evaluation par TEP/CT scan au diagnostic, n (%)		
Oui	48 (100)	21 (100)
Statut ALK, n (%)		
ALK-positif	22 (45,8)	1 (4,8)
ALK-négatif	26 (54,2)	20 (95,2)
Stade de la maladie lors du diagnostic, n (%)		
Stades I et II	8 (16,7)	3 (14,3)
Stades III et IV	40 (83,3)	18 (85,7)
Score IPI initial, n (%)		
[0-1]	16 (33,3)	5 (23,8)
[2-5]	32 (66,7)	16 (76,2)
Symptômes B, n (%)		
Oui	18 (37,5)	8 (38,1)
Non	30 (62,5)	13 (61,9)
Envahissement extra-ganglionnaire, n (%)		
Oui	30 (62,5)	14 (66,7)
Non	18 (37,5)	7 (33,3)
LDH élevés à l'inclusion, n (%)		
Évalué	46 (95,8)	19 (90,0)
Oui	23 (50,0)	10 (52,6)
Non	23 (50,0)	9 (47,4)
Données manquantes, n (%)	2 (4,2)	2 (10,0)
Traitements reçus en pré-phase, n (%)		
Non	39 (81,3)	
Oui	9 (18,8)	
Si oui :		
Vincristine	3 (33,3)	
Cyclophosphamide	2 (22,2)	
Etoposide	0	
Corticostéroïdes	9 (100)	
Autre	0	
Traitements reçus en 1ère ligne, n (%)		
A base de BV-CHP	25 (52,1)	
BV-CHP	24 (50,0)	
BV-CHP + methotrexate	1 (2,1)	
A base de CHOEP	21 (43,8)	
CHOEP	20 (41,7)	

CHOEP+CHOP	1 (2,1)
BV-bendamustine	1 (2,1)
BV-CHEP	1 (2,1)
Greffe en traitement de consolidation de la 1ère ligne, n (%)	
Non	45 (93,8)
Oui	3 (6,3)
Si oui, type de greffe : Autologue	3 (100)

* LAGC à l'exception des LAGC associés à un implant mammaire

→ Efficacité

Taux de réponse

Parmi la population d'intérêt/AMM (n=21), 19 patients seulement ont été évalués, parmi lesquels 18 (94,7 %) ont été considérés avec une réponse objective au traitement par brentuximab vedotin (BV)-CHP dont 17 en réponse complète.

Survie sans progression à partir de l'initiation du traitement de 1ère ligne

Deux patients ont progressé (9,5 %) et un patient est décédé (4,8 %) parmi les patients ALK-négatif. Etant donné la faible taille de l'effectif observé et le faible nombre d'événements, la médiane de survie sans progression n'a pu être estimée.

Survie globale à partir de l'initiation du traitement de 1ère ligne

La médiane de survie globale n'a pas pu être estimée compte tenu du faible effectif et du faible nombre d'événements observés.

→ Tolérance

Parmi les 48 patients correspondant à l'ensemble des patients avec un diagnostic de LAGC (à l'exception des LAGC associés à un implant mammaire), 3 patients ont été déclarés avec des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement, dont la cause a été une paresthésie, un mal de tête, et une ascite.

Deux événements de décès ont été rapportés dont la cause a été attribuée au lymphome.

8.4.3 Etude en vie réelle sur l'utilisation de brentuximab vedotin en 1ère ligne chez les patients atteints de LAGCs à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sur la période de janvier 2018 à décembre 2021

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, française réalisée à partir des données de la base du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), fournie par le laboratoire, et ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints de lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques traités en 1ère ligne par brentuximab vedotin dans des conditions de pratique clinique usuelles.

L'analyse de la base nationale de données PMSI a permis d'extraire les données des patients ayant reçu une administration de brentuximab vedotin entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2021 (n= 3 530) et ayant eu au moins une hospitalisation avec un diagnostic de LAGC durant les 6 années précédant la 1ère administration de brentuximab vedotin ou ayant une indication liste en sus de LAGCs lors du séjour d'inclusion.

Afin d'identifier la population définie, ont été exclus : les patients atteints d'une autre forme de LAGC identifiée au cours des 6 années précédant la 1^{ère} administration de brentuximab vedotin (lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules et LAGC associés à un implant mammaire), ainsi que les patients ayant été traités par une autre ligne de traitement au cours des 6 dernières années telle que la chimiothérapie, l'immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab), et ceux ayant eu au moins un traitement à base de brentuximab vedotin.

Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière chez les patients atteints de LAGCs traités par brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne de traitement.

Au total, 126 patients ont été identifiés entre 2018 et 2021 comme ayant initié un traitement par brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne. Les patients avaient un âge médian de 59 ans et la majorité était des hommes (67,5 %). La majorité des patients étaient atteints d'un LAGC ALK-négatif (59,5 %), 29,4 % avaient un statut ALK-positif et 11,1 % avaient un statut ALK non renseigné. Le nombre de patients atteints de LAGCs traités par brentuximab vedotin en 1^{ère} ligne a été croissant entre 2018 et 2021 : de 6 en 2018, 27 en 2019, 27 en 2020 et 66 en 2021. Etant donné le temps de suivi médian limité (7,8 mois), la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans la population de patients étudiés.

8.5 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette nouvelle évaluation, à la demande de la Commission de la Transparence dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2, le laboratoire a fourni des nouvelles données avec l'analyse finale à 5 ans sur la survie globale de l'étude ECHELON-2 et des nouvelles données d'utilisation avec deux études observationnelles rétrospectives : l'étude REALYSA-ALCL en vie réelle et une étude réalisée à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

L'étude ECHELON-2 a inclus 452 patients atteints de différents sous-types de lymphome T périphérique (LTP), correspondant à la population ITT, dont 316 patients atteints de LAGCs, sous-type de LTP correspondant à la population de l'AMM. En effet, au regard de :

- l'effectif majoritaire de patients atteints de lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémique (LAGCs), 70 % des patients inclus,
- et des différences entre les sous-types de LTP, notamment en termes de pronostic (meilleur pronostic des LAGCs par rapport aux autres LTP),

L'AMM a été restreinte aux seuls patients atteints de LAGCs, les données ne pouvant être extrapolées à l'ensemble des patients atteints de LTP CD30+. En outre, les patients ALK+ avec un score IPI inférieur à 2 ont été exclus de l'étude.

Pour rappel, le critère principal de l'étude ECHELON-2 était la SSP évaluée par un CRI dans la population ITT, et parmi les critères secondaires figuraient la SSP évaluée par un CRI dans la population LAGCs et la survie globale dans la population ITT.

➔ Efficacité

Les nouveaux résultats disponibles de l'étude ECHELON-2 sont ceux à la date de clôture de l'étude (gel de base du 05/11/2020) avec un plus long suivi qu'à l'analyse principale du 15/08/2018 (cf. avis du 09/09/2020).

Une amélioration statistiquement significative sur la survie globale (SG) avait été démontrée à la date de l'analyse principale (2018) dans la population ITT avec un HR=0,66 (IC_{95%} [0,46 ; 0,95]), p=0,0244.

Dans la population LAGCs (population AMM), les résultats d'une analyse en sous-groupe exploratoire suggéraient un HR = 0,54 (IC_{95%} [0,34 ; 0,87]).

A noter qu'après l'analyse principale du 15/08/2018, les résultats d'imagerie médicale (scanner) n'étaient plus transmis au comité de revue indépendant. Ainsi les résultats fournis par le laboratoire concernent uniquement une évaluation de la SSP selon l'investigateur et non selon le CRI. Cette évaluation de la SSP est différente du critère de jugement principal de l'étude et des critères de jugement secondaires hiérarchisés prévus au protocole ce qui introduit un biais d'évaluation.

Les nouveaux résultats de l'analyse de suivi exploratoire à 5 ans rapportés suggèrent :

- une médiane de survie sans progression (SSP) dans la population ITT, définie comme le risque de progression, de décès ou d'administration d'un traitement ultérieur, **évaluée par l'investigateur**, qui a été de 62,3 mois (IC_{95%} [41,99 ; non estimable]) dans le groupe A-CHP versus 23,8 mois (IC_{95%} [13,57 ; 60,75]) dans le groupe CHOP, soit une différence de 38,5 mois (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,91]).
- une médiane de survie sans progression dans le sous-type des LAGCs correspondant à l'AMM, **évaluée par l'investigateur**, non atteinte dans le groupe A-CHP versus 54,2 mois (IC_{95%} [13,44 ; non estimable]) dans le groupe CHOP (**HR=0,55 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,79]**).
- une médiane de survie globale non atteinte dans aucun des groupes (HR=0,72 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,99]) dans la population ITT après un suivi médian de 66,8 mois et un **HR de 0,66 (IC_{95%} [0,43 ; 1,01])** dans le sous-groupe de patients atteints de LAGCs correspondant à l'AMM, soit un intervalle de confiance qui inclut la valeur de 1 compatible avec une absence de bénéfice.

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été rapportée par le laboratoire.

Les données d'efficacité issues des deux études observationnelles REALYSA-ALCL en vie réelle et l'étude réalisée à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sont difficilement interprétables compte tenu de leur faible effectif (21 patients pour l'étude REALYSA-ALCL) et de leur caractère rétrospectif.

→ Tolérance

Les données disponibles sont cohérentes avec celles précédemment observées lors de l'évaluation initiale avec une proportion d'EI graves (66 % versus 65 %), d'EI grades ≥ 3 (39 % versus 38 %), d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (39 % versus 38 %) et d'EI ayant conduit au décès (4 % versus 7 %) dans l'étude ECHELON-2 comparable dans les deux groupes.

→ Discussion

Des incertitudes persistent compte tenu du fait :

- que les données sur la survie sans progression (SSP) ont été évaluées par l'investigateur dans les analyses de suivi avec un risque de biais d'évaluation (évaluation par un CRI dans l'analyse principale),
- que les données sur la survie globale dans l'indication de l'AMM sont issues d'analyses en sous-groupe exploratoire suite à la restriction du périmètre de l'AMM (la survie globale étant prévue au protocole dans la population ITT),
- du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude REALISA-ALCL avec un très faible effectif de patients dans l'indication revendiquée (n = 21) et des données de l'étude en vie réelle réalisée à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dont les résultats d'efficacité sont difficilement interprétables,

- de l'absence de nouvelles données d'évaluation de la qualité de vie depuis la précédente évaluation en date,
- des nouvelles données d'actualisation sur la tolérance et du profil de tolérance du produit qui reste marqué principalement par une toxicité neurologique et hématologique.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles de ADCETRIS (brentuximab vedotin), cohérentes avec celles de la précédente évaluation avec néanmoins une diminution observée de l'effet relatif sur la survie globale dans le sous-groupe d'intérêt, ADCETRIS (brentuximab vedotin) continue à apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

8.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SGN35-015 (Phase II) (NCT01716806)	Etude de phase II en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin en 1 ^{ère} ligne de traitement chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin et LTP CD30 positif inéligibles au traitement par chimiothérapie standard (patients âgés ou avec des comorbidités importantes)	Janvier 2028
SGN35-032 (Phase II) (NCT04569032)	Etude de phase II en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin associé à CHP en 1 ^{ère} ligne de traitement chez les patients atteints de LTP avec une expression de CD30 inférieure à 10% (Etude post-AMM demandée par la FDA)	Décembre 2023
SGN35-028 (Phase II) (NCT03947255)	Etude de phase II multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du brentuximab vedotin chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin, LAGCs ou un autre LTP CD30-positif ayant eu une réponse complète ou partielle avec un traitement à base de brentuximab vedotin et ayant eu une progression de la maladie ou une rechute	Décembre 2024

9. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique des LTP nouvellement diagnostiqués dépend du sous-type histologique, du score pronostique (IPI), de l'âge du patient et de ses comorbidités. L'ESMO et le NCCN recommandent un recrutement dans un essai clinique dès lors que celui-ci est possible.^{5,6}

Le traitement de 1^{ère} ligne des LAGCs repose sur une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), pouvant être associée à l'étoposide chez les patients âgés de moins de 60 ans, en fonction des comorbidités, au vu de la toxicité connue de l'étoposide. Le protocole CHOP associé à l'étoposide (CHOEP) a démontré sa supériorité sur le protocole CHOP en termes de survie sans progression, sans démonstration d'un gain en survie globale.^{5,7}

Sur la base des résultats de l'étude ECHELON-2, les recommandations du NCCN 2022 positionne le brentuximab vedotin associé au protocole CHP comme le traitement standard de 1^{ère} ligne des LAGCs et les polychimiothérapies CHOP et CHOEP comme une autre option de traitement.⁶

Une radiothérapie post chimiothérapie peut être envisagée en fonction des sous-types, notamment au stade localisé.

En cas de pronostic défavorable chez les patients éligibles, une chimiothérapie de consolidation de type CHOP ou CHOEP à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée et permet d'améliorer la survie des patients. A noter que la greffe n'est pas recommandée chez les patients ALK+ de bon pronostic (score IPI faible).⁵

Place de ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans la stratégie thérapeutique :

ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (protocole A-CHP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole CHOP en termes de survie sans progression et de survie globale. Par conséquent, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association à CHP reste l'option de traitement recommandée en 1ère ligne du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), chez les patients adultes non précédemment traités, à l'exception des patients ALK+ avec un score IPI<2 qui étaient exclus de l'étude et pour lesquels il n'existe pas de données cliniques du brentuximab vedotin en 1ère ligne. Sa place dans la stratégie thérapeutique reste inchangée par rapport à l'évaluation initiale.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) est une affection grave, engageant le pronostic vital.
- ➔ La spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (A-CHP) est un traitement à visée curative des patients adultes atteints de LAGCs non précédemment traités.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables **reste important** chez les patients ALK- et les patients ALK+ ayant un score IPI≥2.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 5 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ➔ ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (A-CHP) est un traitement de 1^{ère} ligne du LAGCs chez les patients ALK- et les patients ALK+ ayant un score IPI≥2.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié, sans impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire 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 le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non précédemment traité, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non précédemment traité, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2 et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la Commission dans le périmètre du remboursement à savoir dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.

La Commission considère qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique non précédemment traités, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.

10.3 Population cible

La population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le traitement de 1^{ère} ligne des LAGCs reste estimée au maximum à 170 nouveaux patients par an en France (cf. avis du 9 septembre 2020).

11. Autres Recommandations de la Commission

Sans objet.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 24 septembre 2022 Date d'examen : 8 mars 2023 Date d'adoption : 15 mars 2023
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 583 971 8 9)
Demandeur	TAKEDA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/10/2012 Date initiale (procédure d'octroi) de l'AMM conditionnelle dans les LAGCs en 1 ^{ère} ligne : 12/05/2020 Date de l'AMM définitive : 24/05/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut par l'EMA : 21/08/2019), ATU de cohorte d'extension du 17/09/2020 au 05/10/2020 dans l'indication suivante : « traitement des lymphomes T périphériques (LTP) CD30+ chez les patients adultes non précédemment traités, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP) après accord d'un centre ayant accès à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'expertise lymphome pouvant valider l'indication ». Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang et aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FX05

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

13. Annexe

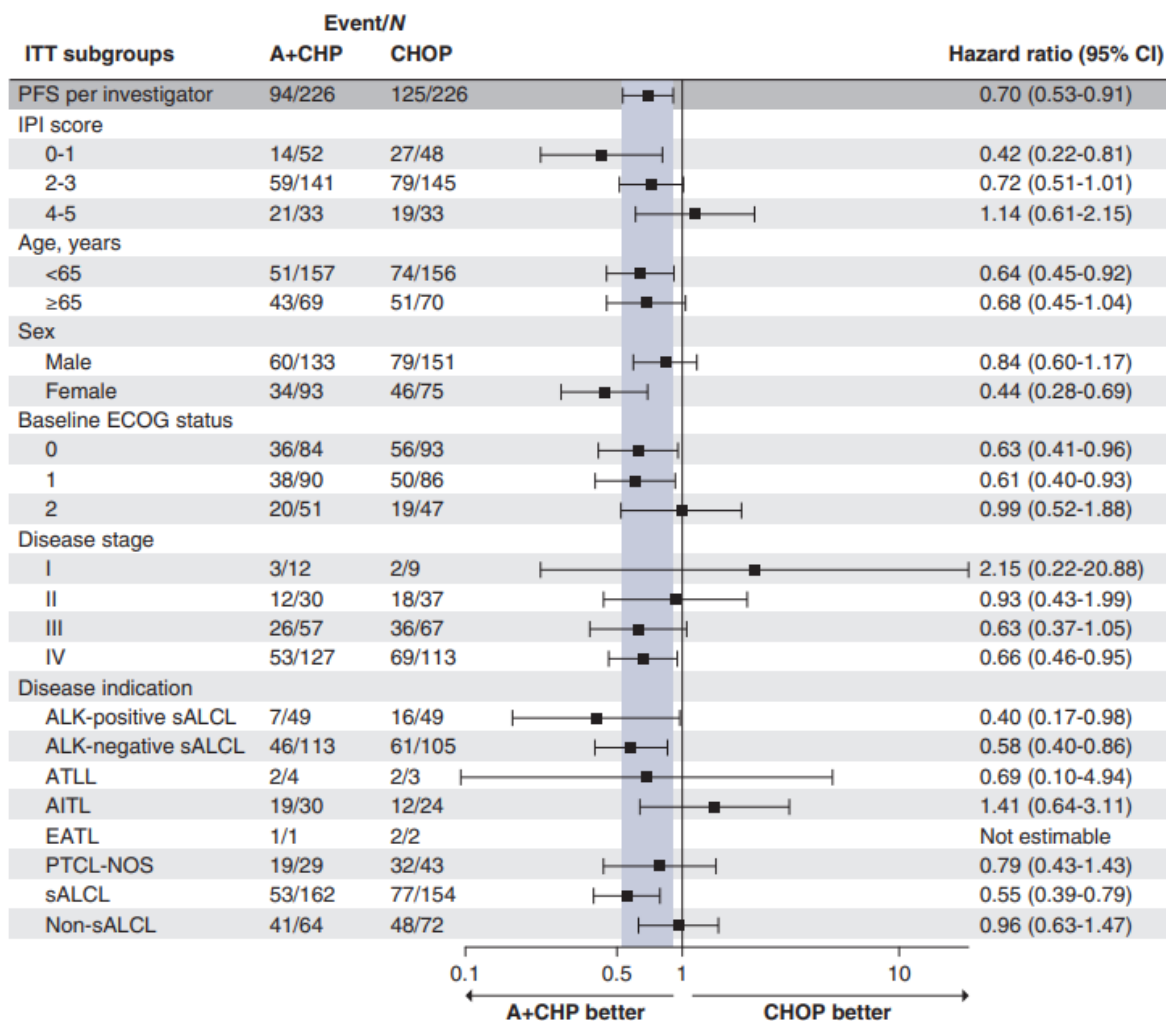


Figure 5 : Etude ECHELON-2 : analyses en sous-groupes de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (analyse exploratoire à 5 ans, population en ITT)

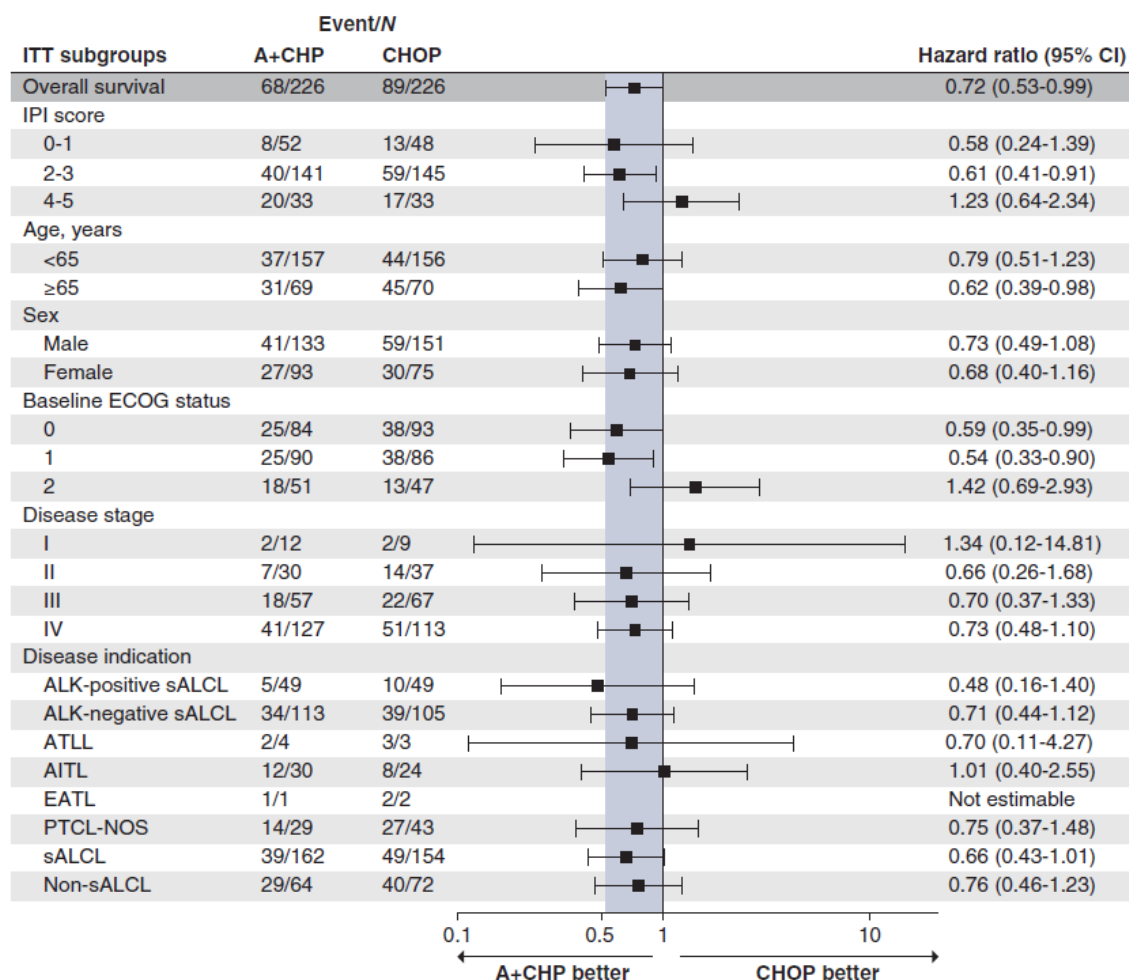


Figure 6 : Etude ECHELON-2 : analyses en sous-groupes de la survie globale