

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 octobre 2018
a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2019.***brentuximab vedotin****ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 583 971 8 9)

Laboratoire TAKEDA FRANCE SAS

Code ATC	L01XC12 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du mycosis fongoïde (MF) et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de brentuximab vedotin par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose en termes de réponse objective persistant au moins 4 mois et de survie sans progression dans une étude ayant inclus des patients atteints de MF et de LCPAGC, - du critère de jugement principal utilisé et du gain observé par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose sur ce critère, considérés comme pertinents uniquement pour les stades précoces, de bon pronostic, - de l'absence de données sur la survie globale, conformément au protocole, alors que 2/3 des patients inclus atteints de MF avaient un pronostic vital engagé à court ou moyen terme, - et du profil de tolérance d'ADCETRIS marqué par une neurotoxicité importante, en comparaison au bexarotène et au méthotrexate faible dose, <p>la Commission considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bexarotène (TARGRETIN) et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.</p>
ISP	ADCETRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ADCETRIS est un traitement pour les patients adultes atteints de MF et de LCPAGC CD30+ après échec d'au moins un traitement systémique.</p> <p>La place d'ADCETRIS par rapport aux chimiothérapies conventionnelles n'est pas connue, notamment chez les patients en stade avancés, faute de données comparatives.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale (AMM conditionnelle – procédure centralisée) : 25/10/2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du LH CD30+ récidivant ou réfractaire après ASCT ou après au moins deux traitements quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement - Traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques (LAGCs) récidivant ou réfractaire <p><u>Extensions d'indication :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 29/06/2016 : Traitement du LH CD30 + chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT. - 15/12/2017 : Traitement du LTC CD30 + après au moins un traitement systémique antérieur (indication faisant l'objet du présent avis). <p>AMM conditionnée aux résultats d'une étude de sécurité post-AMM (PASS) non interventionnelle chez les patients ayant un LH ou un LAGCs (rapport final Q4 2020) et d'une étude mono-bras évaluant le taux de réponse, la durée de réponse et le taux de deuxième ASCT chez les patients ayant un LAGCs (rapport final Q1 2021).</p> <p>PGR européen</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes 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</p> <p>Médicament orphelin</p>										
Classification ATC	<p>2018</p> <table border="0"> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L01</td> <td>Antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01X</td> <td>Autres antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01XC</td> <td>Anticorps monoclonaux</td> </tr> <tr> <td>L01XC12</td> <td>brentuximab vedotin</td> </tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC12	brentuximab vedotin
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC12	brentuximab vedotin										

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité ADCETRIS dans le cadre de son extension d'indication obtenue en décembre 2017 dans le « *traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30 positif (CD30 +) chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir dans « *le traitement du mycosis fongoïde (MF) et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur* », deux sous types particuliers de LTC.

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain 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.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou
- après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT (voir rubrique 5.1¹).

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1¹). »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

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

Insuffisance rénale

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2¹).

Insuffisance hépatique

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants hépatiques est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés vis-à-vis de l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique 5.2¹). [...]

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4¹). [...]

Les patients atteints de LTC doivent recevoir un maximum de 16 cycles (voir rubrique 5.1¹). »

¹ Du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Les LTC sont des maladies rares caractérisées par une prolifération lymphocytaire T à point de départ cutané, sans atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic (lymphomes cutanés primitifs). Les LTC représentent 2 à 3 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et 75 à 80 % des lymphomes cutanés primitifs pour une incidence d'environ 0,8/100 000 habitants en Europe².

Selon la classification des lymphomes cutanés de l'OMS actualisée en 2016³, il existe de nombreux sous-types de LTC dont les plus fréquents sont :

- le mycosis fongoïde (MF) représentant environ 55 % des LTC
- ainsi que les lymphoproliférations T cutanées primitives CD30 + (environ 25 %) dont fait partie le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) représentant lui-même 10 % des LTC^{2,4}.

A noter que l'on distingue classiquement deux autres formes de LTC CD30 + qui entrent dans le cadre de l'AMM d'ADCETRIS mais pour lesquelles le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement : la papulose lymphomatoïde, une forme intermédiaire et rare de lymphoprolifération T cutanée primitive et le Syndrome de Sézary (SS) considéré comme une forme avancée et grave du MF.

Mycosis Fongoïde (MF)

Le MF touche préférentiellement les hommes (sexe ratio : 1,8) de tous âges et de toutes origines ethniques. Son incidence annuelle est estimée à 0,5/100 000, ce qui représente environ 260 nouveaux patients adultes par an en France⁵. Son évolution est lente sur plusieurs années voire décennies et le taux de survie variable selon le stade de sévérité. La symptomatologie et la prise en charge^{4,6} du MF dépendent du stade pronostic évalué à l'aide de la classification TNMB des LTC de l'*International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)* et de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*⁷ (cf. Annexes 1 et 2).

La positivité du récepteur CD30 dans le MF est variable selon stade de la maladie (moins de 5 % des patients dans les stades précoces à plus de 50 % dans les stades les plus avancés)^{8,9}. A noter que le statut CD30 est généralement considéré positif si l'antigène est exprimé par au moins 10 % des lymphocytes tumoraux.

Les stades précoces (stades IA, IB et IIA), de bon pronostic, représentent environ 70 % de la maladie¹⁰. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 78 et 94 %¹⁰. Ils sont caractérisés par des lésions cutanées érythémateuses en macules ou plaques parfois associées à des adénopathies périphériques palpables. La prise en charge des stades précoces repose en 1^{ère} intention sur la prescription de traitements locaux dont les corticoïdes topiques, la PUVA thérapie, les UVB ou une chimiothérapie par voie topique à base de chlorméthine (LEDAGA). En 2^{ème} intention pour les patients réfractaires ou ayant une contre-indication aux traitements locaux, l'utilisation de la

² Willemze R et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.

³ Swerdlow SH. et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017. Disponible sur : <https://ia800102.us.archive.org/22/items/whoclassificatio00swer/whoclassificatio00swer.pdf>

⁴ Trautinger F. et al. European Organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.

⁵ Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Juillet 2018 – Numéro 2. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

⁶ Willemze R. et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:30-40

⁷ Olsen E. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-2607.

⁸ Duvic M. CD30+ Neoplasms of the Skin. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6:245–250

⁹ Nikoo A. The expression of CXCR3 and CD30 in mycosis fungoides. *Arch Iran Med*. 2012;15:146-150.

¹⁰ Agar NS et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730-4739

radiothérapie externe locale à faible dose peut suffire. Dans le cas contraire, il est possible d'utiliser des traitements systémiques (IFN- α et rétinoïdes, en monothérapie, associés entre eux ou aux traitements locaux), du méthotrexate (MTX) à faible dose ou une irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons (TSEB).

Les stades plus avancés (stades IIB, IIIA et IIIB) sont caractérisés par une ou plusieurs tumeurs cutanées associées, dans les cas plus sévères, à une érythrodermie généralisée et des adénopathies périphériques palpables. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 et 47%¹⁰. Le traitement de 1^{ère} intention des stades avancés repose également sur l'utilisation de traitements systémiques (rétinoïdes, IFN- α) pouvant être associés aux traitements locaux ainsi que sur le MTX faible dose, la TSEB ou la photophorèse extracorporelle. En cas de maladie réfractaire, les recommandations^{4,6} proposent d'utiliser en 2^{ème} intention une chimiothérapie à base de gemcitabine ou de doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie type CHOP ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles.

Les stades très avancés (IVA et IVB), de mauvais pronostic, sont caractérisés par une atteinte ganglionnaire très marquée avec parfois une atteinte viscérale (stade IVB). Le taux de survie à 5 ans est compris entre 18 et 37%¹⁰. Il convient de débiter d'emblée un traitement de 1^{ère} intention par une monochimiothérapie (gemcitabine ou doxorubicine liposomale). En cas d'échec ou de maladie réfractaire, une polychimiothérapie (type CHOP) ou une allogreffe de cellule souches hématopoïétiques doit être envisagée.

Enfin, en cas de rémission quel que soit le stade, un traitement d'entretien local ou systémique doit être envisagé.

Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC)

Le LCPAGC est un type de lymphome T de bon pronostic qui exprime invariablement et fortement le récepteur antigénique CD30 (expression > 75 % des lymphocytes tumoraux¹¹). L'âge médian au diagnostic est de 60 ans mais les enfants peuvent également être atteints. Le sexe ratio H/F est de 2,5³. Les taux de survie à 5 et 10 ans sont estimés respectivement à 95 % et 90 %^{2,6}. Des régressions spontanées complètes ou partielles peuvent être observées, concernant jusqu'à 44% des patients¹¹. Le tableau clinique est généralement représenté par des lésions cutanées (nodules ou tumeurs) solitaires/localisées ou multifocales qui peuvent être papuleuses et parfois ulcérées.

La prise en charge des LCPAGC en cas de formes mono-lésionnelles ou localisées (80 à 90% des cas) repose sur une radiothérapie externe locale ou sur une excision chirurgicale.

En cas de formes multi-lésionnelles ou diffuses (10 à 20 % des cas), il convient de débiter un traitement par MTX faible dose ou, si les lésions sont peu nombreuses, par radiothérapie.

En cas de maladie extra-cutanée, notamment d'atteinte ganglionnaire, ou de progression très rapide, une polychimiothérapie type CHOP doit être envisagée.

Compte tenu de la prise en charge actuelle et du pronostic défavorable des stades avancés, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans le MF et le LCPAGC CD30+ quel que soit le stade d'évolution après échec d'au moins un traitement systémique. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés dans ces indications.

¹¹ Kempf W. et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2011;118:4024–4035.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs d'ADCETRIS sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge du MF et du LCPAGC, chez les patients en échec (en rechute ou réfractaires) à au moins un traitement systémique antérieur.

06.1 Médicaments

6.1.1 Traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique

Selon les recommandations européennes^{4,6}, chez les patients atteints de MF en rechute quel que soit le stade, les médicaments utilisés précédemment (ou ceux se trouvant sur la même ligne de traitement) peuvent être réintroduits en fonction du profil du patient et des antécédents.

Une nouvelle ligne de traitement doit cependant être envisagée chez les patients réfractaires (ou ayant une contre-indication) à un traitement antérieur. Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADCETRIS sont donc les traitements systémiques pouvant être utilisés en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne après échec d'un premier traitement systémique.

Les comparateurs cités dans le tableau ci-dessous sont les seuls à disposer d'une AMM dans le traitement des LTC.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (oui / non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (oui / non)
Rétinoïdes						
TARGRETIN (bexarotène) <i>Cephalon France</i>	Non	Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) de l'adulte, au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique	28/03/2012 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge	oui
IFN-α						
ROFERON-A (interféron-α 2a) <i>Roche</i>	Non	Traitement du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a – ROFERON-A peut être efficace chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci.	14/12/2016 (RI)	Important	NA	oui
Anticorps monoclonal anti-CCR4						
POTELIGEO (mogamulizumab) <i>Kyowa Kirin Pharma</i>	Oui	POTELIGEO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.	Non évalué par la CT	NA	NA	NA

CPT : classe pharmaco-thérapeutique, NA : non applicable, RI : renouvellement d'inscription.

A noter qu'il existe un usage hors-AMM fréquent d'autres rétinoïdes systémiques et de chimiothérapies conventionnelles considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents aux vues de leur usage bien établi^{4,6}. On distingue les spécialités à base d'isotrétinoïne et d'acitrétine ainsi que le méthotrexate utilisé à faible dose, la gemcitabine, la doxorubicine

liposomale pegylée (CAELYX) et dans de plus rares cas une polychimiothérapie type CHOP (cyclophosphamide, daunorubicine, vincristine, prednisone).

La spécialité POTELIGEO (mogamulizumab) a obtenu une AMM européenne en novembre 2018 dans le traitement des patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) et est donc considérée comme un comparateur cliniquement pertinent d'ADCETRIS à la date de cette évaluation (ce médicament n'a toutefois pas été évalué par la Commission à ce jour).

Les recommandations^{4,6} mentionnent également des molécules en cours de développement, notamment des thérapies ciblées disponibles en ATU nominatives comme alemtuzumab (CAMPATH) à faible dose ou les inhibiteurs de HDAC ; romidepsine (ISTODAX) et vorinostat (ZOLINZA) dont l'usage est restreint à ce jour. Ces traitements ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

6.1.2 Traitement du LCPAGC après échec d'au moins un traitement systémique

Dans le traitement des lésions multifocales du LCPAGC après échec d'un traitement systémique antérieur, aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique.

Néanmoins, et conformément aux recommandations⁶, les comparateurs médicamenteux du brentuximab vedotin sont le méthotrexate à faible dose utilisé hors-AMM ainsi qu'une polychimiothérapie type CHOP pour les lésions extra-cutanées ou rapidement progressives. D'autres traitements systémiques peuvent également être utilisés hors-AMM comme les rétinoïdes, l'interféron-alpha ou la thalidomide mais leur utilisation n'est pas validée¹¹.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux pouvant être proposés aux patients atteints de MF après échec d'au moins un traitement systémique soit en 2^{ème} ligne aux stades précoces (après échec des traitements locaux) ou dès la 1^{ère} ligne aux stades avancés (à partir du stade IIB) :

- l'irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons (TSEB) en cas de lésions étendues,
- la radiothérapie locale.
- la photophorèse ou photochimiothérapie extracorporelle (ECP) peut être proposée uniquement en cas de formes érythrodermiques (stades avancés),

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) constitue un traitement de recours dans les stades avancés (à partir du stade IIB) pour les patients éligibles en échec d'un traitement systémique de première ligne.

A noter que la photothérapie par UVB ou la PUVA thérapie (psoralène associé aux UVA) peuvent être associés aux traitements systémiques.

La prise en charge non médicamenteuse du LCPAGC repose sur l'utilisation de la radiothérapie en cas de lésions peu nombreuses.

► Conclusion

A la date de la présente évaluation, les CCP d'ADCETRIS dans le traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique sont les traitements cités dans le tableau, les autres rétinoïdes systémiques, le MTX faible dose, les chimiothérapies (gemcitabine, doxorubicine, polychimiothérapie type CHOP) ainsi que les comparateurs non médicamenteux mentionnés ci-dessus. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre POTELIGEO et ADCETRIS.

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADCETRIS dans le traitement du LCPAGC après échec d'au moins un traitement systémique sont le MTX à faible dose, le bexarotène, les polychimiothérapies et la radiothérapie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Libellé d'AMM	Oui/Non (Si non pourquoi)	Population(s) (AMM ou restreinte)
Etats-Unis	09/11/2017	ADCETRIS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un des lymphomes T cutané (LTC) : LT primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) ou MF exprimant le CD30+ après au moins un traitement systémique antérieur.	-	-
Allemagne	15/12/2017	ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur	Oui	Périmètre de l'AMM
Autriche			Non (évaluation en cours)	Evaluation en cours
Belgique			Non (évaluation en cours)	Evaluation en cours
Espagne			Non (évaluation en cours)	Evaluation en cours
Grèce			Non	-
Irlande			Non (évaluation en cours)	Evaluation en cours
Italie			Non (évaluation en cours)	évaluation en cours
Norvège			Oui	Périmètre de l'AMM
Pays-Bas			Oui	Périmètre de l'AMM
Royaume-Uni			Non (évaluation en cours)	Evaluation en cours
Suède			Oui	Périmètre de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques fournies par le laboratoire pour appuyer sa demande sont issues de l'étude pivot ALCANZA de phase III, randomisée, ouverte, qui a évalué ADCETRIS par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (bexarotène ou MTX à faible dose) dans les LTC CD30+ de type MF ou LCPAGC.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ALCANZA

8.1.1.1 Méthode

Référence	<i>Prince M H, Kim H, Horwitz S et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. 2017;390:555–566.</i>
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique.
Date et durée de l'étude	13 août 2012 (1 ^{er} patient inclus) – 31 juillet 2015 (dernier patient inclus) Date de l'analyse principale : 31 mai 2016
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du brentuximab vedotin (BV) par rapport à un traitement laissé au choix du médecin (TCM) (bexarotène ou MTX à faible dose) en termes de réponse objective persistante au moins 4 mois chez des patients adultes avec un diagnostic histologiquement confirmé de LTC CD30 + de type MF ou LCPAGC ayant reçu au préalable un traitement antérieur.
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude est divisé en cinq phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sélection : Patients CD30+ (≥10%) histologiquement confirmés, patients présentant un LCPAGC préalablement traités par radiothérapie ou ≥1 traitement systémique, et patients présentant un MF préalablement traités par ≥1 traitement systémique. Cette phase dure jusqu'à 28 jours suivant la randomisation. Randomisation : Répartition des patients en deux bras. Traitement : <ul style="list-style-type: none"> Bras expérimental : Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg IV tous les 21 jours, jusqu'à 48 semaines (16 cycles de 21 jours). Choix du médecin : MTX 5-50 mg PO toutes les semaines OU Bexarotène 300 mg/m²/j PO. L'évaluation de la réponse se fait selon les critères de l'ISCL^o. Visite de fin de traitement : Réalisée 30 jours après la dernière dose de traitement. Suivi post-traitement : Toutes les 12 semaines pendant 2 ans puis tous les 6 mois.
Cadre et lieu de l'étude	34 centres dans 11 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 7 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés de 18 ans et plus Diagnostic de MF ou LCPAGC CD30 + histologiquement confirmé* Patient ayant précédemment reçu au moins un traitement systémique (ou une radiothérapie pour les patients atteints de LCPAGC) Score de performance ECOG ≤ 2 Maladie mesurable ou évaluable radiologiquement ou cliniquement Résolution d'un effet indésirable réversible d'un précédent traitement antinéoplasique <p>* La positivité CD30 était définie comme un taux de cellules lymphoïdes exprimant le CD30 ≥ 10 % selon un dosage immunohistochimique</p>

Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients présentant un lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques (LAGCs) ou tout autre lymphome non-Hodgkinien, à l'exception d'une papulose lymphomatoïde ▪ Patients présentant un Syndrome de Sézary (SS) ou une maladie au stade B2 ▪ Patients traités préalablement pour leur LTC par un traitement corticoïde dans les 3 semaines précédant la prise de la première dose de BV ▪ Radiothérapie, traitement local ou traitement oral par rétinoïde dans les 3 semaines précédant la prise de la première dose de BV ▪ Antécédent de pancréatite ou facteur de risque de pancréatite ▪ Progression de la maladie sous les deux traitements bexarotène et méthotrexate ▪ Patients ayant préalablement reçu du BV
Traitements	<p>Randomisation centralisée selon un ratio 1:1, stratifiée selon le sous-type de LTC (MF / LCPAGC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Groupe expérimental</u> : brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg en perfusion IV tous les 21 jours pendant un maximum de 16 cycles ▪ <u>Groupe contrôle</u> : Traitement au choix du médecin (TCM), selon les traitements préalablement reçus, pendant un maximum de 48 semaines, parmi : <ul style="list-style-type: none"> - <u>méthotrexate (MTX)</u> : 5 à 50 mg per os une fois par semaine - <u>ou bexarotène (BXT)</u> : 300 mg/m² per os une fois par jour pendant le repas (après un prétraitement par fenofibrate de 7 jours) <p>Pour les patients du groupe contrôle, les investigateurs devaient considérer les traitements antérieurs afin de choisir entre MTX et BXT. Les patients précédemment traités par le MTX devaient recevoir le BXT et inversement.</p> <p>En cas de progression ou de toxicité inacceptable, les traitements devaient être arrêtés.</p>
Critère de jugement principal	<p><u>Taux de réponse objective persistant au moins 4 mois (ORR 4)</u> = Pourcentage de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) pendant au moins 4 mois au cours du traitement.</p> <p>La réponse objective était évaluée aux cycles 3, 6, 9, 12, 15 et à la fin du traitement par un comité de revue indépendant (CRI) sur la base du score de réponse globale (GRS) comportant 4 dimensions (cf. Annexe 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>cutanée</u> : évaluée par l'investigateur sur la base du score mSWAT (<i>modified severity weighted assessment tool</i>), ▪ <u>ganglionnaire et viscérale</u> : évaluées par le CRI sur imagerie (scanner), ▪ <u>et sérique</u> : détection des cellules de Sézary circulantes (uniquement pour les patients ayant un MF) évaluée par le CRI
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires clés hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de réponse complète (RC) évalué par le CRI et défini en Annexe 3 ▪ Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI et définie par le délai entre la randomisation et la progression ou le décès toutes causes ▪ Réduction maximale moyenne atteinte lors du traitement du sous-score de symptômes cutanés du Skindex-29 (échelle de qualité de vie)¹² <p><u>Autres critères secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée de réponse (DR) évaluée par le CRI et définie par le délai entre l'obtention d'une RC et la progression ou le décès toutes causes ▪ Durée de réponse cutanée évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre RC ou RP cutanée (définies selon le score de réponse cutanée à l'aide du mSWAT) et la progression ou le décès toutes causes ▪ Survie sans événements (SSE) évaluée par le CRI et définie par le délai entre la randomisation et la progression, arrêt prématuré, initiation d'un nouveau traitement ou décès toutes causes. ▪ Qualité de vie (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L) ▪ Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Pour obtenir une puissance de 90 % afin de détecter une amélioration de 30 % de l'ORR4 dans le groupe BV par rapport au groupe TCM (dont l'ORR4 était de 40 %) avec un seuil de significativité bilatéral de 0,05 et un taux d'arrêt prématuré de l'essai de 10 %, il a été calculé que 124 patients (62 par groupe) devaient être randomisés. Un minimum de 30 patients (15 par groupes) atteints de LCPAGC devait être randomisé dans l'étude.</p>

¹² Le Skindex-29 est une échelle de qualité de vie spécifique à la dermatologie composée de 29 items évaluant 3 dimensions : émotions (10 items), symptômes (7 items), et fonctionnement (12 items). Chaque item (question) est noté de 0 à 4 (0 = jamais, 1 = rarement, 2 = de temps en temps, 3 = souvent et 4 = tout le temps). L'impact en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé. Le score de chaque dimension est la moyenne des réponses à chaque question de cette dimension pour un score transformé entre 0 à 100. Le seuil de pertinence clinique concernant la réduction du sous score de symptômes cutanés varie entre 9,0 et 12,3 points selon la méthode utilisée.

<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT), correspondant à l'ensemble des patients randomisés avec une confirmation CD30+. Une analyse de sensibilité sur le critère de jugement principal a été réalisée sur la population per protocole (PP), correspondant à l'ensemble des patients randomisés avec une confirmation CD30+, ayant pris au moins une fois le traitement et sans déviation majeure au protocole, ainsi que sur la population évaluable (patients randomisés avec une confirmation CD30+, ayant une maladie mesurable à l'initiation et au moins une fois au cours du traitement). A noter que les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance définie comme les patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement.</p> <p>La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (ORR4) a été réalisée en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur le sous-type de LTC (MF ou LCPAGC). Les patients pour lesquels la réponse n'était pas disponible au cours de l'étude ont été considérés comme non-répondeurs.</p> <p>Les critères secondaires clés de l'étude étaient hiérarchisés et testés que si le critère de jugement principal était significatif (selon une procédure hiérarchique séquentielle). Afin de prendre en compte la multiplicité des tests sur les critères secondaires clés et de contrôler le risque de type I au seuil bilatéral de 0,05, il était prévu de les tester selon la procédure pondérée de Holm (le poids associé au taux de réponse complète était de 0,7, celui associé à la survie sans progression était de 0,2 et 0,1 celui associé à l'évolution du sous-score cutané du Skindex-29).</p> <p>La comparaison entre les groupes du taux de RC a été réalisée en utilisant le test de Cochran Mantel Haenszel stratifié sur le sous-type de LTC (MF ou LCPAGC).</p> <p>La comparaison entre les groupes de la PFS a été réalisée en utilisant un logrank test bilatéral stratifié. Le HR et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie et estimer la PFS à des instants donnés.</p> <p>La comparaison de la réduction maximale du sous-score de symptômes cutanés du Skindex-29 par rapport à l'inclusion entre les groupes de traitement a été réalisée dans le cadre d'un modèle d'analyse de covariance incluant le facteur traitement, le sous-score cutané du skindex-29 évalué à l'inclusion, le sous-type de LTC et le score ECOG.</p>
---	---

8.1.1.2 Résultats

► Répartition des patients

Au total, 131 patients ont été randomisés dans l'étude et ont été traités (66 dans le groupe BV et 65 dans le groupe TCM). La population ITT était cependant composée de 128 patients (64 dans le groupe expérimental et 64 dans le groupe contrôle). En effet, 2 patients dans le groupe BV et 1 dans le groupe TCM ont été exclus car ils ne remplissaient pas le critère CD30+. Parmi ces 128 patients, 97 (76 %) étaient atteints de MF et 31 (24 %) de LCAPGC.

Dans le groupe TCM, 26/64 (41 %) patients ont reçu du MTX et 38/64 (59 %) ont reçus du bexarotène. A noter que 5 patients du groupe TCM ayant déjà reçu du BXT (n = 3) ou du MTX (n = 2), sans qu'une progression sous traitement ait été rapportée, ont reçu à nouveau le même traitement.

A la date de l'analyse principale (31/05/2016), seuls 3 patients du groupe BV étaient encore sous traitement. La durée médiane de traitement a été de 269 jours pour le groupe BV (médiane de 12 doses de traitement), 114 jours pour le groupe BXT et 77 jours pour le groupe MTX.

Au total, à cette date, 81 patients (62 %) étaient suivis au long cours dans le cadre de l'étude afin d'évaluer la PFS et la survie globale dont 42 dans le groupe BV (64 %) et 39 dans le groupe TCM (60 %).

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables. L'âge moyen était de 58 ans, 55 % étaient des hommes, principalement d'origine caucasienne (85 %) et de bon état général (plus de 95 % avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients du groupe BV semblaient avoir une maladie plus avancée et plus ancienne (délai moyen depuis le diagnostic de 75 mois vs 62 mois dans le groupe contrôle), la proportion de patient atteints de LCPAGC au stade tumoral T3 était plus

élevée (75 % vs 40 %) ainsi qu'en stade métastatique M1 (25 % vs 7 %). La proportion de patients atteints de MF en stade IVB était également plus élevée (15 % vs 0).

Concernant les traitements préalablement reçus, les deux groupes étaient comparables : les patients avaient reçu en moyenne 1 traitement cutané et 2 traitements systémiques notamment du MTX (40 % des cas), une immunothérapie (43 %) dont la grande majorité était des interféron- α ainsi que du bexarotène (38 %).

A noter que 3 patients ont reçu une greffe de CSH dans le groupe BV contre 1 dans le groupe TCM. De plus, 1 patient dans le groupe BV n'a pas reçu de traitement systémique préalable et a été exclu de l'analyse.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude ALCANZA)

	Brentuximab vedotin (N = 64)	TCM (N = 64)
Caractéristiques démographiques		
Age moyen – ans (ET*)	59,5 (14)	56,6 (14,3)
Hommes – n (%)	33 (52)	37 (58)
Femmes – n (%)	21 (48)	27 (42)
Origine caucasienne – n (%)	56 (88)	53 (83)
ECOG		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caractéristiques cliniques		
Délai moyen depuis le diagnostic – mois (ET)	75,3 (118,7)	62,2 (65,1)
Stade TNM (LCPAGC) (n_{BV} = 16, n_{TCM} = 15) – n (%)		
T1	1 (6)	4 (27)
T3	12 (75)	6 (40)
M0	12 (75)	14 (93)
M1	4 (25)	1 (7)
Stade tumoraux (MF) (n_{BV} = 48, n_{TCM} = 49) – n (%)		
IA	4 (8)	1 (2)
IB	6 (13)	12 (24)
IIA	5 (10)	5 (10)
IIB	19 (40)	19 (39)
III	4 (8)	2 (4)
IVA	2 (4)	9 (18)
IVB	7 (15)	0
Nombre de traitements antérieurs – n (min : max)		
Traitement cutané	1 (0 ; 6)	1 (0 ; 9)
Traitement systémique	2 (0 ; 11)	2 (1 ; 8)
Types de traitements antérieurs - n (%)		
Cutanés	52 (83)	51 (80)
Systémiques	63 (100)	64 (100)
Bexarotène	26 (41)	22 (34)
Chimiothérapie	45 (71)	45 (70)
Méthotrexate	26 (41)	25 (39)
Rétinoïde	5 (8)	4 (6)
Immunothérapie	26 (41)	29 (45)
Chirurgical	3 (5)	1 (2)
Transplantation (GCSH)	3 (5)	1 (2)

*ET : Ecart-Type ; CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

► Critère de jugement principal : ORR4

A la date de l'analyse principale (31/05/2016), le taux de réponse objective persistant pendant au moins 4 mois (ORR4) évalué par un comité indépendant a été supérieur dans le groupe BV (56,3 %, 36/64) par rapport au groupe TCM (12,5 %, 8/64), avec une différence statistiquement significative de 43,8 % (IC_{95%} [29,1 ; 58,4], p<0,001).

Le critère de jugement principal, évalué selon le score de réponse global (GRS), comportait quatre sous-critères différents pour lesquels aucun test d'interaction n'a été fourni et dont le détail des quantités d'effet n'est pas connu. A noter cependant que la composante dermatologique a été

évaluée chez tous les patients, le score ganglionnaire a été évalué chez 55 patients (43 %), la composante viscérale chez 16 patients (12,5 %) et le score hématologique chez 35 patients atteints de MF (36 %).

Tableau 2 : Résultat sur le critère de jugement principal (ORR4) évalué par le CRI (étude ALCANZA)

	BV (n = 64)	TCM (n = 64)
ORR4 - n (%) [IC _{95%}]	36 (56,3) [44,1 ; 68,4]	8 (12,5) [4,4 ; 20,6]
Différence - % [IC _{95%}]	43,8 [29,1 ; 58,4]	
p	<0,001	

Une analyse de sensibilité exploratoire a été réalisée sur le critère de jugement principal avec une évaluation cutanée par un comité indépendant basée sur des photographies. Cette analyse a montré une supériorité du groupe BV par rapport au groupe TCM (34,4 % vs 9,4 %, $\Delta = 25,0$ %, IC_{95%} [11,3 ; 38,7]).

Concernant la stratification selon le type de lymphome cutané CD30+, l'analyse en sous-groupe a également montré la supériorité du BV par rapport au TCM en termes d'ORR4 pour les patients atteints de MF et de LCPAGC (cf. Tableau 2). Un test d'interaction entre les sous-groupes et un contrôle du risque alpha due à la multiplicité des tests n'ont cependant pas été réalisés.

Tableau 3 : Analyse exploratoire du critère principal (ORR4) selon le type de LTC CD30+ (étude ALCANZA)

	MF		LCPAGC	
	BV (n = 48)	TCM (n = 49)	BV (n = 16)	TCM (n = 15)
ORR4 - n (%) [IC _{95%}]	24 (50,0) [35,9 ; 64,1]	5 (10,2) [3,4 ; 22,2]	12 (75,0) [47,6 ; 92,7]	3 (20,0) [4,3 ; 48,1]
Différence - % [IC _{95%}]	39,8 [19,9 ; 56,2]		55,0 [19,7 ; 80,4]	

Des résultats en faveur du groupe BV ont également été observés pour les analyses de l'ORR4 en fonction des sous-groupes planifiés (mais non contrôlés sur le risque alpha) à l'exception de 2 sous-groupes (cf. Annexe 4) :

- les patients ECOG ≥ 1 ,
- les patients avec un score tumoral cutané à l'inclusion = 0.

Enfin, la relation entre le taux de CD30 et le critère de jugement principal a été modélisée par régression logistique chez les patients MF. L'OR n'a pas été associé au taux d'expression CD30 (OR = 7,047 ; IC_{95%} [2,232 ; 21,389] ; p=0,226).

► Critères de jugement secondaires clés

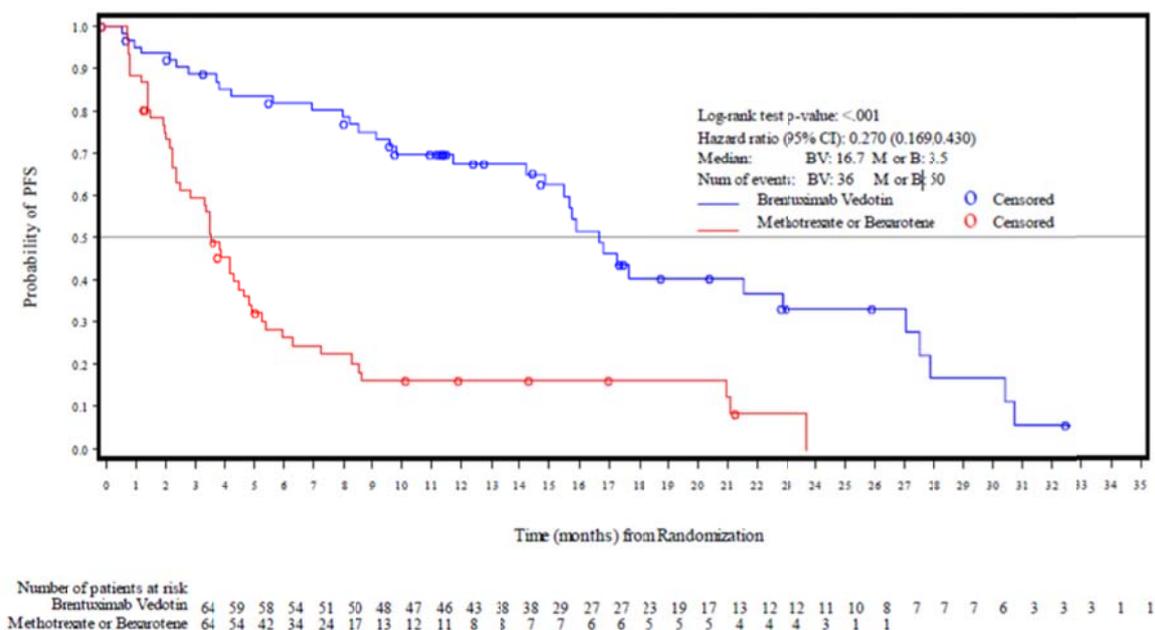
➤ Taux de réponses complètes (CR)

A la date de l'analyse principale (31/05/2016), le taux de réponses complètes évalués par le comité indépendant a été supérieur dans le groupe BV (15,6 %, n = 10) que dans le groupe TCM (1,6 %, n = 1). La différence a été statistiquement significative (14,1 %, IC_{95%} [-4,0 ; 31,5], p ajustée = 0,0046).

➤ Survie sans progression (PFS)

A la date de l'analyse principale (31/05/2016), après un suivi médian de 17,5 mois, le nombre d'événements a été de 36 (56%) dans le groupe BV et de 50 (78 %) dans le groupe TCM. La médiane de survie sans progression a été de 16,7 mois dans le groupe BV et de 3,5 mois dans le groupe TCM (HR = 0,27, IC_{95%} [0,17 ; 0,43], p <0,001). A noter que 28 patients dans le groupe BV et 14 dans le groupe TCM ont été censurés.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (étude ALCANZA)



➤ Réduction maximale moyenne du sous-score de symptômes cutanés du Skindex-29

La réduction maximale moyenne du sous-score de symptômes cutanés par rapport à l'inclusion a été de 28 points dans le groupe BV contre 8,6 points dans le groupe TCM. La différence ajustée a été statistiquement significative ($\Delta = -18,9$ points, $IC_{95\%} [-26,6 ; -11,2]$, $p < 0,001$) et cliniquement pertinente selon le seuil de pertinence clinique calculé par la firme. Compte tenu du fait que l'étude a été réalisée en ouvert, aucune conclusion ne peut être retenue sur ce sous-score de l'échelle de qualité de vie Skindex-29.

▮ **Autres critères de jugement secondaires**

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur les autres critères de jugement (secondaires ou exploratoires). Les résultats sont rapportés uniquement à visée descriptive.

Pour les patients répondeurs, la durée moyenne de réponse était plus élevée dans le groupe TCM (18,3 mois) que dans le groupe BV (15,1 mois). *A contrario* la durée médiane de la réponse cutanée était plus élevée dans le groupe BV (20,6 mois) que dans le groupe TCM (18,3 mois). Enfin la médiane de survie sans événements (SSE) avec un suivi médian de 26,1 mois semblait être significativement supérieure dans le groupe BV par rapport au groupe TCM (9,4 mois vs 2,3 mois, $HR=0,29$ $IC_{95\%} [0,19 ; 0,43]$).

▮ **Analyses post-hoc**

La survie globale (SG) n'a pas fait l'objet d'une évaluation prévue au protocole de l'étude, cependant des données ont été demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM afin d'écartier tout effet délétère du traitement et sont détaillées dans l'EPAR¹³. Les médianes de SG n'étaient pas atteintes. Concernant les patients atteints de LCPAGC, les courbes de survie ont montré une tendance en faveur du BV. A 2 ans, la SG était de 76,0 %, $IC_{95\%} [41,8 ; 91,8]$ dans le groupe BV et de 54,2 %, $IC_{95\%} [20,4 ; 78,9]$ dans le groupe TCM. Pour les patients atteints de MF, les courbes se croisent aux alentours du 17^{ème} mois.

¹³ EMA. ADCETRIS assessment report. 9 novembre 2017. EMA/753623/2017. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf

Des analyses post hoc ont également été réalisées concernant le type de traitements ultérieurs reçus par les patients et le délai avant leur introduction. L'analyse suggère que le délai d'introduction d'une ligne ultérieure a été de 14,3 mois dans le groupe BV et de 5,5 mois dans le groupe TCM et que 59 % (n = 38) des patients du groupe BV ont reçu un traitement ultérieur par rapport à 73 % (n = 47) dans le groupe TCM. Parmi ceux-ci, 89 % et 94 % des groupes BV et TCM ont reçus un traitement systémique, principalement une chimiothérapie (dont MTX) ou une immunothérapie pour le groupe BV et du brentuximab vedotin pour le groupe TCM.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évalué en tant que critère secondaire par un questionnaire de qualité de vie générique validé, l'EQ-5D-3L ainsi que par deux questionnaires spécifiques, le Skindex-29¹¹ et le FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) spécifique aux patients atteints de cancer. Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

Environ 82,5 % et 71 % des patients des groupes BV et TCM avaient complété chacun des questionnaires. Aucun de ces questionnaires n'a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative de qualité de vie entre les groupes.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ALCANZA

A la date de l'analyse principale, la population pour l'évaluation de la tolérance au traitement a comporté 128 patients dont 66 dans le groupe BV et 62 dans le groupe TCM (3 patients du groupe TCM n'avaient, en effet, pas reçu de traitement et ont été exclus de la population pour l'analyse de la tolérance).

Au moins 1 événement indésirable (EI) a été rapporté chez 95 % (63/66) des patients dans le groupe BV et 90 % (56/62) des patients dans le groupe TCM.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés dans le groupe BV par rapport au groupe TCM, ont été des neuropathies périphériques sensitives (45 % vs 2 %), des nausées (36 % vs 13 %), des diarrhées (29 % vs 6 %), des vomissements (17 % vs 5 %), l'alopecie (15 % vs 3 %), une diminution de l'appétit (15 % vs 5 %), des arthralgies (12% vs 6 %), des myalgies (12 % vs 3 %), un prurit généralisé (11 % vs 2 %) , un rash maculopapuleux (11 % vs 5 %) et une dyspnée (11 % vs 0)

Les EI ont été de grade ≥ 3 chez 41% (27/66) des patients du groupe BV et 47% (29/62) des patients du groupe TCM.

Au moins un EI lié au traitement a été rapporté chez 86 % (57/66) des patients du groupe BV et 71 % (44/62) des patients du groupe TCM.

La proportion de patients présentant au moins un EI de grade ≥ 3 considéré comme lié au traitement a été de 29% dans les deux groupes de traitement.

La proportion de patient ayant rapporté un EIG a été identique dans les deux groupes de traitement (29 %), cependant ces EIG ont été considérés comme liés au traitement pour 14% des patients du groupe BV et 5% des patients du groupe TCM. Les EIG les plus fréquents dans le groupe BV étaient des cellulites (3 %) et de la fièvre (3 %). Les EIG les plus fréquents dans le groupe TCM étaient un sepsis (5 %) et de la fièvre (6 %).

De plus, 16/66 patients du groupe BV (24 %) et 5/62 patients (8 %) du groupe TCM ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Parmi les EI d'intérêt spécifique on note les neuropathies périphériques, rapportées chez 67 % des patients du groupe BV (44/66) dont 68 % de neuropathies périphériques sensitives (30/44). Les neuropathies ont entraîné un arrêt temporaire du traitement chez 36 % des patients (16/44) et un

arrêt définitif dans 20 % des cas (9/44) après un délai médian de 11 cycles de traitement. On distingue également des neutropénies, rapportées avec une fréquence légèrement supérieure dans le groupe BV (9 % vs 6 %). Enfin des EI moins communs précédemment observés chez les patients traités par brentuximab vedotin (toxicité pulmonaire, syndrome de Steven-Johnson, lencoencéphalopathie multifocale progressive, syndrome de lyse tumorale) n'ont pas été rapportés dans cette étude.

Enfin, à la date de l'analyse principale, 16/66 patients (24%) étaient décédés dans le groupe BV et 14/62 (23%) dans le groupe TCM. Au total dans le groupe BV, 12/16 décès (75 %) ont été liés à la progression de la maladie et 4/16 (25%) décès sont survenus dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement (12/16 (75%) sont survenus plus de 120 jours après l'arrêt du traitement). Un seul décès a été relié au traitement (syndrome de défaillance multiviscérale). Dans le groupe TCM, 10/14 décès (71 %) ont été liés à la progression de la maladie et aucun décès n'a été relié au traitement. Aucun décès n'est survenu dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement et 7/14 décès (50%) sont survenus plus de 120 jours après l'arrêt du traitement.

8.3.2 Données de tolérance issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance »

Le profil de sécurité d'ADCETRIS est basé sur les données des essais cliniques disponibles, le programme compassionnel (ATU), et l'expérience après commercialisation acquise jusqu'à ce jour. [...]

Dans les données compilées d'ADCETRIS en monothérapie dans les études sur le LH, le LAGCs et le LTC (voir rubrique 5.1 du RCP) les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient les suivants : infections, neuropathie périphérique sensitive, nausées, fatigue, diarrhée, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie, éruption cutanée, toux, vomissements, arthralgie, neuropathie périphérique motrice, réactions liées à la perfusion, prurit, constipation, dyspnée, perte de poids, myalgie et douleur abdominale.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12 % des patients. La fréquence de ces effets indésirables graves individuels était ≤ 1 %.

Les événements indésirables ont motivé un arrêt du traitement par le brentuximab vedotin chez 24 % des patients. [...]

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

Dans les essais cliniques, la neutropénie a motivé un report de traitement chez 14 % des patients. Une neutropénie de Grade 3 a été rapportée chez 13 % des patients et une neutropénie de Grade 4 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucun patient n'a nécessité de diminution de dose ni d'interruption du traitement pour la neutropénie. [...] Une neutropénie fébrile a été rapportée chez < 1 % des patients (voir rubrique 4.2 du RCP).

Infections graves et infections opportunistes

Dans les essais cliniques, des infections graves et des infections opportunistes sont apparues chez 10 % des patients. Des cas de sepsis ou de choc septique sont apparus chez < 1 % des patients. Les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées étaient le zona et l'herpès simplex

Neuropathie périphérique

Dans les essais cliniques, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 59 % de la population et une neuropathie périphérique motrice a été observée chez 14 % des

patients. La neuropathie périphérique a conduit à l'interruption du traitement chez 15 % des patients, à une réduction de la dose chez 15 % des patients et à un report de la dose chez 17 % des patients. [...]

Réactions liées à la perfusion

Des cas de RLP, tels que céphalées, rash, dorsalgie, vomissements, frissons, nausées, dyspnée, prurit et toux, ont été rapportés chez 13 % des patients. Des cas de réactions anaphylactiques ont été signalés (voir rubrique 4.4 du RCP). »

8.3.3 Données de tolérance issues du PGR

ADCETRIS fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) qui a été mis à jour en date du 18 août 2016 (version 12.3) :

- Risques importants identifiés :
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - Toxicité pulmonaire associée à l'utilisation combinée de la bléomycine et du brentuximab vedotin
 - Neuropathie périphérique (sensorielle et motrice)
 - Myelosuppression (neutropénie, neutropénie fébrile, thrombocytopénie et anémie)
 - Infection (bactériémie, sepsis, choc septique et infections opportunistes)
 - Réaction liée à l'injection
 - Hyperglycémie
 - Syndrome de Steven-Johnson / nécrolyse épidermique toxique
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Anticorps anti-thérapeutique
- Risques potentiels importants :
 - Hépatotoxicité sévère
 - Toxicité pulmonaire
 - Complications gastro-intestinale
 - Toxicité sur la reproduction
 - Déplétion thymique (pédiatrique)
- Informations manquantes :
 - Tolérance chez le patient pédiatrique
 - Tolérance chez le patient présentant une défaillance cardiaque
 - Tolérance à long terme

8.3.4 Données de tolérance issues du PBRER

Les données de tolérance du brentuximab vedotin proviennent également des deux derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 20 février 2016 au 18 février 2018.

A cette date l'exposition cumulée au traitement était de 42 102 patients. Durant cette période, 6 signaux de tolérance ont été détectés, évalués et clos sans qu'un lien avec ADCETRIS n'ait été mis en évidence (coagulation intravasculaire disséminée, diabète de type II /acidocétose diabétique, toxicité rénale, infection/réactivation du cytomégalovirus, toxicité pulmonaire infectieuse ou non en association au nivolumab et maladie veino-occlusive hépatique).

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) suite à son extension d'indication dans les lymphomes T cutanés (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique a été limitée à deux sous-types de LTC : le mycosis fongoïde (MF) CD30+ et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+.

Les données disponibles reposent essentiellement sur les résultats de l'analyse principale de l'étude ALCANZA, une étude phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du brentuximab vedotin (BV) par rapport à un traitement laissé au choix de l'investigateur (TCM) chez des patients adultes avec un diagnostic histologiquement confirmé de MF ou de LCPAGC CD30 + et ayant reçu au préalable un traitement antérieur.

Les patients pouvaient recevoir du BV à la dose de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines pendant un maximum de 16 cycles ou le TCM pendant 48 semaines à savoir 5 à 50 mg par semaine de méthotrexate ou 300 mg/m² par jour de bexarotène (TARGRETIN) par voie orale.

Au total, 128 patients (64 dans le groupe BV et 64 dans le groupe TCM) avec un MF (n = 97) ou un LCPAGC (n = 31) CD30 + ont été inclus. Les caractéristiques démographiques des patients et les traitements préalablement reçus étaient comparables à l'inclusion. Il s'agissait en majorité d'hommes (55 %), d'âge moyen 58 ans en bon état général (ECOG de 0 ou 1) ayant reçus en moyenne 1 traitement cutané et 2 traitements systémiques notamment du MTX (40 % des cas), une immunothérapie (43 %) et du bexarotène (38 %). Les caractéristiques cliniques n'étaient pas comparables puisque les patients du groupe BV présentaient une maladie plus avancée avec une maladie plus ancienne.

La supériorité du BV par rapport au groupe TCM a été démontrée sur le taux de réponse objective persistant 4 mois – ORR4 évalué par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal), 56,3 % vs 12,5 %, $\Delta = 43,8$ %, IC_{95%} [29,1 ; 58,4], p<0,001. Le brentuximab vedotin a également montré sa supériorité par rapport au TCM sur les critères de jugement secondaires clés qui étaient le taux de réponse complète (15,6 % vs 1,6 %, $\Delta = 14$ %, IC_{95%} [-4,0 ; 31,5], p ajustée = 0,0046), la survie sans progression (16,7 mois vs 3,5 mois, HR = 0,27, IC_{95%} [0,17 ; 0,43], p <0,001) ainsi que sur la réduction maximale moyenne des symptômes cutanés (-28 points vs -8,6 points, $\Delta = -18,9$ points, IC_{95%} [-26,6 ; -11,2], p<0,001).

Les données de tolérance issues de l'étude ALCANZA ont confirmé le profil de tolérance observé dans les indications hématologiques de cette spécialité. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été des neuropathies périphériques (67 % des patients) dont des neuropathies sensitives (45 % des patients), des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), des alopecies et de la fatigue. Les taux d'événements indésirables de grade > 3 et d'EIG ont été similaires dans les deux groupes de traitement. Le nombre de malades ayant arrêté le traitement pour cause d'effet indésirable était nettement supérieur dans le groupe BV (24 %) que dans le groupe témoin (8 %).

Au total, l'étude ALCANZA a démontré la supériorité du brentuximab vedotin par rapport au méthotrexate faible dose ou au bexarotène chez des patients atteints de LTC (MF ou LCPAGC) en cas d'échec à un premier traitement systémique en termes de réponse objective durable (ORR4). Le profil de tolérance connu est surtout marqué par des neuropathies périphériques (2/3 des patients) dont 20 % ont provoqué un arrêt définitif du traitement.

La portée des résultats est néanmoins limitée par :

- l'utilisation d'un taux de réponse comme critère de jugement principal et l'absence d'analyse de la survie globale compte tenu de l'inclusion de patients en stades avancés dont le pronostic vital est engagé à court ou moyen terme (environ 2/3 des patients aux stades \geq IIB et 20 % des patients en stade IV pour le MF),
- l'absence d'analyse en sous-groupe prévue au protocole selon l'espérance de vie et le pronostic des patients, compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse en termes de sévérité de la maladie,
- un biais de mesure possible sur le critère de jugement principal notamment sur la composante dermatologique évaluée par l'investigateur compte tenu du caractère ouvert de l'étude,
- l'absence de données sur l'homogénéité de l'effet du traitement entre les composantes du critère de jugement principal (scores de réponse dermatologique, ganglionnaire, viscérale et hématologique)
- le déséquilibre entre les deux groupes concernant la sévérité de la maladie à l'inclusion sans que cela ne remette en cause la conclusion sur les résultats,

Au total, compte tenu :

- des données cliniques disponibles (une étude en ouvert ayant comparé BV à un traitement au choix du médecin parmi MTX à faible dose ou bexarotène) démontrant un bénéfice d'ADCETRIS en terme de réponse objective persistant au moins 4 mois et de survie sans progression, dans une population hétérogène de patients en termes de pronostic,
- du gain observé par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose et du critère de jugement principal utilisé, considérés comme pertinents uniquement pour les stades précoces de bon pronostic,
- l'absence de données sur la survie globale, conformément au protocole, alors que 2/3 des patients inclus atteints de MF avaient un pronostic vital engagé à court ou moyen terme, et donc la difficulté à apprécier l'impact clinique supplémentaire d'ADCETRIS dans cette sous population
- de la neurotoxicité importante en comparaison au bexarotène et au MTX faible dose,
- de l'absence de conclusion pouvant être retenue sur l'impact d'ADCETRIS sur la qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude,
- et de l'absence de donnée comparative *versus* d'autres traitements pouvant être utilisés, tout particulièrement les chimiothérapies conventionnelles,

l'impact supplémentaire d'ADCETRIS en termes de morbi-mortalité dans le traitement du MF et du LCPAGC est mineur. ADCETRIS participe à la couverture du besoin médical identifié.

A souligner qu'aucune donnée n'a été fournie concernant l'utilisation du BV dans les autres sous-types de LTC CD30+ inclus dans l'indication de l'AMM (notamment la papulose lymphomatoïde).

08.5 Programme d'études

Aucune autre étude n'est en cours ou à venir dans cette indication.

ADCETRIS est actuellement en cours de développement dans le LH CD30+ en 1^{ère} ligne et dans les lymphomes T périphériques CD30+ en 1^{ère} ligne.

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) est en cours dans le LH et le LAGCs CD30+.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Traitement du MF après échec d'au moins un traitement systémique

La prise en charge du MF dépend du stade pronostic évalué à l'aide de la classification TNMB des LTC de l'*International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)* et de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (cf. Annexes 1 et 2).

La prise en charge des stades précoces (stades IA, IB et IIA), repose en 1^{ère} ligne sur la prescription de traitements locaux dont les corticoïdes topiques, la PUVA thérapie, les UVB ou une chimiothérapie par voie topique à base de chlorméthine (LEDAGA). En 2^{ème} ligne pour les patients réfractaires (ou avec une contre-indication) aux traitements locaux, l'utilisation de la radiothérapie externe locale à faible dose peut suffire. Dans le cas contraire, il est possible d'utiliser en seconde intention des traitements systémiques (IFN- α et rétinoïdes, en monothérapie, associés entre eux ou aux traitements locaux), du méthotrexate (MTX) à faible dose ou une irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons (TSEB).

Le traitement de 1^{ère} ligne des stades avancés (stades IIB, IIIA et IIIB), repose également sur l'utilisation de traitements systémiques (rétinoïdes et/ou IFN- α pouvant être associés aux traitements locaux) ainsi que sur le MTX faible dose, la TSEB ou la photophorèse extracorporelle. En cas de maladie réfractaire, les recommandations proposent d'utiliser en 2^{ème} ligne une chimiothérapie à base de gemcitabine ou doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie type CHOP ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles. En cas de stade très avancé (IVA et IVB) il convient de débiter d'emblée un traitement de 1^{ère} ligne par une monochimiothérapie (gemcitabine ou doxorubicine liposomale). En cas d'échec ou de maladie réfractaire, une polychimiothérapie (type CHOP) ou une allogreffe de cellule souches hématopoïétiques doit être envisagée.

En cas de rémission, quel que soit le stade, une maintenance par un traitement local ou systémique est à envisager.

Traitement du LCPAGC après échec d'au moins un traitement systémique

La prise en charge des LCPAGC en cas de lésions solitaires ou localisées repose sur une radiothérapie externe locale ou sur une excision chirurgicale.

En cas de lésions cutanées multifocales, il convient de débiter un traitement par MTX faible dose ou, en cas de lésions peu nombreuses, par radiothérapie.

Enfin, en cas de maladie extra-cutanée ou de progression très rapide, une polychimiothérapie peut être envisagée.

A noter que les recommandations les plus récentes⁴ préconisent l'utilisation du brentuximab vedotin au même stade que les mono-chimiothérapies à base de gemcitabine ou doxorubicine liposomale dans le traitement du MF et en cas de maladie multifocale réfractaire ou en cas d'invasion extra-cutané dans le traitement du LCPAGC.

Place d'ADCETRIS dans la stratégie thérapeutique

ADCETRIS est un traitement pour les patients adultes atteints de MF et de LCPAGC CD30+ après échec d'au moins un traitement systémique.

La place d'ADCETRIS par rapport aux chimiothérapies conventionnelles n'est pas connue, notamment chez les patients en stade avancés, faute de données comparatives.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le mycosis fongoïde (MF) et le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) sont des lymphomes de bas grades, indolents et non graves aux stades précoces mais pouvant engager le pronostic vital aux stades avancés.
- ▶ ADCETRIS est un traitement à visée curative du MF et du LCPAGC.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirable est important.
- ▶ Il existe des alternatives en cas d'échec à un premier traitement systémique
- ▶ ADCETRIS est un traitement pour les patients adultes atteints de MF et de LCPAGC CD30+ après échec d'au moins un traitement systémique.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du MF et du LCPAGC avec un retentissement sur la qualité de vie et le pronostic vital pour les patients aux stades avancés,
- leur faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert après échec d'un traitement systémique,
- de l'impact démontré sur la morbidité en termes de réponse objective et de survie sans progression et de l'absence de donnée sur la survie globale pour les patients dont le pronostic vital est engagé,
- de l'impossibilité de conclure quant à l'impact d'ADCETRIS sur la qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude ALCANZA,
- de l'impact potentiellement attendu sur l'organisation des soins par rapport aux traitements administrés par voie orale, en raison des modalités d'administration d'ADCETRIS,

ADCETRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS est important dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ADCETRIS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de brentuximab vedotin par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose en termes de réponse objective persistant au moins 4 mois et de survie sans progression dans une étude ayant inclus des patients atteints de MF et de LCPAGC,
- du critère de jugement principal utilisé et du gain observé par rapport au bexarotène et au méthotrexate faible dose sur ce critère, considérés comme pertinents uniquement pour les stades précoces, de bon pronostic,
- de l'absence de données sur la survie globale, conformément au protocole, alors que 2/3 des patients inclus atteints de MF avaient un pronostic vital engagé à court ou moyen terme,

- et du profil de tolérance d'ADCETRIS marqué par une neurotoxicité importante, en comparaison au bexarotène et au méthotrexate faible dose, la Commission considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport au bexarotène (TARGRETIN) et au méthotrexate faible dose dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) CD30+ et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.

010.3 Population cible

La population cible d'ADCETRIS correspond à l'ensemble des patients adultes atteints de Mycosis Fongoïde CD30+ ou de Lymphomes Cutanés Primitifs Anaplasique à Grandes Cellules CD30+ après au moins un traitement systémique antérieur.

D'après Orphanet, la prévalence des LTC serait de 24/100 000 habitants en Europe¹⁴. Selon l'OMS, le MF représenterait environ 55 % des LTC^{2,4} et la prévalence du MF serait estimée à 13,2/100 000 habitants. Après extrapolation à la population adulte française¹⁵, le nombre de patients adultes atteints de MF peut être estimé à 6 920 patients en France.

Parmi ceux-ci, selon une étude de l'EORTC¹⁰, environ 70 % (4 840 patients) sont atteints d'un stade précoce (IA, IB, IIA) et 30 % (2 080) d'un stade avancé (IIB, IIIA, IIIB, IV). Une revue de la littérature de 2011⁸ a estimé qu'environ 5 % des patients aux stades précoces (240 patients) et jusqu'à 25 % des patients aux stades avancés (520 patients) sont CD30 positifs.

Enfin, selon une analyse rétrospective de 2015 d'une base de données australienne sur les lymphomes cutanés¹⁶, le nombre de patients en échec d'un traitement systémique serait d'environ 90 %.

Le nombre de patients atteints de MF susceptibles d'être traités par ADCETRIS est donc estimé à environ 685 patients.

Selon l'OMS, le LCPAGC représenterait quant à lui environ 10 % des LTC^{2,4} et la prévalence du LCPAGC serait donc estimée à 2,4/100 000 habitants en Europe. Après extrapolation à la population adulte française¹⁵, le nombre de patients adultes atteints de LCPAGC peut être estimé à 1 260 patients en France. Selon les recommandations européennes récentes, seuls 10 % de ceux-ci ont une forme multi-lésionnelle nécessitant un traitement systémique⁶. Enfin, sur avis d'expert, le nombre de patients nécessitant une deuxième ligne de traitement systémique serait de 60 %.

Le nombre de patients atteints de LCPAGC susceptibles d'être traités par ADCETRIS est donc estimée à environ 75 patients.

Au total, la population cible d'ADCETRIS® est donc estimée à environ 760 patients en France.

¹⁴ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juin 2018 - Numéro 2. Disponible sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

¹⁵ La population adulte française est estimée à 52 405 723. INSEE - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France.

¹⁶ Hughes CF *et al.* Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood 2015;125:71-81.

Annexe 1 : Classification TNMB du Mycosis fongoïde (et Syndrome de Sézary) selon les critères ISCL/EORTC modifiés⁵

T : Atteinte cutanée	
T1	lésions cutanées limitées érythémateuses en macules ou plaques < 10 % de la surface corporelle
T2	lésions cutanées érythémateuses en macules ou plaques > 10 % de la surface corporelle
T3	une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > 1 cm)
T4	érythrodermie généralisée (surface corporelle atteinte > 80 % SC)
N : Atteinte ganglionnaire	
N0	pas d'adénopathie périphérique palpable
N1	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 1 ou NCI LN ₀₋₂)
N2	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 2 ou NCI LN ₃)
N3	adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 3-4, NCI LN ₄ , clone +/-)
Nx	adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation
M : Atteinte viscérale	
M0	pas d'atteinte viscérale
M1	atteinte viscérale
B : Atteinte sanguine	
B0	< 5 % cellules de Sézary circulantes
B1	> 5 % de cellules de Sézary circulantes, < 1000/μL
B2	cellules de Sézary > 1000/ μL avec un clone T majoritaire

SC : Surface corporelle, NCI : National Cancer Institute

Annexe 2 : Stades cliniques du Mycosis Fongoïde (et SS) selon la classification TNMB de l'ISCL/EORTC⁵

Stades cliniques	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0-1
IIIB	4	0-2	0	0-1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0 à 3	1	0-2

Annexe 3 : Scores de réponse globale (GRS) et de réponse cutanée définis par l'ISCL/EORTC⁵

Score de réponse globale (GRS)					
GRS	Définition	Score de réponse cutanée	Score de réponse ganglionnaire*	Score de réponse viscérale*	Score de réponse hématologique*
CR	Disparition complète de toutes preuves cliniques de la maladie	CR	CR (ou NC) dans toutes les catégories		
PR	Régression de la maladie (mesurable)	CR	Au moins une catégorie qui n'a pas de CR (ou NC) mais aucune catégorie en PD		
		PR	CR ou PR dans au moins une catégorie concernée à la baseline et aucune catégorie en PD		
SD	Echec d'obtention d'une CR ou PR ou PD	PR	Pas de CR ou PR mais aucune catégorie en PD		
PD	Progression de la maladie	SD	CR (ou NC), PR ou SD dans au moins une catégorie mais aucune catégorie en PD		
		PD dans une catégorie			
Rechute	Réapparition de la maladie après l'obtention d'une CR	Rechute dans une catégorie			

CR : Réponse complète, PR : Réponse partielle, SD : maladie stable, PD : Progression de la maladie, NC : Non concerné à la baseline

Score de réponse cutanée (basé sur le mSWAT)	
CR	Disparition de 100 % des lésions cutanées
PR	Disparition de 50 à 99% des lésions cutanées sans nouvelle tumeur
SD	Augmentation des lésions cutanées inférieure à 25 % jusqu'à la disparition de moins de 50 % des lésions cutanées sans nouvelle tumeur (T3)
PD	Augmentation des lésions cutanées de plus de 25 % ou apparition de nouvelles tumeurs
Rechute	Toute réapparition de la maladie après une CR

CR : Réponse complète, PR : Réponse partielle, SD : maladie stable, PD : Progression de la maladie, mSWAT : modified Severity weighted assessment Tool (outil pondéré d'évaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée)

* Se reporter à la publication d'Olsen et al. 2011⁵ pour les scores de réponse ganglionnaire, viscérale et hématologique.

Annexe 4 : Analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal ORR4 (étude ALCANZA)

