



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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, en l'absence de mutation ALK ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI \geq 2.

Avis défavorable au remboursement chez les patients ALK+ ayant un score IPI $<$ 2, faute de données disponibles.

► 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, avec une incertitude sur le gain absolu en survie globale en l'absence de sa quantification. Par conséquent, ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone est l'option de traitement recommandée en 1^{ère} ligne du lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques (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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	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	<p>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), <u>uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI\geq2.</u></p> <p>Insuffisant dans le traitement du LAGCs non précédemment traité en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP), <u>chez les patients ALK+ ayant un score IPI$<$2, faute de données disponibles.</u></p>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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\geq2, avec toutefois une incertitude sur le gain absolu en termes de survie globale en l'absence de sa quantification, <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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\geq2.</p>
ISP	ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire 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, 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, <u>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.</u>
Population cible	La population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des LAGCs en l'absence de mutation ALK (ALK-) ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI \geq 2 est estimée au maximum à 170 nouveaux patients par an en France.
Recommandations	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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (brentuximab vedotin) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes non précédemment traités atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP). ADCETRIS (brentuximab vedotin) a obtenu cette extension d'indication chez les patients naïfs de traitement le 12 mai 2020.

Il dispose déjà d'une AMM conditionnelle dans le traitement des LAGCs en rechute ou réfractaires, obtenue le 25 octobre 2012, et évaluée par la CT le 6 mars 2013¹ où elle a reconnu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III). Dans le cadre du plan de gestion de risques lié à l'AMM conditionnelle initiale dans cette indication, l'EMA avait souhaité disposer de données supplémentaires, notamment le rapport d'une étude clinique randomisée chez des patients atteints d'un lymphome à cellules T matures nouvellement diagnostiqué, dont 75% (\pm 5%) des patients devaient être atteints de LAGCs. Le laboratoire a ainsi mis en place l'étude ECHELON-2 en 1^{ère} ligne dont les résultats sont désormais disponibles. Finalement, au regard de l'effectif majoritaire de patients atteints de LAGCs inclus dans l'étude et des différences entre les sous-types de lymphomes T périphériques, notamment en termes de pronostic, l'indication initialement revendiquée par la firme dans l'ensemble des lymphomes T périphériques CD30+ non précédemment traités a été restreinte à l'issue de l'évaluation par le CHMP au seul sous-type des LAGCs.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) fait l'objet d'une ATU de cohorte d'extension d'indication dans les lymphomes T périphériques CD30+, indication plus large que l'AMM qui concerne également d'autres histologies de lymphomes non-hodgkiniens à cellules T périphériques, outre le LAGCs.

Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) est un conjugué anticorps-médicament composé d'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.

Il a été évalué de nombreuses fois par la Commission dans d'autres indications, en particulier dans le lymphome hodgkinien.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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).

- 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).

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

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

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

- **ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) (voir rubrique 5.1).**

- 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). »

03 POSOLOGIE

« LAGCs non précédemment traité

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 atteints de LAGCs non précédemment traités et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4). »

04 BESOIN MEDICAL

Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) est une maladie rare (prévalence inférieure à 1/100 000), qui représente moins de 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.

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 extranodaux 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 :

² Orphanet. Liste des maladies rares et de leurs synonymes. Janvier 2020. Disponible sur le site : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf (consulté le 10/08/2020)

³ EPAR ADCETRIS du 26 mars 2020

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).

- 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+ IPI 0-1, et inférieure à 50 % pour les patients ALK+ 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- IPI 0-1 et entre 10 et 30 % pour les ALK- 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).⁵

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 réfractaire (données 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 2013¹) pouvant amener à l'allogreffe.⁵

Le besoin médical en première ligne est actuellement partiellement couvert par le protocole CHOP +/- associé à l'étoposide, suivi ou non d'une autogreffe de cellules souches. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques nouvellement diagnostiqués.

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

⁶ NCCN Guidelines. T-cell lymphomas. Version 1.2020

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).

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'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.

05.1 Médicaments

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

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.

05.2 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.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les données transmises par la firme, les informations concernant la prise en charge en Europe d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans l'indication concernée sont les suivantes :

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LES LAGCs

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 06 mars 2013 (Inscription Collectivités)
Indication	« ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ADCETRIS est important dans l'indication de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	ADCETRIS représente un traitement de recours, quel que soit le statut antérieur de la greffe, dans la prise en charge du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire.
ASMR (libellé)	En dépit de données très limitées mais compte tenu du pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée, la Commission de la transparence considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez l'adulte dans la prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> • Du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.
Etudes demandées	Dans le cadre de l'octroi de l'AMM conditionnelle, le titulaire de l'AMM doit mener : <ul style="list-style-type: none"> • Données complémentaires du suivi de la survie globale (Rapports annuels jusqu'en 2015 et 2016) ; • Etude simple bras dans une population semblable à la population atteinte de LAGCs, étudiant le pourcentage de réponse, la durée de réponse, la proportion de deuxième ASCT avec des données dans des sous populations conformément au protocole validé par le CHMP (Rapport d'étude final à partir de Q1 2016) ; • Etude simple bras dans une population de LH récidivant/réfractaire, non éligible à l'ASCT pour évaluer le pourcentage de réponse, la survie sans progression, la survie globale, la proportion de patients allant jusqu'à la greffe et la sécurité (environ 60 patients) conformément au protocole validé par le CHMP (Rapport d'étude final à partir de Q2 2016) ; • Etude MA25101 de sécurité post AMM (PASS) dans les deux populations de patients atteints de LH et de LAGCs (n=500) réalisée en incluant un nombre suffisant de patients atteints de LAGCs (au moins 50 patients) (Rapport d'étude final : 31/12/2018).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) repose sur une étude clinique (ECHELON-2) de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus double 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.

L'étude a inclus 452 patients atteints de différents sous-types de LTP : les LTP sans autre spécificité (PTCL-NOS), les lymphomes T angioimmunoblastiques (AITL), les lymphomes T associés à HTLV-1 (ATLL), les lymphomes T associés à une entéropathie (EATL), les lymphomes T hépatospléniques (HSTL) et les lymphomes anaplasiques à grande cellules systémique (LAGCs).

Au regard de l'effectif majoritaire de patients atteints de LAGCs (70 % des patients inclus) et des différences entre les sous-types de LTP, notamment en termes de pronostic, l'AMM de ADCETRIS (brentuximab vedotin) a été restreinte aux seuls patients atteints de LAGCs.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) fait l'objet d'une ATU de cohorte d'extension d'indication dans les lymphomes T périphériques CD30+, indication plus large que l'AMM qui concerne également d'autres histologies de lymphomes non-hodgkiniens à cellules T périphériques, outre le LAGCs (cf. 08.4 Données d'utilisation).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ECHELON-2

Référence	Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. ⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01777152
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du brentuximab vedotin en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (A + CHP) par rapport à l'association du cyclophosphamide à la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (CHOP), en termes de survie sans progression (SSP), chez les patients atteints d'un lymphome T périphérique CD30 positif en 1 ^{ère} ligne de traitement.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. La randomisation a été stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none">- le score IPI (index de pronostic international) : 0-1 versus 2-3 versus 4-5- le sous type LAGCs : ALK+ versus les autres histologies.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 24/01/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/08/2018 Etude conduite dans 132 centres dans 17 pays (dont 13 centres en France ayant inclus 36 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans ou plus- Lymphome T périphérique nouvellement diagnostiqué CD30-positif* selon la classification de la Revised European-American Lymphoma (REAL) OMS 2008 :<ul style="list-style-type: none">o Anaplasiques à grandes cellules systémiques (LAGCs) ;<ul style="list-style-type: none">▪ ALK+ avec un score IPI ≥2▪ ALK-o A cellules T périphériques non spécifié (PTCL-NOS) ;o A cellules T angioimmunoblastique (AITL) ;o A cellules T adultes / ou les leucémies à cellules T de l'adulte (ATLL) ;

⁸ Horwitz S, O'Connor OA, et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. Lancet, Janvier 2019.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ A cellules T associé à une entéropathie (EATL) ; ○ A cellules T hépatospléniques. <p><i>* La positivité CD30 était définie comme un taux de cellules lymphoïdes exprimant le CD30 ≥10% selon un marquage immunohistochimique.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Score de performance ECOG ≤ 2 ; - Maladie détectable par tomographie à émission de positrons au fluorodeoxyglucose et mesurable avec au moins 1,5 centimètres identifiable par tomographie assistée par ordinateur.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'un autre cancer invasif primitif, d'hémopathies malignes ou d'un syndrome myélodysplasique qui n'a pas été en rémission depuis au moins 3 ans ; - Diagnostic d'une lymphoprolifération T CD30-positif cutanée primitive ; - Antécédent de leuco-encéphalopathie progressive ; - Antécédent de traitement par brentuximab vedotin ; - Traitement en cours à base d'un agent anti-néoplasique ou d'un agent en cours d'investigation.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p style="text-align: center;">Figure 1 : Etude ECHOLON-2 : schéma d'étude</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe A-CHP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Brentuximab vedotin : 1,8 mg/kg en IV à J1 ; - Placebo salin en IV à J1 ; - Cyclophosphamide : 750 mg/m² en IV à J1 ; - Doxorubicine : 50 mg/m² en IV à J1 ; - Prednisone : 100 mg par voie orale à J1 et J5. <p><u>Groupe CHOP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, solution pour injection IV à J1 ; - Cyclophosphamide : 750 mg/m² en IV à J1 ; - Vincristine : 1,4 mg/m² en IV à J1 ; - Doxorubicine : 50 mg/m² en IV à J1 ; - Prednisone : 100 mg par voie orale à J1 et J5. <p>Les traitements étaient administrés dans les 2 groupes pendant 6 à 8 cycles de 21 jours, soit un maximum de 6 mois.</p> <p>En cas de neuropathie motrice (grade 2) ou sensitive (grade 3), une réduction de dose du brentuximab vedotin à 1,2 mg/kg et de la vincristine à 1 mg/m² était possible.</p>

	<p>Les motifs d'arrêt de traitement étaient : la fin de la période de traitement, la progression de la maladie, un événement indésirable, la décision de l'investigateur ou du patient non liée à un événement indésirable, l'arrêt de l'étude ou un autre motif non lié à un événement indésirable.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Précédant le début de l'étude <p>Aucune prémédication ne devait être administrée avant la première dose du traitement. Néanmoins, les patients ayant présenté un événement indésirable lié à la perfusion pouvaient recevoir une prémédication pour les perfusions ultérieures (paracétamol, antihistaminiques, corticostéroïdes, administrés 30 à 60 minutes avant l'injection). En cas de réaction anaphylactique, le traitement était arrêté de manière permanente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une prophylaxie de routine à <i>Pneumocystis jiroveci</i> était réalisée chez l'ensemble des patients et un traitement prophylactique intrathécale était autorisé pour les affections touchant les méninges et le cerveau ; - Des transfusions de plaquettes ou de facteurs de croissance étaient autorisés ; - L'utilisation de facteurs de croissance et/ou d'une chimiothérapie en prévision d'une collection de cellules souches afin de permettre une greffe autologue future étaient autorisés. La mobilisation de cellules souches, la greffe de cellules souches en phase de consolidation et la radiothérapie étaient autorisées à la fin du traitement.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant (analyse ITT) et définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le premier événement parmi les suivants : une première progression de la maladie documentée, le décès du patient ou <u>l'administration d'une chimiothérapie ultérieure anticancéreuse visant à traiter la maladie progressive ou résiduelle.</u></p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u> au total 4 critères de jugement secondaires, évalués par un comité indépendant et hiérarchisés selon l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP) des patients atteints d'un LAGCs, définie comme pour le critère principal ; - Taux de réponse complète (TRC), défini comme la proportion de patients répondeurs selon les critères révisés de réponse des lymphomes malins (<i>Cheson 2007</i>) ; - Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues ; - Taux de réponse objective (TRO), défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle. <p><u>Autres critères de jugement :</u> au total 3 critères de jugement exploratoires, dont un jugé d'intérêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie, évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire) et EQ-5D-5L (European Quality of Life 5-Dimensional)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une diminution d'au moins 30 % du risque de progression ou décès entre les deux groupes de traitement (HR = 0,6895), la SSP attendue dans le groupe A-CHP étant 23,93 mois versus 16,5 mois dans le groupe CHOP (absence de justification dans le dossier), avec une puissance de 80 %, un risque alpha bilatéral de 5 % et tenant compte de possibles sorties d'étude (taux de perdus de vue estimé à 5 %), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 450 patients. Ce nombre permettait d'observer 238 événements de SSP en 60 mois, en tenant compte des 42 mois d'inclusion (11 patients par mois) et de 18 mois de suivi post randomisation du dernier sujet inclus.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale de la survie sans progression était prévue après l'observation de 238 événements dans la population ITT, environ 5 ans après la randomisation du 1^{er} patient. La comparaison entre les deux groupes a été réalisée avec un test du log-rank stratifié selon les strates de randomisation, avec un risque alpha de 5 % et une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée. Le HR et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés selon un modèle de Cox stratifié.</p> <p>Des analyses de sensibilité exploratoires sur le critère principal étaient prévues, dont une censurant les patients ayant reçu un traitement anti tumoral ultérieur.</p>

Des analyses en sous-groupe exploratoires étaient également prévues au protocole, en fonction notamment de l'âge, du sexe, des antécédents, du statut de performance ECOG, du sous type histologique, du statut ALK, du stade de la maladie et du pronostic (IPI).

Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères de jugement secondaires ont été testés selon la séquence hiérarchique suivante afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples :

1. SSP des patients atteints d'un LAGCs évaluée par un comité indépendant
2. TRC évalué par un comité indépendant
3. SG
4. TRO évalué par un comité indépendant

En cas de non-significativité d'un des critères au seuil alpha bilatéral de 0,05, la procédure de tests s'arrêtait et les critères non encore testés dans la hiérarchie étaient non significatifs et considérés exploratoires. La SSP des patients LAGCs et la SG ont été analysées de la même façon que le critère de jugement principal. A la date de l'analyse principale (après 238 événements de SSP), le nombre d'événements de SG estimé était de 185. Un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié a été utilisé pour les comparaisons des taux de réponse complète et objective entre les deux groupes. Une analyse finale de la SG était prévue 2 ans après l'analyse principale.

A noter qu'une analyse intermédiaire de futilité était prévue par un comité indépendant une fois que la moitié des patients avait terminé la période de traitement.

Population d'analyse

L'ensemble des analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population ITT.

Les analyses de tolérance ont été réalisées dans la population de tolérance, chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Principaux amendements au protocole :

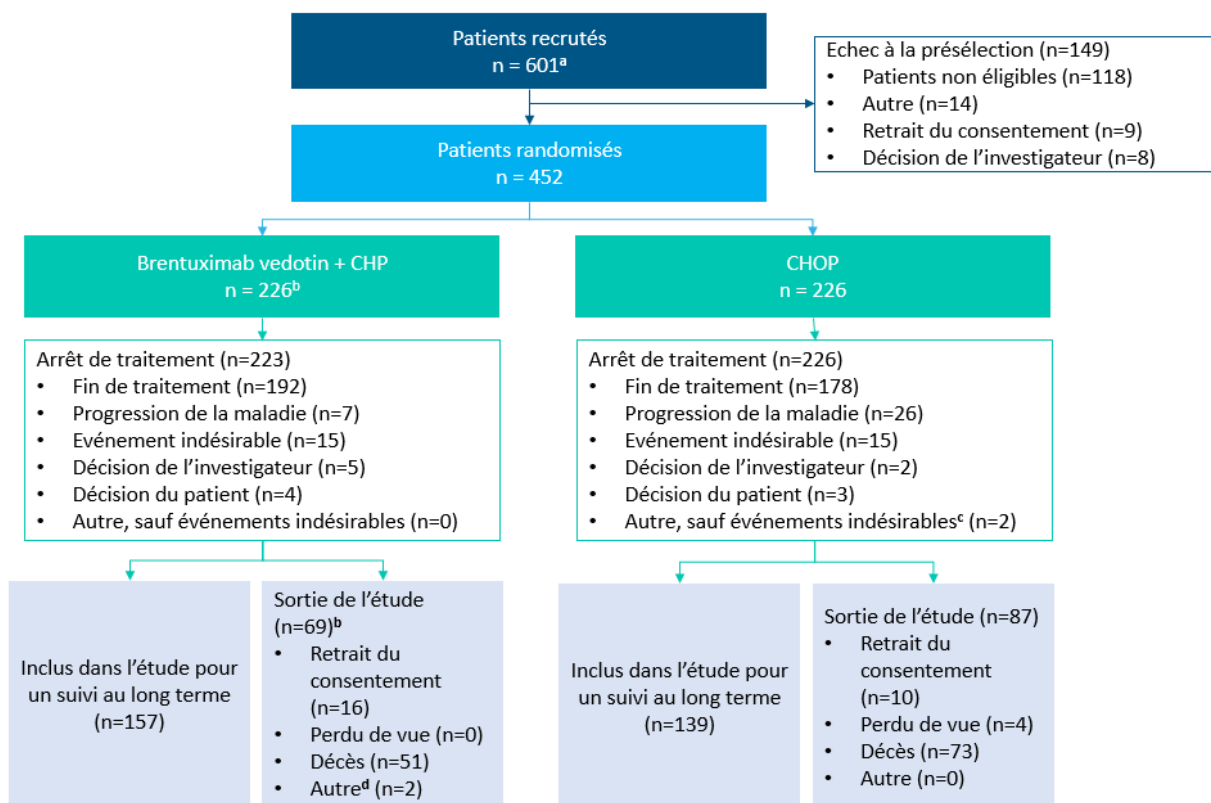
- Amendement 1 (27 septembre 2012) : suppression de l'analyse intermédiaire d'efficacité, analyse intermédiaire de futilité évaluée par un comité indépendant ;
- Amendement 2 (31 janvier 2013) : ajout du taux de réponse objective comme critère de jugement secondaire ;
- Amendement 3 (5 mars 2015) : augmentation du nombre de patients à inclure dans l'étude de 300 à 450 pour un nombre d'événements attendus de 238 ;
- Amendement 4 (15 mai 2018) : précision sur le fait que l'analyse de SSP devait se produire après un total de 238 événements dans la population ITT ou en août 2018 si les 238 événements de SSP n'avaient pas eu lieu à cette date, ajout de l'administration d'une chimiothérapie ultérieure anticancéreuse visant à traiter la progression de la maladie comme un événement de SSP.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 452 patients ont été randomisés dans l'étude, correspondant à la population ITT : 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), cf. Figure 2.

A la date de l'analyse principale (15/08/2018), la totalité des patients avait terminé le traitement. Les causes principales d'arrêt de traitement étaient, respectivement dans le groupe A-CHP versus le groupe CHOP : la fin du traitement (86 % versus 79 %), la progression de la maladie (3 % versus 11 %) ou un événement indésirable (7 % dans chaque groupe). Une majorité de patients étaient toujours inclus dans l'étude pour un suivi au long terme (70 % versus 61 %).



- 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 2. Etude ECHOLON-2 – Disposition des patients

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans la population ITT étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement, cf. Tableau 1. Les patients étaient majoritairement des hommes (63 %), d'âge médian au diagnostic 58 ans ; un tiers d'entre eux était âgé de 65 ans ou plus.

La plupart avait un statut ECOG 0 ou 1 (78 %), un stade avancé de la maladie lors du diagnostic initial (stade III ou IV : 80 %) et un score pronostique élevé (intermédiaire : IPI 2 (34 %) et haut risque : IPI ≥ 3 (44 %)).

La population du sous-type LAGCs comptait 316 patients et représentait 70 % des patients inclus dans l'étude. Cette population correspond à celle de l'AMM. Les caractéristiques des patients atteints de LAGCs étaient homogènes dans les 2 groupes de traitement. Les patients avaient en médiane 55 ans (23 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus). Il s'agissait pour la plupart d'hommes (65 %), avec un statut ECOG de 0 ou 1 (74 %) et un score pronostique élevé (intermédiaire : IPI 2 (37 %) et de haut risque : IPI ≥ 3 (39 %)). Au sein de ce sous-type, 69 % des patients n'avaient pas la mutation ALK (ALK-). Conformément aux critères d'inclusion, les 31 % de patients ALK+ avaient un score IPI ≥ 2 à l'inclusion.

Tableau 1. Etude ECHELON-2 – Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la population ITT

	Groupe A-CHP (N = 226)	Groupe CHOP (N =226)	Total (N =452)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	55,3 (14,7)	54,8 (15,5)	55,1 (15,1)
Médiane	58	58	58
< 65 ans, n(%)	157 (69%)	156 (69%)	313 (69%)
≥ 65 ans, n (%)	69 (31%)	70 (31%)	139 (31%)
Sexe			
Hommes, n(%)	133 (59%)	151 (67%)	284 (63%)
Origine, n (%)			
Caucasien	139 (62%)	142 (63%)	281 (62%)
Asiatique	45 (20%)	54 (24%)	99 (22%)
Afro-américain	12 (5%)	6 (3%)	18 (4%)
Autre	30 (13%)	24 (10%)	54 (12%)
Statut ECOG			
0	84 (37%)	93 (41%)	177 (39%)
1	90 (40%)	86 (38%)	176 (39%)
2	51 (23%)	47 (21%)	98 (22%)
Diagnostic initial, n (%)			
LAGCs	162 (72%)	154 (68%)	316 (70%)
ALK+	49 (22%)	49 (22%)	98 (22%)
ALK-	113 (50%)	105 (46%)	218 (48%)
LTP-NS	29 (13%)	43 (19%)	72 (16%)
AITL	30 (13%)	24 (11%)	54 (12%)
ATLL	4 (2%)	3 (1%)	7 (2%)
EATL	1 (0%)	2 (1%)	3 (1%)
Stade de la maladie lors du diagnostic initial, n (%)			
Stade I	12 (5%)	9 (4%)	21 (5%)
Stade II	30 (13%)	37 (16%)	67 (15%)
Stade III	57 (25%)	67 (30%)	124 (27%)
Stade IV	127 (56%)	113 (50%)	240 (53%)
Score IPI initial, n (%)			
0	8 (4%)	16 (7%)	24 (5%)
1	45 (20%)	32 (14%)	77 (17%)
2	74 (33%)	78 (35%)	152 (34%)
3	66 (29%)	66 (29%)	132 (29%)
4	29 (13%)	25 (11%)	54 (12%)
5	4 (2%)	9 (4%)	13 (3%)
Pourcentage de cellules CD30+ évalué par l'investigateur			
Moyenne (écart-type)	76,5% (32,7)	77,0% (30,7)	76,8% (31,7%)
Médiane	90,5%	90,0%	90,0%

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

Le critère de jugement principal était la SSP 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.

A la date de l'analyse principale (15/08/2018), 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 un gain absolu de 27,4 mois** (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,93], p=0,011 inférieur au seuil de risque alpha de 5 %, différence statistiquement significative), cf. Figure 3.

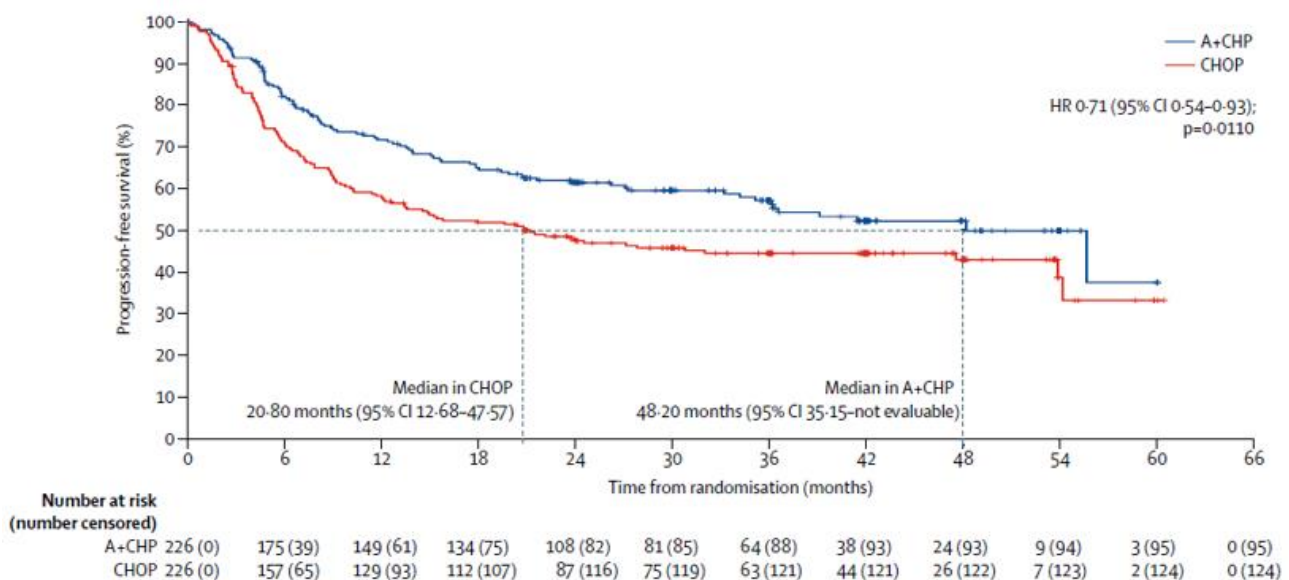


Figure 3. Etude ECHELON-2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant dans la population ITT

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes exploratoires, à l'exception des patients ayant un mauvais score pronostique (score IPI compris entre 4 et 5) et des patients atteints de lymphome T angioimmunoblastique (AITL), cf. annexe 1.

Des analyses de sensibilité étaient également prévues au protocole. Parmi elles, une analyse censurant les patients recevant une thérapie ultérieure a été réalisée (l'administration d'un traitement ultérieur était comptée comme un événement pour l'analyse du critère de jugement principal). La médiane de SSP a été de 56 mois (IC 95% [36,57 ; non estimable]) dans le bras A-CHP versus 32 mois (IC 95% [20,40 ; non estimable]) dans le groupe CHOP (HR=0,75 ; IC_{95%} [0,56 ; 1,00]).

Dans une seconde analyse de sensibilité utilisant les règles de censure de l'EMA, la médiane de SSP a été de 47,1 mois (IC 95% [35,15 ; non estimable]) versus 20,8 mois (IC 95% [12,68 ; 47,57]) dans le groupe CHOP (HR=0,73 ; IC 95% [0,56 ; 0,95]).

Des résultats cohérents ont été retrouvés dans une autre analyse de sensibilité censurant les patients ayant reçu une greffe de cellules souches ultérieure (22 % des patients du groupe A-CHP versus 17 % des patients du groupe CHOP) ou une radiothérapie de consolidation (6 % versus 3 %) : HR=0,71 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,94], suggérant un maintien de la supériorité de l'association A-CHP en l'absence de traitement de consolidation ultérieur.

En l'absence de méthode permettant de contrôler l'inflation du risque alpha, les analyses en sous-groupe et les analyses de sensibilité sont exploratoires.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalué par un comité indépendant

Les critères de jugements secondaires étaient analysés selon l'ordre hiérarchique suivant :

- **Survie sans progression (SPP) dans le sous-type des LAGCs correspondant à l'AMM**

Au 15/08/2018, 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 un gain absolu de 1,5 mois** (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,84], p=0,0031 inférieur au seuil de risque alpha de 5 %, 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), cf. Figure 4.

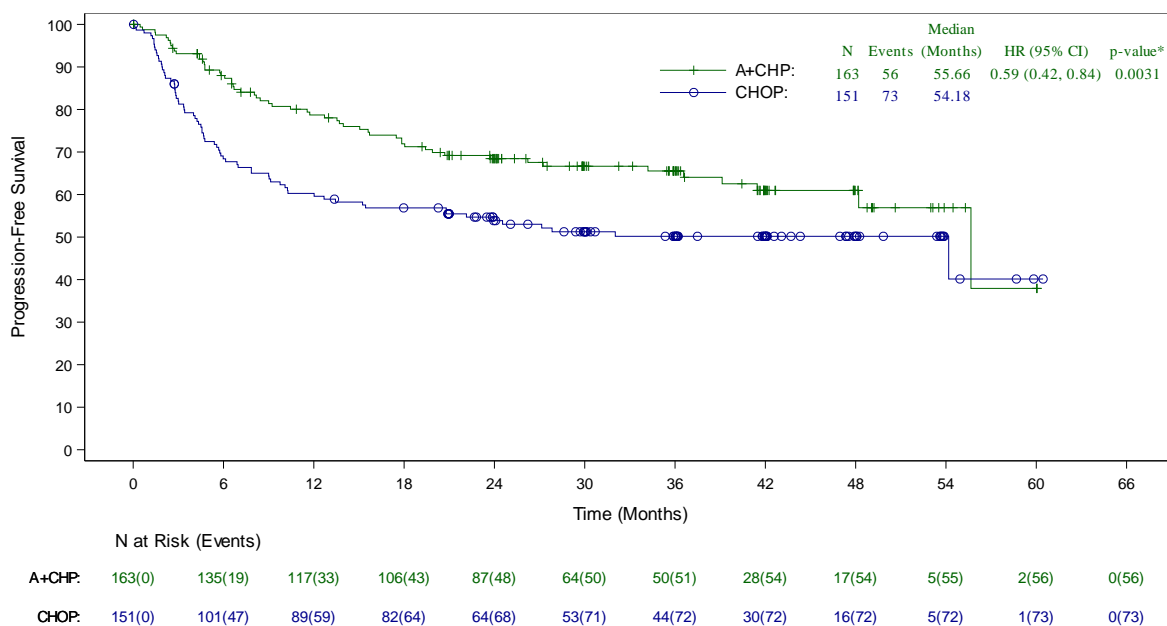


Figure 4. Etude ECHELON-2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant dans la population de l'AMM (sous-type des LAGCs)

Des analyses exploratoires en sous-groupe étaient prévues au protocole, notamment en fonction du statut mutationnel ALK (facteur de stratification à la randomisation). La réduction du risque de progression, de décès ou d'administration d'une chimiothérapie ultérieure anticancéreuse visant à traiter la progression a été de 71 % (HR=0,29 ; IC_{95%} [0,11 ; 0,79]) dans le sous-type LAGCs ALK+ et de 35 % dans le sous-type LAGCs ALK- (HR=0,65 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,95]), en faveur du groupe A-CHP.

- Taux de réponse complète (TRC)

Le TRC dans la population ITT a été de 68 % (IC_{95%} [61 ; 74]) dans le groupe A-CHP versus 56 % (IC_{95%} [49 ; 62]) dans le groupe CHOP, soit une différence absolue de 12 % (IC_{95%} [3 ; 21]), statistiquement significative (p=0,0066 inférieur au seuil de 5 % pré spécifié).

Dans le sous-groupe des LAGCs correspondant à l'AMM (analyse exploratoire), la différence absolue en termes de réponse complète a été de 18 % (IC_{95%} [7 ; 28]), avec TRC = 71 % dans le groupe A-CHP versus 53 % dans le groupe CHOP.

- Survie globale dans la population ITT

A la date de l'analyse, 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. Les médianes de SG n'étaient atteintes dans aucun des groupes (HR=0,66 [IC_{95%} 0,46 ; 0,95], p=0,0244 inférieur au seuil de 5 % pré spécifié, différence statistiquement significative).

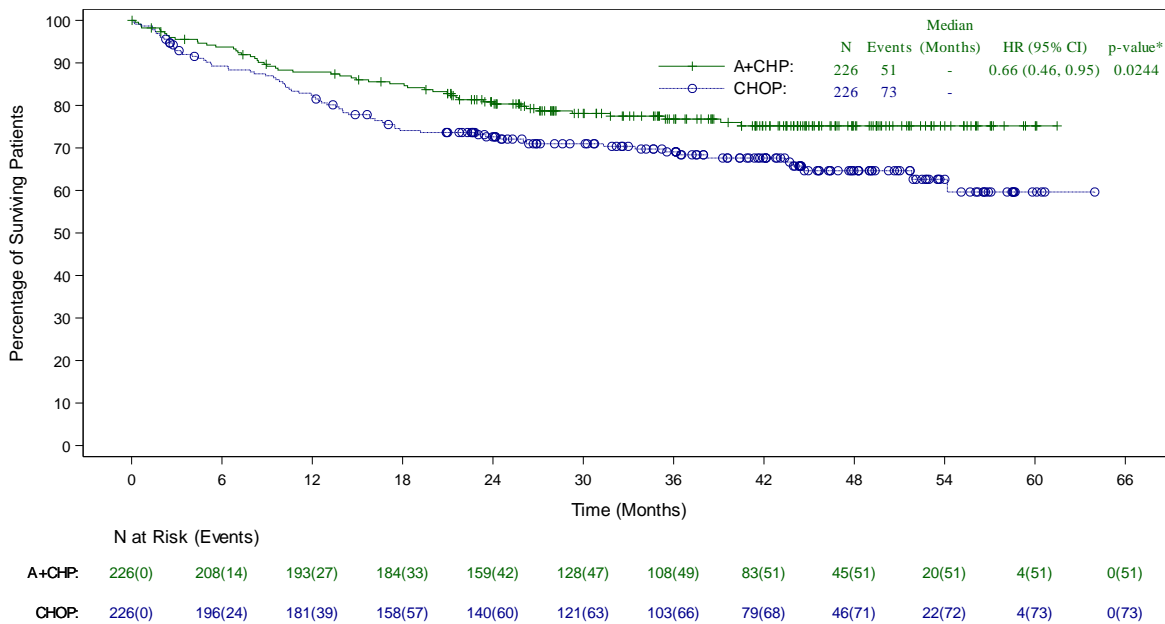


Figure 5. Etude ECHOLON-2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes exploratoires, à l'exception des patients ayant un mauvais score pronostique (score IPI compris entre 4 et 5) et des patients ayant un statut ECOG égal à 2, cf. Annexe 2.

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

- Taux de réponse objective (TRO)

Le TRO (réponse complète + réponse partielle) évalué par un comité indépendant dans la population ITT a été de 83 % (IC_{95%} [78 ; 88]) dans le groupe A-CHP versus 72 % (IC_{95%} [66 ; 78]) dans le groupe CHOP, soit une différence statistiquement significative de 11 % (IC_{95%} [3 ; 19], p=0,0032 inférieur au seuil de 5 % pré spécifié).

Dans le sous-groupe des LAGCs correspondant à l'AMM (analyse exploratoire), la différence en termes de réponse objective a été de 17 % (IC_{95%} [8 ; 26]), le TRO étant de 88 % dans le groupe A-CHP versus 71 % dans le groupe CHOP.

Traitements reçus après progression

Au total, 42 % des patients du groupe CHOP (versus 29 % du groupe A-CHP) ont reçu une nouvelle thérapie anticancéreuse pour maladie résiduelle ou progression. Il s'agissait du brentuximab vedotin pour 22 % d'entre eux (versus 10 % du groupe A-CHP).

Tableau 2. Traitements reçus après progression

	Groupe A-CHP (N = 226)	Groupe CHOP (N = 226)	Total (N=452)
Patients ayant reçu une nouvelle thérapie anticancéreuse ultérieure, n (%)	65 (29%)	96 (42%)	161 (36%)
Thérapie systémique pour une maladie résiduelle ou une progression	59 (26%)	94 (42%)	153 (34%)
Radiation palliative	10 (4%)	8 (4%)	18 (4%)
Thérapie systémique pour une malignité secondaire	7 (3%)	3 (1%)	10 (2%)

	Groupe A-CHP (N = 226)	Groupe CHOP (N = 226)	Total (N=452)
Patients ayant reçu un traitement de consolidation, n(%)	61 (27%)	44 (19%)	105 (23%)
Radiothérapie de consolidation	14 (6%)	6 (3%)	20 (4%)
Transplantation de cellules souches en consolidation	50 (22%)	39 (17%)	89 (20%)
Autologue	49 (22%)	39 (17%)	88 (19%)
Allogénique	1 (<1%)	0	1 (<1%)

08.2 Qualité de vie

Les données de qualité de vie des patients inclus dans l'étude ECHELON-2 ont été analysées à l'aide de 2 questionnaires : un questionnaire spécifique du cancer (EORTC-QLQ-C30) et un questionnaire générique de qualité de vie (EQ-5D).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne sont pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'était prévue au protocole (analyse exploratoire).

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique ECHELON-2

► Exposition au traitement

La population de tolérance, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, a inclus 449 patients (223 dans le groupe A-CHP et 226 dans le groupe CHOP). La durée médiane d'exposition au traitement a été identique entre les deux groupes : 18 semaines, correspondant à 6 cycles de traitement. Respectivement 18 % et 19 % des patients des groupes A-CHP et CHOP ont reçu 8 cycles de traitement.

► Événements indésirables (EI)

Le profil de tolérance a été comparable, avec 99 % et 98 % d'EI respectivement pour les groupes A-CHP et CHOP. Il s'agissait principalement (fréquence \geq 20 % dans un des 2 groupes) dans le groupe A-CHP versus CHOP de : nausée (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 %), vomissement (26 % versus 17 %), fatigue (24 % versus 20 %) et d'anémie (21 % versus 16 %).

L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été comparable entre les groupes (66 % dans le groupe A-CHP et 65 % dans le groupe CHOP). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés (\geq 5 %) étaient la 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 la 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 (\geq 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 part 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 A-CHP (8 décès) et 7 % (16 décès) dans le groupe CHOP. Les causes de décès dans le groupe A-CHP 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

À l'inclusion, 11 % des patients avaient une neuropathie périphérique. Une neuropathie périphérique est apparue au cours de l'étude chez 52 % des patients du groupe A-CHP et 55 % des patients du groupe CHOP. La majorité était de grade 1 (72 % dans les 2 groupes), 4 % (dans chaque groupe) était de grade 3 et un événement de grade 4 a été observé dans le groupe A-CHP. La moitié des neuropathies périphériques du groupe A-CHP et 64 % dans le groupe CHOP ont été résolutive à la fin du traitement. La durée médiane de résolution a été de 3,9 mois dans le groupe A-CHP et de 2,6 mois dans le groupe CHOP. Les neuropathies périphériques ont entraîné un arrêt de traitement chez 3 patients du groupe A-CHP et 5 patients du groupe CHOP et une réduction de dose chez 11 patients (5 %) du groupe A-CHP et 6 patients (3 %) du groupe CHOP.

- 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 %). Un décès dû à une neutropénie fébrile a été observé dans le groupe CHOP. Pour les autres patients, la durée médiane de résolution a été de 0,9 semaine et identique entre les deux groupes. 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 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

PGR de ADCETRIS (brentuximab vedotin) : version 15.3 en date du 26 juin 2020

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité sévère - Toxicité pulmonaire - Déplétion du thymus (pédiatrique)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance au long terme

8.3.3 Données issues des PSUR

Au total, 4 067 patients ont été recrutés dans des essais cliniques dont 2 790 ont reçu un traitement actif par brentuximab vedotin. Depuis le lancement du brentuximab vedotin, 58 201 patients ont reçu

une dose de traitement dans le monde, dont 15 644 durant la période du 19 février 2018 au 18 février 2019 correspondant au dernier PSUR. Par ailleurs, une utilisation hors-AMM a été constatée chez 3 016 patients, dont 1 092 sur la période du dernier PSUR. L'analyse complémentaire réalisée sur ces données n'a pas montré de risque associé à l'utilisation hors-AMM du brentuximab vedotin.

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR, un risque de rash local ou généralisé a été identifié avec une incidence augmentée pour l'association du brentuximab vedotin et du nivolumab en comparaison au brentuximab vedotin seul.

Les risques suivants ont été retirés du plan de gestion du risque :

- risques importants identifiés : le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de lyse tumorale, la leucoencéphalopathie multifocale progressive et la toxicité pulmonaire liée à l'association de la bléomycine avec le brentuximab vedotin,
- risques importants potentiels : les complications gastrointestinales et la toxicité sur la reproduction,
- informations manquantes : la tolérance dans la population pédiatrique et chez les patients avec une déficience cardiaque.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Monothérapie

Dans les données compilées d'ADCETRIS en monothérapie dans les études sur le LH, le LAGCs et le LTC (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 et C25007, voir rubrique 5.1), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) 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 $\leq 1\%$. Les événements indésirables ont motivé un arrêt du traitement par ADCETRIS chez 24 % des patients. [...]

Traitement en association

Dans les études sur ADCETRIS en association menée chez 662 patients atteints d'un LH au stade avancé et non précédemment traités (C25003) et 223 patients atteints d'un lymphome T périphérique (PTCL) CD30+ non précédemment traité (SGN35-014), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient : infections, neutropénie, neuropathie périphérique sensitive, nausée, constipation, vomissements, diarrhées, fatigue, fièvre, alopecie, anémie, perte de poids, stomatite, neutropénie fébrile, douleurs abdominales, perte d'appétit, insomnie, douleurs osseuses, éruption cutanée, toux, dyspnée, arthralgie, myalgie, dorsalgie, neuropathie périphérique motrice, infection des voies respiratoires supérieures et sensations vertigineuses.

Chez les patients recevant un traitement en association avec ADCETRIS, des effets indésirables graves sont apparus chez 34 % des patients. **Les événements indésirables graves apparus chez $\geq 3\%$ des patients comprenaient la neutropénie fébrile (15 %), la fièvre (5 %) et la neutropénie (3 %).** Les événements indésirables ont nécessité l'interruption du traitement chez 10 % des patients. Les événements indésirables **ayant nécessité l'interruption du traitement chez $\geq 2\%$ des patients comprenaient la neuropathie périphérique sensitive et la neuropathie périphérique.** »

Parmi les effets indésirables sélectionnés :

« Neutropénie et neutropénie fébrile

Traitement en association

Dans les essais cliniques sur ADCETRIS en traitement en association, la neutropénie a donné lieu à des reports de dose chez 19 % des patients. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 17 % des patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 41 % des patients. Une diminution de dose a été nécessaire chez 2 % des patients et l'administration d'un ou plusieurs

médicaments de l'étude a été suspendue chez < 1 % des patients du fait d'une neutropénie. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 20 % des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.2). La fréquence de la neutropénie fébrile était de 13 % chez les patients ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. »

« Neuropathie périphérique

Traitement en association

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en association avec CHP, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 52 % de la population ; une neuropathie périphérique motrice est apparue chez 9 % des patients. La neuropathie périphérique a conduit à une interruption du traitement chez 1 % des patients, une diminution de dose chez 7 % des patients et un report de dose chez < 1 % des patients. Chez les patients ayant développé une neuropathie périphérique, le délai médian d'apparition de la neuropathie périphérique était de 9,1 semaines. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ont reçu une médiane de 5 doses d'ADCETRIS + CHP (A + CHP) avant l'interruption d'un ou plusieurs agents.

Parmi les patients ayant développé une neuropathie périphérique, la durée médiane du suivi entre la fin du traitement et la dernière évaluation était de 177 semaines environ. Au moment de la dernière évaluation, 64 % des patients qui avaient développé une neuropathie périphérique présentaient une résolution ou une amélioration de leurs symptômes de neuropathie périphérique. La durée médiane entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration des événements de neuropathie périphérique était de 19,0 semaines (comprise entre 0 et 205 semaines). »

08.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte d'extension d'indication a été octroyée à ADCETRIS (brentuximab vedotin) 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. A ce jour, aucun patient n'a été traité dans le cadre de cette ATU dont l'arrêté de prise en charge est en attente de publication.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités repose sur une étude clinique de phase III (l'étude ECHELON-2), randomisée (1/1), en double aveugle, contrôlée, ayant comparé brentuximab vedotin + cyclophosphamide / doxorubicine / prednisone (protocole A-CHP) à l'association cyclophosphamide / doxorubicine / vincristine / prednisone (protocole CHOP) chez des patients ayant un lymphome T périphérique CD30+, non prétraités, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Un double placebo a été utilisé dans cette étude. En effet, la vincristine utilisée dans le protocole CHOP n'a pas été associée au brentuximab vedotin (A-CHP).

L'étude 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 grande 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+.

La population de LAGCs comptait majoritairement des hommes (65 %), d'âge médian au diagnostic 55 ans ; 23 % d'entre eux était âgé de 65 ans ou plus. La plupart avait un statut ECOG 0 ou 1 (74 %) et un score pronostique élevé (intermédiaire : IPI 2 (37 %) et de haut risque : IPI ≥ 3 (39 %)). Les patients étaient stratifiés selon la présence ou non d'un LAGCs avec mutation ALK (ALK +), de

meilleur pronostic par rapport aux LAGCs ALK- et à l'ensemble des LTP. Les patients ALK+ (31 %) devaient avoir un score IPI ≥ 2 à l'inclusion. En effet, les patients ALK+ IPI <2 de meilleur pronostic reçoivent dans l'ensemble un traitement différent avec un nombre de cycle limité. Les traitements (A-CHP ou CHOP) étaient administrés pendant 6 à 8 cycles de 21 jours, soit un maximum de 6 mois.

► Efficacité (dont qualité de vie)

A la date de l'analyse principale (15/08/2018), la durée de suivi médiane a été de 35,9 mois dans le groupe A-CHP et de 41,8 mois dans le groupe CHOP. La médiane de survie sans progression (SSP) dans la population ITT (LTP) définie comme le risque de progression, de décès ou d'administration d'un traitement ultérieur a été de 48,2 mois (IC_{95%} [35,15 ; non estimable]) dans le groupe A-CHP versus 20,8 mois (IC_{95%} [12,7 ; 47,6]) dans le groupe CHOP, soit un gain absolu de 27,4 mois (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,93], p=0,011 inférieur au seuil de risque alpha de 5 %, différence statistiquement significative). Ces résultats ont été confirmés dans les analyses de sensibilité exploratoires prévues au protocole sur la SSP dans la population ITT (analyse utilisant les règles de censure de l'EMA et analyses censurant les patients recevant une thérapie ultérieure, une greffe de cellules souches ou une radiothérapie de consolidation).

Les 4 critères de jugement secondaires ont également démontré la supériorité du groupe A-CHP sur le groupe CHOP (différences statistiquement significatives), selon l'ordre hiérarchique suivant :

- Survie sans progression 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 un gain absolu de 1,5 mois (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,84], p=0,0031 inférieur au seuil de risque alpha de 5 %, différence statistiquement significative). Ce résultat est difficilement interprétable compte tenu du faible effectif de patients encore à risque d'événements.
- Une différence statistiquement significative en termes de réponse complète dans la population ITT (68 % versus 56 %), soit une différence de 12 % (IC_{95%} [3 ; 21], p=0,0066 inférieur au seuil de 5 % pré spécifié).
- Une différence statistiquement significative sur la survie globale dans la population ITT (HR=0,66 [IC_{95%} : 0,46 ; 0,95], p=0,0244), avec une incertitude sur le gain absolu en l'absence de quantification (médianes non atteintes dans les deux groupes). Dans le sous-groupe de patients atteints de LAGCs correspondant à l'AMM (analyse exploratoire), le HR a été de 0,54 [IC_{95%} 0,34 ; 0,87]. Les données de l'analyse finale de la survie globale sont attendues pour Q1 2021.
- Une différence statistiquement significative en termes de réponse objective (83 % versus 72 %) soit une différence de 11 % (IC_{95%} [3 ; 19], p=0,0032 inférieur au seuil de 5 % pré spécifié dans la population ITT).

► Tolérance

La population de tolérance a inclus 449 patients, ayant reçu en médiane 6 cycles de traitement. Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été d'ordre neurologique, digestif et hématologique. Il s'agissait dans le groupe A-CHP versus le groupe CHOP de :

- nausée (46 % versus 38 %), diarrhée (38 % versus 20 %), constipation (29 % versus 30 %), vomissement (26 % versus 17 %),
- neuropathie sensitive périphérique (45 % versus 41 %),
- neutropénie (38 % dans les 2 groupes) et anémie (21 % versus 16 %).

Parmi les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents, on note la neutropénie (35 % versus 34 %), la neutropénie fébrile (18 % versus 15 %), l'anémie (13 % versus 10 %), la thrombocytopénie (6 % versus 4 %), la diarrhée (6 % versus 1 %) et la pneumonie (5 % versus 2 %).

Les neutropénie fébrile (14 % versus 12 %), pneumonie (5 % versus 1 %) et diarrhée (2 % versus 1 %) ont également été identifiés comme EI graves. Les EI ayant conduit au décès ont concerné 4 % des patients du groupe A-CHP (8 décès) et 7 % (16 décès) du groupe CHOP.

► Discussion

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association du brentuximab vedotin en association au protocole CHP par rapport au protocole CHOP, comparateur cliniquement pertinent, dans

une étude randomisée en double aveugle, chez des patients ayant un lymphome T périphérique (population ITT) et dans le sous-groupe de patients ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (population de l'AMM), en termes de survie sans progression (définie comme la progression, le décès ou l'administration d'une chimiothérapie ultérieure anticancéreuse visant à traiter la maladie progressive ou résiduelle) :

- pour les LTP : HR = 0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,93], gain médian absolu de SSP de 27 mois (critère de jugement principal)
- pour les LAGCs : HR = 0,59 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,84], gain médian absolu de SSP de 1,5 mois (critère de jugement secondaire hiérarchisé)
- de la différence statistiquement significative sur la survie globale dans la population ITT (HR=0,66 [IC_{95%} : 0,46 ; 0,95], p=0,0244), avec une incertitude sur le gain absolu en l'absence de quantification (médianes non atteintes dans les deux groupes) et l'absence de données robustes dans la population de l'AMM (analyse en sous-groupe exploratoire),
- de l'absence d'évaluation robuste de la qualité de vie,
- du profil de tolérance, marqué par une toxicité neurologique et hématologique comparable entre les groupes, et une toxicité digestive plus importante dans le groupe A-CHP,
- et de la restriction de l'AMM aux seuls patients atteints de LAGCs (70 % des patients),

il est attendu un impact supplémentaire de ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur la mortalité, avec une incertitude sur le gain absolu en l'absence de sa quantification. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré. En conséquence, ADCETRIS (brentuximab vedotin) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique des lymphomes T périphériques nouvellement diagnostiqués dépend du sous-type histologique, du score pronostique (IPI), de l'âge du patient et de ses comorbidités. Au vu de l'efficacité et de la tolérance médiocre des traitements disponibles, 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}

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, 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) est une affection grave, engageant le pronostic vital.
- ▶ 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 de ADCETRIS (brentuximab vedotin) est important chez les patients ALK- et les patients ALK+ ayant un score IPI \geq 2 et non établi chez les patients ALK+ ayant un score IPI $<$ 2, faute de données disponibles.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 05. 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, 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de données 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, compte tenu du bénéfice démontré en survie globale avec une incertitude sur le gain absolu en l'absence de quantification et 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) 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.**
- **Insuffisant** dans le traitement du LAGCs non précédemment traité en association avec CHP, **chez les patients ALK+ ayant un score IPI $<$ 2, faute de données disponibles.**

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.**

La Commission donne un avis **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du LAGCs non précédemment traité en association avec CHP, **chez les patients ALK+ ayant un score IPI $<$ 2, faute de données disponibles.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non préalablement 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.

Selon les données du réseau Francim, on estime en France à 1 136 le nombre de nouveaux cas de lymphomes T/NK à cellules matures non cutanés en 2018.⁹

Selon l'EPAR, les LAGCs représentent 10 à 15 % des lymphomes T périphériques, soit entre 114 et 170 patients.³

Il s'agit d'une surestimation compte tenu du fait que les patients ALK+ IPI $<$ 2, exclus de l'étude ECHELON-2, ont été exclus de l'indication remboursable et donc de la population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin).

Par conséquent, la population cible d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans le traitement de 1^{ère} ligne des LAGCs est estimée au maximum à 170 nouveaux patients par an en France.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

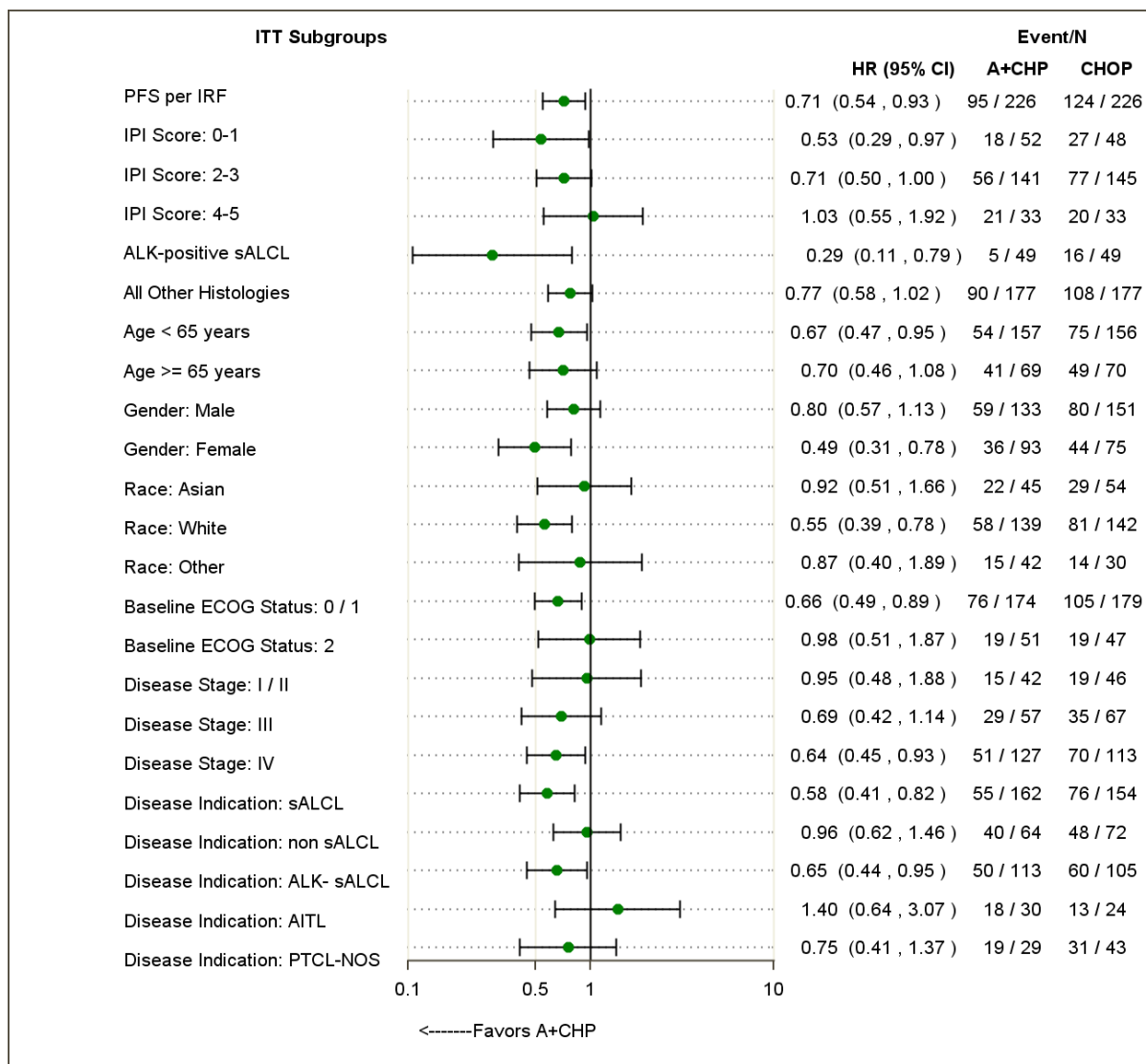
► Autres demandes

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.

⁹ INCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Juillet 2019

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 9 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 583 971 8 9)
Demandeur	TAKEDA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/10/2012 Date des rectificatifs et teneur : 12/05/2020 (extension d'indication faisant l'objet du présent avis), AMM conditionnelle
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 (notification de l'ANSM : 31/03/2020 dans un libellé plus large que l'AMM : lymphomes T périphériques CD30+ non précédemment traités en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, en attente de la publication de l'arrêté de prise en charge au Journal Officiel) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux 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	L01XC12

Annexe 1. Etude ECHELON-2 – Analyse en sous-groupe du critère de jugement principal (survie sans progression) dans la population ITT



Annexe 2. Etude ECHELON-2 – Analyse en sous-groupe de la survie globale dans la population ITT

