

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 mai 2017***Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 mars 2017
a fait l'objet d'une audition le 3 mai 2017.***brentuximab vedotin****ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 583 971 8 9)**

Laboratoire TAKEDA

Code ATC	L01XC12 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT) »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité du brentuximab vedotin par rapport au placebo, en termes de survie sans progression, sans bénéfice démontré sur la survie globale, - les événements indésirables potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin, <p>la Commission considère que ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou - une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT.
ISP	ADECTRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ADCETRIS est un traitement de 1ère ligne des patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après ASCT définis comme ceux ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou - une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1ère ligne, ou - une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT. <p>Sa supériorité a été établie versus placebo uniquement en termes de survie sans progression. L'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale ne permet pas de clairement définir l'avantage d'un traitement préventif de la rechute ou progression post ASCT par rapport au traitement de la rechute par brentuximab vedotin.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 25/10/2012 (procédure centralisée) Extension d'indication : 24/06/2016 Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences (cf. paragraphe 8.4.1).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament orphelin
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC12 brentuximab vedotin

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur les listes des spécialités agréées à l'usage des collectivités de ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans l'extension d'indication suivante : « traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif chez les patients adultes **ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT** ».

Cette indication est à différencier du traitement du LH CD30 positif **récurrent ou réfractaire après ASCT ou après au moins deux traitements quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement**, autres indications d'ADCETRIS déjà évaluées par la Commission dans son avis du 6 mars 2013.

Le brentuximab vedotin 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.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUE

« ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récurrent 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 (cf Pharmacodynamie).

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

04 POSOLOGIE

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

La dose initiale recommandée lors de la reprise du traitement, chez les patients atteints de LH ou LAGCs récidivant ou réfractaire précédemment répondeurs à un traitement par ADECTRIS est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Dans certains cas, le traitement peut être initié à la dernière dose tolérée [...] »

05 BESOIN MEDICAL

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires¹. Son diagnostic repose sur les résultats de la biopsie ganglionnaire (de préférence sur ganglion entier) et la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg dans un environnement inflammatoire (lymphocytes T, B et autres cellules immunitaires normales).

L'incidence du LH est globalement stable avec environ 2 000 nouveaux cas par en France dont 55% survenant chez l'homme^{2 3}. Deux pics d'incidence sont observés : un chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Le LH peut concerner l'enfant et l'adolescent mais il est exceptionnel avant l'âge de 5 ans¹

La classification de l'OMS distingue^{4 5} :

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

Le LH CD30 positif est une hémopathie maligne de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%². Ceci s'explique par la sensibilité du LHc à la chimiothérapie et à la radiothérapie conduisant à des taux de guérison élevés après le traitement de 1^{ère} ligne. Les rechutes surviennent dans 10 à 30% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient⁶.

Le traitement de 1^{ère} ligne du LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints pour les stades localisés^{7 8}. Le choix du protocole de chimiothérapie et de radiothérapie dépend des facteurs pronostiques, de la forme de la maladie (avancée ou localisée) et des potentielles complications à long terme.

¹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Juillet 2013.

² InVS- INCa. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 2 – Hémopathies malignes.

³ INCa. Les cancers en France édition 2015.

⁴ Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009. 523-31

⁵ American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Disease. Disponible en ligne : <http://www.cancer.org/cancer/Hodgkindisease/detailedguide/index>

⁶ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:326-33

⁷ Eichenauer D.A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl_3): iii70-iii75

⁸ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. 21 juin 2016

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

En cas de rechute après ce traitement de 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique dépend des facteurs pronostiques (rechute <12 mois suivant la fin du traitement, stade avancé, symptômes B, >2 lignes de chimiothérapies, âge du patient...). Elle repose principalement sur des protocoles de polychimiothérapies associées à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT ou GCSA). Chez les patients jeunes et sans co-morbidités, les associations IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosphamide, carboplatine et étoposide) avant autogreffe sont généralement proposées, mais sans consensus formel. Chez les patients plus âgés ou co-morbides, des chimiothérapies moins intensives sont proposées (DHAP, MINE)¹⁰. Ces traitements permettent d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients^{7 8 11}. En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute après ASCT ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé. En cas de rechute après brentuximab vedotin, il n'existe pas de traitement standard. L'utilisation de nivolumab qui a récemment obtenu une AMM en 4^{ème} ligne thérapeutique est en cours d'évaluation par la Commission.

Compte tenu du nombre élevé de rechutes après ASCT observées (environ 50%), il persiste un besoin thérapeutique insuffisamment couvert à ce stade de la maladie.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Il n'existe pas de compareteur cliniquement pertinent.

⁹ European Assessment report ADCETRIS 26 mai 2016. EMA/CHMP/655943/2016

¹⁰ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguanine, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

¹¹ Surenda A, Robinson S, Canals C. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 26:455-462

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	oui	Population de l'AMM
Allemagne		
Autriche		
Bulgarie		
Danemark		
Grèce		
Roumanie		
Israël		
Italie		
Norvège	Evaluation en cours	/
Royaume-Uni		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée versus placebo détaillée ci-dessous.

08.1 Efficacité

Référence	Etude AETHERA ¹²
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 06/04/2010 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18/08/2014
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité du brentuximab vedotin + soins de support versus placebo + soins de support en termes de survie sans progression.
METHODES	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥18 ans - LH confirmé par histologie traité par ASCT dans les 30 à 45 jours précédents l'inclusion - patients à haut risque de rechute ou progression après ASCT définis par : <ul style="list-style-type: none"> o un antécédent de LH réfractaire, ou o une rechute ou progression dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou o une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la récurrence pré-ASCT - score de performance ECOG de 0 ou 1 - neutrophiles ≥ 1 000/μL - plaquettes ≥ 50 000/μL - bilirubine ≤1,5 fois la limite normale supérieure (≤3 si maladie de Gilbert) - créatinine ≤1,5 fois la limite normale supérieure - ALAT et ASAT ≤2,5 fois la limite normale supérieure
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de traitement par brentuximab vedotin - meilleure réponse clinique obtenue avec un traitement de rattrapage pré-ASCT - traitement antérieur par allogreffe de cellules souches
Cadre et lieu de l'étude	28 centres aux Etats-Unis et 50 centres dans l'Union Européenne, Russie et Serbie.

¹² Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 385: 1853-62

Produits étudiés	Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir : - soit du brentuximab vedotin à 1,8 mg/kg en perfusion IV à J1 d'un cycle de 21 jours + soins de support, - soit un équivalent placebo à J1 d'un cycle de 21 jours + soins de support.
Durée du traitement	16 cycles de traitement étaient prévus dans les deux groupes
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient.
Critères de jugement secondaires	- survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues), - qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ-5D.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 202 événements pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,667 avec une puissance de 80% et une erreur unilatérale de type 1 de 0,025. Ce HR correspond à une médiane de SSP estimée à 18 mois dans le groupe brentuximab vedotin et à 12 mois dans le groupe placebo. Le protocole a été amendé pour effectuer l'analyse finale de la PFS à la dernière radiographie de contrôle de la progression l'observation de 202 événements dans l'étude ayant été finalement considérée comme peu probable. A cette date 161 événements avait été observés permettant de détecter un HR de 0,667 avec une puissance de 73% et un risque d'erreur unilatéral de type 1 de 0,025.
Méthode de randomisation	La randomisation a été stratifiée sur les facteurs suivants : - réponse clinique obtenue à la suite du traitement de rattrapage pré-ASCT déterminée par l'investigateur (complète, partielle, ou maladie stable) ; - caractère réfractaire ou récidivant de la maladie après le traitement de 1 ^{ère} ligne : o maladie réfractaire, ou o récurrence dans les 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne, ou o récurrence survenue plus de 12 mois après la fin de la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne.
Méthode d'analyse des résultats	<i>Population d'analyse</i> : ITT (tout patient randomisé) <i>Critère principal de jugement</i> : La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Des analyses de sensibilités étaient prévues au protocole. A la demande de l'EMA, une analyse supplémentaire de la PFS utilisant leur recommandation pour la censure des événements (plus conservatrice) a été effectuée. <i>Critères secondaires de jugement</i> : Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques, une analyse hiérarchisée était prévue afin d'évaluer la SG uniquement en cas de significativité du critère de jugement principal. La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SG. Une seule analyse intermédiaire de la SG était prévue au protocole au moment de l'analyse du critère principal. Pour limiter son inflation, le risque alpha a été ajusté selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming (P nominal =0,008 pour l'analyse intermédiaire et =0,017 pour l'analyse finale).

RESULTATS :

► Caractéristiques des patients

Trois cent vingt-neuf patients ont été randomisés dans cette étude : 165 dans le groupe brentuximab vedotin et 164 dans le groupe placebo. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 34,6 ans (de 18 à 76). Environ 60% des patients avaient un LH réfractaire au traitement de 1^{ère} ligne et 33% avaient rechuté dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne. Les patients ont reçu en médiane 15 cycles de chimiothérapie. L'ensemble des caractéristiques des patients est détaillé dans le tableau 1 ci-après :

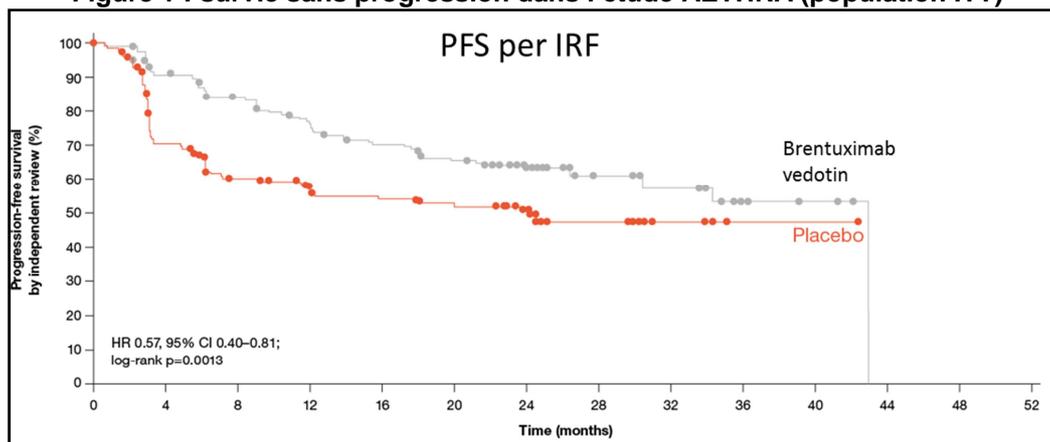
Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude AETHERA

	brentuximab vedotin N=165	placebo N=164	Tous les patients N=329
Âge, médiane (min-max)	33,0 (18-71)	32,0 (18-76)	32,0 (18-76)
Sexe masculin, n (%)	76 (46)	97 (59)	173 (53)
Ethnicité, n (%)			
Asiatique	2 (1)	3 (2)	5 (2)
Africains/afro-américains	10 (6)	2 (1)	12 (4)
Blancs	153 (93)	156 (95)	309 (94)
Autres	0	3 (2)	3 (1)
Score ECOG, n (%)			
0	87 (53)	97 (59)	184 (56)
1	77 (47)	67 (41)	144 (44)
2	1 (1)	0	1 (0)
Délai médian entre le diagnostic de LH et la 1 ^{ère} dose de traitement, mois (min – max)	18,66 (6,1 – 204,0)	18,84 (7,4 – 180,8)	18,73 (6,1 – 204,0)
Stade de la maladie au diagnostic initial			
I	1 (1)	5 (3)	6 (2)
II	73 (44)	61 (37)	134 (41)
III	48 (29)	45 (27)	93 (28)
IV	43 (26)	51 (31)	94 (29)
Inconnu	0	2 (1)	2 (1)
Symptômes B après échec de la 1 ^{ère} ligne de traitement, n(%)	47 (28)	40 (24)	87 (26)
Atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT, n(%)	54 (33)	53 (32)	107 (33)
Résultat du PET-scan pré ASCT			
Positif	64 (39)	51 (31)	115 (35)
Négatif	56 (34)	57 (35)	113 (34)
Non réalisé	45 (27)	56 (34)	101 (31)
Traitement de 1 ^{ère} ligne reçu, n (%)			
ABVD	119 (72)	129 (79)	248 (75)
BEACOPP	26 (16)	20 (12)	46 (14)
Autres	20 (12)	15 (9)	35 (11)
Statut du LH après le traitement de 1 ^{ère} ligne			
LH réfractaire	99 (60)	97 (59)	196 (60)
Rechute <12 mois	53 (32)	54 (33)	107 (33)
Rechute > 12 mois	13 (8)	13 (8)	26 (8)
Meilleure réponse au traitement de 1 ^{ère} ligne			
Réponse complète	59 (36)	58 (35)	117 (36)
Réponse partielle	55 (33)	52 (32)	107 (33)
Maladie stable	14 (8)	15 (9)	29 (9)
Maladie progressive	36 (22)	38 (23)	74 (22)
Inconnu	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Nombre de chimiothérapies de rattrapage, médiane (min, max)	1,0 (1 – 7)	1,0 (1 – 6)	1,0 (1 – 7)
Réponse à la chimiothérapie de rattrapage pré-ASCT			
Réponse complète	61 (37)	62 (38)	123 (37)
Réponse partielle	57 (35)	56 (34)	113 (34)
Maladie stable	47 (28)	46 (28)	93 (28)
Nombre de patients qui ont subi >1 ASCT	5 (3)	10 (6)	15 (5)
Délai médian entre l'ASCT et la 1 ^{ère} dose de traitement, jours (min, max)	41,0 (28 – 49)	41,0 (30 – 51)	41,0 (28 – 51)

► Critères de jugement principal : survie sans progression

La médiane de SSP a été de 42,9 mois (IC95% = [30,4 ; 42,9]) dans le groupe brentuximab vedotin et de 24,1 mois (IC95% = [11,5 ; NA]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 18,8 mois en faveur du brentuximab vedotin : HR=0,57 IC95% = [0,4 ; 0,8] p=0,0001. Ce gain important semble être obtenu dans les premiers mois après le début du traitement (cf. figure 1).

Figure 1 : survie sans progression dans l'étude AETHRA (population ITT)

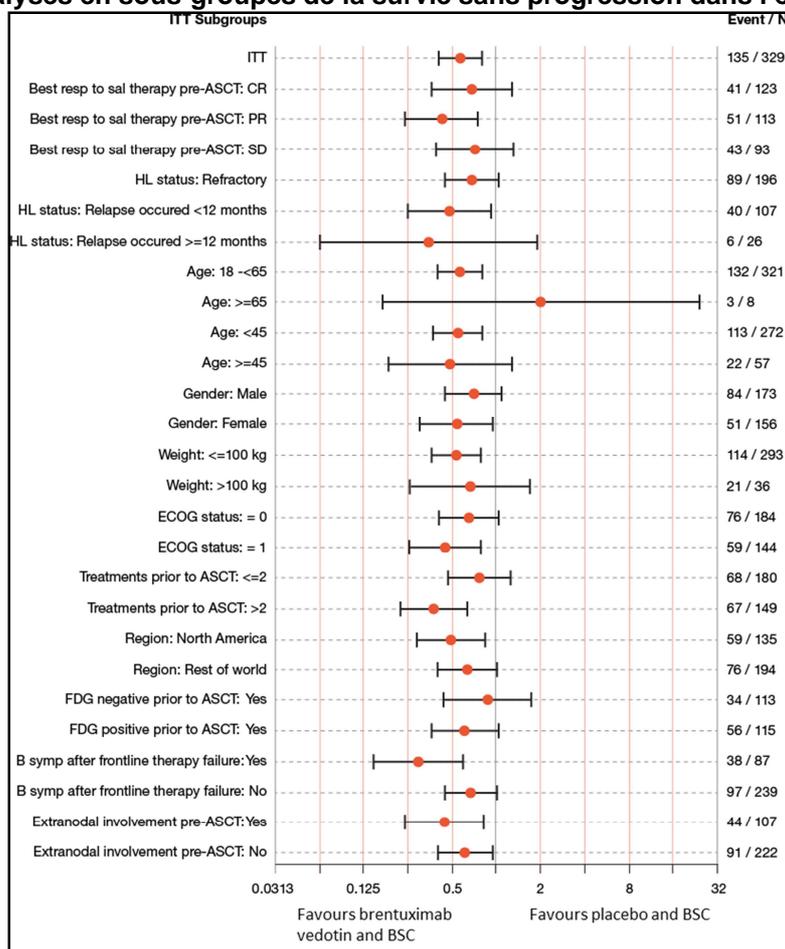


Des analyses de sensibilité (cf. tableau 2) ainsi que des analyses en sous-groupes (cf. figure 2) ont été réalisées sur ce critère. Leurs résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse en ITT.

Tableau 2 : analyses de sensibilité de la SSP dans l'étude AETHRA

	Médiane de SSP dans le groupe brentuximab vedotin	Médiane de SSP dans le groupe placebo	HR [IC 95%]
Population Per protocole	Non atteinte	17,8 mois	0,45 [0,30 ; 0,68]
Analyse utilisant les recommandations de l'EMA pour les censures	39,9 mois	24,1 mois	0,55 [0,39 ; 0,77]
SSP selon avis de l'investigateur	Non atteinte	15,8 mois	0,50 [0,36 ; 0,70]

Figure 2 : analyses en sous-groupes de la survie sans progression dans l'étude AETHRA



Après progression constatée de la maladie, les patients pouvaient recevoir un traitement à visée curative. Ainsi, 72 patients du groupe placebo ont reçu un traitement par brentuximab vedotin après progression de la maladie correspondant à la 1^{ère} indication d'ADCETRIS. L'ensemble des traitements reçus par les patients une fois la progression ou la rechute de la maladie constatée est résumé dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : traitements reçus après progression ou rechute du LH

	brentuximab vedotin N=165	placebo N=164	Tous les patients N=329
Patients ayant reçu un traitement à visée curative de la rechute ou progression	51 (31)	85 (52)	136 (41)
brentuximab vedotin	9 (5)	72 (44)	81 (25)
polychimiothérapie	35 (21)	34 (21)	69 (21)
monochimiothérapie	22 (13)	22 (13)	44 (13)
radiothérapie	22 (13)	23 (14)	45 (14)
allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	12 (7)	23 (14)	35 (11)

► Critères secondaires de jugement

- **Survie globale**

En date de l'analyse intermédiaire telle que prévue au protocole, les médianes de SG n'avaient pas été atteintes. Cinquante-trois patients de l'étude étaient décédés : 28 (17%) dans le groupe brentuximab vedotin et 25 (15%) dans le groupe placebo. Au total, aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence dans cette analyse intermédiaire : HR=1,15 IC95% = [0,67 ; 1,97] p=0,620. Une analyse supplémentaire, non prévue au protocole et sans ajustement du risque alpha, a été réalisée en octobre 2015 après un suivi additionnel de 18 mois. Cette analyse suggère également l'absence de différence en termes de survie globale entre les deux groupes : HR=1,12 IC95% = [0,69 ; 1,82].

L'analyse finale de la survie globale est prévue pour 2020. Toutefois, en raison du nombre important de patients du groupe placebo traités par brentuximab vedotin après progression de la maladie (72, 44%), l'analyse finale de la survie globale sera probablement d'interprétation difficile.

- **Qualité de vie**

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

► Analyses post-hoc

Afin de mieux identifier les patients à haut risque de rechute et donc susceptibles de recevoir un traitement préventif par brentuximab vedotin, l'EMA a demandé au laboratoire la réalisation de plusieurs analyses post-hoc. Une analyse de la SSP et de la SG en fonction du nombre de facteurs de risques a ainsi été réalisée. Les facteurs de risques considérés pour cette analyse post-hoc ont été les suivants :

- maladie réfractaire au traitement de 1^{ère} ligne ou rechute dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou
- réponse partielle ou maladie stable lors du traitement de rattrapage la plus récente, ou
- atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-ASCT, ou
- symptômes B, ou
- patient ayant reçu ≥2 traitements de rattrapage.

Dans cette analyse, un gain en SSP du brentuximab vedotin versus placebo a uniquement été observé chez les patients ayant au moins trois facteurs de risque (HR=0,43 IC95% = [0,27 ; 0,68]). L'absence de différence chez les patients avec un facteur de risque (HR=1,65 IC95% = [0,60 ; 4,55]) ou deux facteurs de risque (HR=0,63 IC95% = [0,33 ; 1,22]) est suggérée par cette analyse post-hoc. Aucune différence en termes de SG n'a été mise en évidence quel que soit le sous-groupe considéré.

En raison du caractère post-hoc de cette analyse réalisée sur des sous-groupes non issus des facteurs de stratification, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude

Les données de tolérance issues de l'étude AETHERA sont rapportées dans le tableau 4 ci-dessous. Globalement, plus d'événements indésirables (EI), d'EI de grade ≥ 3 , d'EI graves et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été observés dans le groupe brentuximab vedotin que dans le groupe placebo.

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude AETHERA

	brentuximab vedotin N=167	placebo N=160	tous les patients n=327
Au moins un EI, n (%)	163 (98)	142 (89)	305 (93)
Au moins un EI lié au traitement, n (%)	147 (88)	79 (49)	226 (69)
Sévérité maximale des EI, n (%)			
< grade 3	70 (42)	91 (57)	161 (49)
\geq grade 3	93 (56)	51 (32)	144 (44)
EI graves, n (%)	41 (25)	20 (13)	61 (19)
EI graves liés au traitement, n (%)	19 (11)	7 (4)	26 (8)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	54 (32)	10 (6)	64 (20)

Les EI survenus chez les plus 10% des patients traités par brentuximab vedotin étaient les suivants : neuropathies périphériques sensitives (54% versus 14% dans le groupe placebo), neutropénies (32% versus 9%), neuropathies périphériques motrices (23% versus 2%), nausées (16% versus 4%), fatigue (13% versus 9%), diarrhées (10% versus 3%), arthralgies (10% versus 1%) et vomissements (10% versus 1%).

Les EI de grade ≥ 3 survenus chez plus de 5% des patients traités par brentuximab vedotin étaient des neutropénies (29% versus 10% dans le groupe placebo), des neuropathies périphériques sensitives (10% versus 1%) et des neuropathies périphériques motrices (6% versus 1%).

Selon l'investigateur, 5 patients du groupe brentuximab vedotin et 3 patients du groupe placebo sont décédés avant l'observation d'une progression de la maladie. Sur ces 5 patients du groupe brentuximab vedotin, le décès d'un patient d'une pneumonie a été considéré comme lié au traitement.

8.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - toxicité pulmonaire liée à l'utilisation concomitante de la bléomycine et du brentuximab vedotin - neuropathie périphérique (sensitive et motrice) - neutropénie - neutropénie fébrile - thrombocytopénie - anémie - infection incluant bactériémie, sepsis et choc septique - infection opportuniste - réactions liées à la perfusion - hyperglycémie - syndrome de Steven-Johnson et syndrome de Lyell - syndrome de lyse tumorale - immunogénicité (anticorps anti-brentuximab vedotin)
--------------------------------------	---

Risques important potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - pancréatite aigüe - hépatotoxicité - toxicité pulmonaire - complications gastro-intestinales - toxicité de la reproduction - déplétion du thymus (population pédiatrique) - interaction avec les médicaments métabolisés par la voie du CYP 3A4
Information manquante	<ul style="list-style-type: none"> - tolérance dans la population pédiatrique, - tolérance chez les personnes âgées - tolérance chez les patients insuffisants cardiaques - tolérance à long terme

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation du brentuximab vedotin dans cette extension d'indication repose principalement sur une étude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo +/- soins de soutien. Cette étude a été réalisée chez 329 patients ayant reçu une ASCT pour leur traitement de 2^{ème} ligne du LH dans les 30 à 45 jours précédant l'inclusion et considérés comme à haut risque de rechute définis comme ceux :

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

Seize cycles de chimiothérapie étaient prévus dans cette étude.

Le brentuximab vedotin a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal, la médiane de survie sans progression : 42,9 mois versus 24,1 mois, soit un gain absolu de 18,8 mois en faveur du brentuximab vedotin : HR=0,57 IC95 % = [0,4 ; 0,8], p<0,0001. En revanche, aucune différence en termes de survie globale en date de l'analyse intermédiaire n'a été mise en évidence (HR=1,12 IC95% = [0,69 ; 1,82]). Environ 44% des patients du groupe placebo (n=72) ont été traités par brentuximab vedotin après progression constatée de la maladie (correspondant à la première indication de ADCETRIS). L'analyse finale de la survie globale prévue pour 2020 sera donc d'interprétation difficile.

Concernant la tolérance, plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (56% versus 32%), d'événements indésirables graves (25% versus 13%) et d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement (32% versus 6%) sont survenus dans le groupe brentuximab vedotin que dans le groupe placebo. Au total, le profil de tolérance observé dans cette étude est concordant avec celui connu pour cette spécialité. Parmi les principaux risques importants identifiés aux PGR sont notamment retrouvés des risques de LEMP, de neuropathies périphériques (sensitives et motrices), de neutropénies, d'infections opportunistes et de syndromes de Steven-Johnson et Lyell (cf. paragraphe 8.2.2 pour la liste exhaustive).

Au total, la supériorité du brentuximab vedotin versus placebo dans la stratégie préventive de la récurrence post ASCT a uniquement été établie en termes de survie sans progression sans que ce gain (+ 18,8 mois) ne soit confirmé par un bénéfice en survie globale. Le nombre important de patients du groupe placebo traités par brentuximab vedotin (44%) après progression de la maladie pourrait expliquer l'absence de gain en survie globale. Le gain en survie sans progression semble avoir été obtenu dans les premiers mois traitement, la durée optimale de ce traitement d'entretien (16 cycles dans l'étude) n'est donc pas clairement établie. Par ailleurs, les risques importants en termes de tolérance liés à l'utilisation du brentuximab vedotin justifient la nécessité de ne traiter que les patients considérés à haut risque de récurrence post-ASCT. Une analyse post-hoc réalisée à la demande de l'EMA (cf. paragraphe 8.1) suggère un bénéfice d'un traitement par brentuximab vedotin uniquement chez les patients avec au moins trois facteurs de risque. Toutefois, la faiblesse méthodologique de cette analyse ne permet pas une identification précise de ces patients à haut risque de rechute.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issus d'une étude de phase III démontrant un gain absolu de 18,8 mois en survie sans progression sans impact démontré à ce jour sur la survie globale, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité. En raison du profil de tolérance d'ADCETRIS, un impact potentiellement négatif sur la qualité de vie des patients de ce traitement d'entretien, devant être réalisé en milieu hospitalier, ne peut être exclu.

En conséquence, ADCETRIS n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Etudes dans le cadre de l'AMM conditionnelle

Dans le cadre de l'octroi de l'AMM conditionnelle, le laboratoire doit fournir les données suivantes :

- données de survie globale finales de l'étude SG035-0004 (comprenant l'analyse du sous-groupe des patients de plus de 100 kg) (données attendus lorsque 50% des événements attendus auront eu lieu) ;
- étude C25006 non comparative chez les patients atteints de **LAGCs** analysant le pourcentage de réponse, la durée de réponse et la proportion de 2^{ème} ASCT (résultats attendus Q1 2021) ;
- étude non comparative chez environ 60 patients atteints d'un LH **récidivant/réfractaire, non éligibles à l'ASCT** analysant le pourcentage de réponse, la survie sans progression, la survie globale, le pourcentage de patients greffés et la tolérance (résultats attendus Q2 2017) ;
- étude MA25101 de sécurité post AMM (PASS) chez environ 500 patients atteints de **LH et au moins 50 patients atteints de LAGCs** (résultats attendus Q4 2018).

8.4.2 Autres études

Etude	Groupes de traitement	Population	Critère principal	Fin prévisionnelle de l'étude
Etude de phase III comparative (ALCANZA NCT01578499)	brentuximab vedotin versus méthotrexate ou bexarotène	mycosis fongoïde ou lymphome anaplasique à grandes cellules cutané	taux de réponse objective de plus de 4 mois	Terminée (rapport d'étude prévu pour avril 2017)
Etude de phase III comparative (NCT01777152)	brentuximab vedotin et CHP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine) versus CHOP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisone)	1 ^{ère} ligne chez les patients atteints d'un lymphome T mature CD30+	SSP	Q3 2018
Etude de phase I/II non comparative (NCT01492088)	brentuximab vedotin	Patients pédiatriques LH ou LAGCs réfractaires ou en rechute	Phase I : Tolérance Phase II : Taux de réponse	Avril 2017
Etude de phase III comparative (ECHELON 1 NCT01712490)	brentuximab vedotin + AVD versus ABVD	Première ligne chez les patients atteints d'un LH	SSP	Q1 2018
Etude de phase IV non comparative (NCT01909934)	brentuximab vedotin	Patients LAGCs réfractaires ou en rechute	Taux de réponse	Q4 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1, 7, 8}

Le traitement de choix en 1^{ère} ligne du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif repose sur une chimiothérapie intensive de type ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints. Le choix du protocole et du nombre de cycle doit dépendre des facteurs pronostiques de la maladie et des potentielles complications à long terme du traitement.

Environ 80% des patients vont obtenir une rémission complète et durable à la suite de ce traitement de 1^{ère} ligne. En cas d'une rechute du LH, une chimiothérapie de rattrapage (DHAP, MINE, ICE ou IVA¹³) suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) permet d'obtenir des taux de réponse complète chez environ 50% des patients. Si une progression ou une rechute de la maladie après le traitement de 2^{ème} ligne est observée, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé. En cas de rechute après une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches et d'un traitement par brentuximab vedotin, il n'existe pas de traitement standard. La place du nivolumab en traitement de 4^{ème} ligne après échec du brentuximab vedotin est en cours d'évaluation par la Commission.

En cas de rechute tardive, au-delà de 5 ans, le traitement doit être discuté au cas par cas prenant notamment en compte les caractéristiques de la rechute et les réponses obtenues dans les traitements antérieurs.

Place d'ADCETRIS dans la stratégie thérapeutique :

ADCETRIS est un traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après ASCT définis comme ceux ayant :

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

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

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

¹³ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome hodgkinien CD30 positif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de la récurrence ou progression après ASCT.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du lymphome hodgkinien CD30 positif en rechute ou en progression après ASCT,
 - de l'incidence de ces patients à ce stade de la maladie estimée à environ 110 nouveaux patients par an,
 - du besoin médical mal couvert pour ces patients n'ayant pas obtenu une rémission complète et durable après ASCT,
 - de l'absence de réponse au besoin médical identifié,
 - de l'impact potentiellement négatif d'ADCETRIS dans le cadre d'un traitement d'entretien sur la qualité de vie des patients,
- ADECETRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS est important dans le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant :

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la supériorité du brentuximab vedotin par rapport au placebo, en termes de survie sans progression, sans bénéfice démontré sur la survie globale,
- et les événements indésirables potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin,

la Commission considère qu'ADCETRIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT, définis comme ceux ayant :

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

010.3 Population cible

La population cible d'ADCETRIS dans cette extension d'indication est celle des patients adultes traités par une ASCT pour un lymphome hodgkinien CD30 positif un risque accru de récurrence ou de progression :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine une autogreffe (ASCT) a été réalisée chez 3 023 patients en France de 2015¹⁴. Les données de prévalence ne sont pas disponibles,
- en 2014, l'agence de la biomédecine estimait que dans 8,4 % des cas l'ASCT avait été réalisée pour un LH soit 254 patients par an¹⁵,
- les LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (représentant 5% de l'ensemble des LH) sont très majoritairement CD30 positif, soit 242 patients par an,
- le pourcentage de patients susceptibles d'avoir une rechute de la maladie après ASCT est estimé à 50%, soit environ 120 patients par an

Au total, la population cible d'ADCETRIS dans cette extension d'indication est au maximum de 120 patients par an. Ce nombre est probablement sur- ou sous-estimé, en lien avec les difficultés d'identifier les patients à haut risque de récurrence ou de progression post ASCT.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « le traitement du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT » et aux posologies de l'AMM.

¹⁴ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

¹⁵ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>