

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 22 JANVIER 2020

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints de lymphome de Hodgkin CD30+ de stade IV.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints de lymphome hodgkinien repose sur une chimiothérapie, suivie en cas de maladie persistante, d'une radiothérapie. Les protocoles de chimiothérapies utilisés sont les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) et BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone).

Le choix du protocole dépend principalement du stade clinique de la maladie, de la présence de certains facteurs de risques et des caractéristiques du patient (âge, antécédents médicaux, état général etc.).

Place du médicament

ADCETRIS en association au protocole de chimiothérapie AVD n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome hodgkinien CD30+ de stade IV non précédemment traités.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« 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) »
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par ADCETRIS est <u>insuffisant</u> au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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).
ASMR	Sans objet
ISP	ADCETRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'association ADCETRIS + AVD par rapport au protocole de chimiothérapie ABVD en termes de survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité de revue indépendant dans une étude en ouvert et dans une population plus large que l'AMM (incluant les LH de stades III) - la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (SSPm par rapport à la SSP) et les résultats qui semblent principalement portés par l'événement « traitement ultérieur en l'absence de rémission complète après les 6 cycles de traitement », - l'absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPPesc considéré comme le standard de traitement en France chez les patients jeunes (< 60 ans), en bon état général et atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé, - le caractère exploratoire des données chez les patients avec un LH de stade IV (population de l'AMM), issues d'une analyse en sous-groupe, - l'absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole ; - la transposabilité des résultats non assurée considérant la faible proportion de patients âgés de plus de 60 ans, l'absence de patients avec un score de performance ECOG > 1 et l'absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET scan intermédiaire qui constitue l'approche thérapeutique communément adoptée afin d'adapter le traitement, - et le profil de tolérance dégradé du protocole A+AVD par rapport au protocole ABVD (fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'EI ayant entraîné une modification de dose dans le groupe A+AVD), <p>la Commission considère qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (protocole de chimiothérapie AVD) n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome hodgkinien CD30+ de stade IV non précédemment traités.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **ADCETRIS 50 mg (brentuximab vedotin), poudre pour solution à diluer pour perfusion**, dans son extension d'indication obtenue le 6 février 2019 « *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)* ».

Pour rappel, ADCETRIS (brentuximab vedotin) a initialement obtenu une AMM conditionnelle en octobre 2012 dans le traitement du LH CD30 + récidivant ou réfractaire après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs. Dans cette indication, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR III en termes d'efficacité dans la prise en charge¹.

En juin 2016 cette spécialité a obtenu une extension d'indication dans le traitement du LH CD30+ chez les patients adultes ayant un risque de récurrence ou de progression après ASCT. Dans son avis, la Commission a alors considéré que son SMR était important et lui avait octroyé une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique².

A noter qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) est également indiqué et a été évalué par la Commission dans la prise en charge du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) ainsi que dans le traitement du lymphome T cutané CD30+ en 2^{ème} ligne et plus.

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament. Il est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain, nécessaire à l'internalisation dans les cellules tumorales CD-30 positives, lié par une liaison covalente à un poison du fuseau, la monométhyl auristatine E (MMAE) responsable de l'activité anti-tumorale.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

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

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1). »

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 6 mars 2013 pour la spécialité ADCETRIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 mai 2017 pour la spécialité ADCETRIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiee09052017_CT15701.pdf

03 POSOLOGIE

« Posologie

Traitement du LH non précédemment traité

La dose recommandée en association avec la chimiothérapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] et dacarbazine [D] [AVD]) est de 1,2 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant un total de 6 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 non précédemment traités du LH et recevant un traitement en association (voir rubrique 4.4).

[...]

Mode d'administration

La dose recommandée d'ADCETRIS doit être perfusée en 30 minutes.

[...]

ADCETRIS ne doit pas être administré sous forme d'injection intraveineuse directe ou de bolus intraveineux. ADCETRIS doit être administré par une tubulure intraveineuse séparée et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (voir rubrique 6.2.)»

04 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 une extension dans des sites extra-ganglionnaires³. Son diagnostic repose sur les résultats de la biopsie ganglionnaire (ganglion de taille suffisante) et la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg dans un environnement inflammatoire (lymphocytes T, B et autres cellules immunitaires normales). L'incidence du LH est globalement stable avec environ 2 000 nouveaux cas par an en France dont 55 à 60 % survenant chez l'homme^{4,5}. 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 ans³.

La classification de l'OMS distingue^{6,7} :

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

Le LH CD30+ est généralement de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%⁴. 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

³ HAS-INCa Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Juillet 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf

⁴ 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. Volume 2 – Hémopathies malignes. Février 2019. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>

⁵ INCa. Les cancers en France édition 2017. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/medias/pdf/INCa_Cancers_en_France_2017_DESK.pdf

⁶ Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009. 523-31

⁷ American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Disease. Disponible en ligne : <http://www.cancer.org/cancer/Hodgkindisease/detailedguide/index>

30% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient⁸.

D'après les recommandations^{9,10}, le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, suivi, en cas de maladie résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints. Les protocoles de chimiothérapies pouvant être utilisés sont les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone). Le choix du protocole dépend principalement du groupe de risque du lymphome (précoce, intermédiaire ou avancé) déterminé à partir des classifications pronostiques EORTC/LYSA ou GHSG (cf. annexe 1), elles-mêmes établies selon le stade clinique de la classification Ann Arbor¹¹ (cf. annexe 2) et la présence de certains facteurs de risques liés à la maladie (envahissement, masse médiastinale etc.). Le choix du traitement dépend également du score de risque de l'*International Prognostic Factor Project* (IPFP)^{12,13} et des caractéristiques du patient (âge, antécédents médicaux, état général etc.).

Ainsi pour les patients de stade avancé (stades Ann Arbor III et IV), les recommandations préconisent l'utilisation du protocole ABVD ou BEACOPPesc alors que le protocole Stanford V n'est plus recommandé. Selon les experts, le protocole BEACOPPesc est l'option privilégiée en France pour les patients de moins de 60 ans, en bon état général, avec une maladie avancée et/ou des facteurs de mauvais pronostic. La supériorité du protocole BEACOPP par rapport au protocole ABVD a en effet été démontrée en termes de survie sans progression (SSP) dans plusieurs essais cliniques mais au prix d'une tolérance dégradée. Des méta-analyses récentes^{14,15} qui intègrent notamment ces études suggèrent également sa supériorité en termes de survie globale (environ 10 % de gain en survie à 5 ans).

Enfin, un élément primordial de la prise en charge est la réalisation d'une imagerie précoce (un TEP Scan est systématiquement réalisé après le 2^{ème} cycle de traitement). Elle permet d'identifier précocement les patients réfractaires primaires ainsi que les patients considérés comme bons répondeurs afin d'adapter le traitement de première ligne en adoptant notamment une stratégie de désescalade des doses pour réduire les toxicités associées¹⁶.

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 initial¹⁷.

⁸ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;326-33

⁹ Eichenauer D.A *et al.* Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv1- iv29.

¹⁰ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. Version2.2019. 15 juillet 2019.

¹¹ Lister TA. *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.

¹² Le score de risque de l'IPFP est un index pronostique international pour le LH avancé (stade III et IV). Ce score est fondé sur 7 facteurs de risques : sexe masculin, > 45 ans, stade IV Ann Arbor, hémoglobémie < 10,5 g/dL, leucocytose $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$, lymphocytopenie (< 8 % et/ou < 600/mm³) et albuminémie < 4 g/dL. Chaque facteur compte pour 1 point. Le LH avancé est généralement considéré comme favorable en présence de 2 facteurs ou moins et devient défavorable en présence d'au moins 3 facteurs de risques. Le laboratoire classe ces scores en 3 catégories de risque : faible (0-1), intermédiaire (2-3) et élevé (4-7).

¹³ Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

¹⁴ Skoets N. *et al.* Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:943-952.

¹⁵ Skoetz N. *et al.* Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD007941.

¹⁶ Johnson P. *et al.* Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2419-2429

¹⁷ CHMP extension of indication variation assessment report ADCETRIS. 13 December 2018. EMA/6661/2019

En première ligne de traitement du lymphome hodgkinien CD30+, le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapies ABVD et BEACOPP. Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de traitement de première ligne mieux tolérés et plus efficaces, notamment pour la prise en charge des stades avancés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) utilisé en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés chez les patients adultes atteints de LH CD30 + de stade IV non préalablement traités (soit en 1^{ère} ligne).

05.1 Médicaments

D'après les recommandations^{9,10}, les médicaments utilisés en 1^{ère} ligne de traitement des patients adultes atteints de lymphome Hodgkinien CD30+ au stade avancé sont les protocoles de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) et BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone à doses progressives), tous ayant l'AMM dans le lymphome de Hodgkin (cf. tableau ci-après).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Pfizer et génériques	Non	Maladie de Hodgkin	Avis du 30/05/2018 (Doxorubicine Accord)	Important	NA	Oui
BLEOMYCINE BELLON (bléomycine) Sanofi-Aventis et génériques	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens	Avis du 07/10/2015 (RI)	Important	NA	Oui
VELBE (vinblastine) EG Labo	Non	Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens	Avis du 01/02/2006 (RI)	Important	NA	Oui
DETICENE (dacarbazine) Sanofi-Aventis et génériques	Non	Maladie de Hodgkin	Avis du 07/11/2018 (Dacarbazine Medac)	Important	NA	Oui
Génériques à base d' étoposide ¹⁸	Non	Lymphome de Hodgkin	Avis du 17/07/2019 (Etoposide Accord)	Important	NA	Oui
ENDOXAN (cyclophosphamide) Baxter SAS et génériques	Non	Lymphome de Hodgkin	Avis du 13/04/2016 (RI)	Important	NA	Oui
ONCOVIN (vincristine) EG Labo et génériques	Non	Maladie de Hodgkin	Avis du 01/12/2008 (Vincristine Teva)	Important	NA	Oui
NATULAN (procarbazine) Leadiant GmbH	Non	Lymphome de Hodgkin	Avis du 17/07/2016 (RI)	Important	NA	Oui
CORTANCYL (prednisone) Sanofi-Aventis et génériques	Non	En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes	Avis du 21/11/2018 (RI)	Important	NA	Oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; NA : Non applicable ; RI : Renouvellement d'inscription

¹⁸ Les médicaments à base d'étoposide sont des génériques de la spécialité VEPESIDE dont l'AMM nationale est archivée depuis le 15/05/2010.

A noter que le protocole BEACOPPesc est considéré comme le standard de traitement pour les patients atteints d'un LH de stade avancé ou avec des facteurs de mauvais pronostic et présentant un état général suffisant pour permettre un tel traitement. Sur avis d'experts, ce protocole est donc privilégié en France pour les patients avant 60 ans en bon état général et présentant une maladie avancée (stades III et IV de la classification Ann Arbor).

Les recommandations américaines¹⁰ mentionnent également le protocole Stanford V comme alternative thérapeutique. Toutefois, cette association de chimiothérapie n'est plus recommandée aux stades avancés et n'est pas mentionnée dans les recommandations européennes⁹. Elle ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent d'ADCETRIS.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

A noter cependant qu'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints peut être envisagée à la suite de la chimiothérapie en cas de maladie résiduelle (positivité du TEP Scan intermédiaire et/ou final).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association à la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine, sont les médicaments cités dans le tableau qui composent les protocoles de chimiothérapie ABVD et BEACOPP.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Evaluation en cours	
Autriche	Oui (Février 2019)	Remboursement aligné sur le libellé d'AMM
Belgique	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Grèce	Evaluation en cours	
Irlande	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Norvège	Evaluation en cours	
Pays-Bas	Oui (Avril 2019)	Remboursement aligné sur le libellé d'AMM
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Suède	Oui (Février 2019)	Remboursement aligné sur le libellé d'AMM
Suisse	Evaluation en cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité ADCETRIS (brentuximab vedotin) dans cette extension d'indication repose sur les données cliniques de l'étude pivot de phase III, ECHELON-1, qui a évalué le brentuximab vedotin en association à la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) en première ligne de traitement chez des patients ayant un Lymphome Hodgkinien classique (LHc) CD30 positif avancé (stade III et IV de la classification Ann Arbor).

Sur la base de ces résultats, notamment ceux d'analyses en sous-groupes concernant le stade de la maladie, l'EMA a restreint l'AMM aux patients atteints d'un LH CD30+ en stade IV. Les résultats

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

sont cependant présentés dans la population ITT incluant des patients de stade III et IV, en ligne avec le protocole de l'étude et le caractère exploratoire des analyses en sous-groupes.

07.1 Efficacité clinique : étude ECHELON-1

7.1.1 Méthode

Référence	Etude ECHELON-1 (C25003) <i>Connors et al., Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma., N Engl J Med. 2018 ; 378 : 331-334.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01712490
Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité, ouverte, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, multicentrique et internationale.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du brentuximab vedotin associé à la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (protocole AVD) par rapport au protocole ABVD (doxorubicine, bleomycine, vinblastine et dacarbazine) en termes de survie sans progression modifiée des patients adultes atteints de LHc CD30+ avancé (stade III et IV) non préalablement traités par chimiothérapie ou radiothérapie.
Date et durée de l'étude	<u>Début du recrutement</u> (1 ^{ère} patient inclus) : 9 novembre 2012 <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale</u> (cut-off) : 20 avril 2017 <u>Durée du suivi</u> : 5 ans à partir de la date de randomisation
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 21 pays (218 centres) dont 4 centres en France ayant inclus 18 patients.
Schéma de l'étude	<p>Une mesure des tumeurs ainsi que de l'évolution de la maladie a été réalisée par scanner ou TEP Scan à l'inclusion, à la fin du 2^{ème} cycle de traitement (J25) puis à la 3^{ème} et 7^{ème} semaine après l'administration de la dernière dose de traitement. Un scanner a ensuite été réalisé tous les 3 mois au cours de la 1^{ère} année du suivi post-traitement puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Le TEP Scan de la fin du 2^{ème} cycle de traitement, permettait de calculer le score de Deauville des patients¹⁹. Les patients avec un score ≤ 4 ont continué le protocole. En cas de score égal à 5, les patients pouvaient, sur décision de l'investigateur, recevoir les 4 autres cycles de traitement ou être traités par une alternative thérapeutique disponible.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus, - Atteints d'un Lymphome de Hodgkin classique (LHc), confirmé histologiquement selon la classification OMS, - LHc de stade III ou IV selon la classification pronostique Ann Arbor¹¹ - Naïfs de traitement, - Avec un score de performance ECOG de 0 à 2 - Et une maladie mesurable en deux dimensions radiologiquement selon les critères de réponse révisés pour le lymphome malin.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un lymphome de hodgkin ganglionnaire à prédominance lymphocytaire ; - Femmes enceintes ou allaitantes ;

¹⁹ L'échelle de Deauville est une échelle internationale à 5 points permettant de scorer la réponse au traitement (évaluée par scanner ou TEP Scan) en fonction de l'avidité du lymphome de Hodgkin au 18-FDG (Fluorodésoxyglucose). Les scores 1-3 évoquent une réponse métabolique complète, un score de 4 signifie une réponse métabolique partielle alors qu'un score de 5 traduit l'absence de réponse.

	<ul style="list-style-type: none"> - Avec une infection systémique sévère bactérienne, virale ou fongique nécessitant un traitement à visée curative dans la semaine précédant la prise de la 1^{ère} dose ou présentant une infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C connue ou suspectée ; - Avec une maladie active cérébrale ou méningée connue, une neuropathie périphérique motrice ou sensorielle ou une maladie neurologique symptomatique impactant sa vie quotidienne ou nécessitant un traitement ; - Ayant été traités précédemment par une chimiothérapie immunosuppressive, une radiothérapie ou une immunothérapie dans les 12 semaines précédant la 1^{ère} administration ; - Ayant une hypersensibilité connue aux protéines recombinées ou d'origine murine ; - Ayant des antécédents de tumeur maligne n'étant pas en rémission depuis au moins 3 ans précédant l'administration de la 1^{ère} dose ; - Ayant une des affections cardiovasculaires ci-dessous au cours des 6 mois précédant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement : <ul style="list-style-type: none"> - une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% ; - un infarctus du myocarde dans les deux ans précédent la randomisation ; - une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) ; - une preuve d'une affection cardiovasculaire non-contrôlée, incluant les arythmies cardiaques, une insuffisance cardiaque congestive, un angor, des signes électrocardiographiques d'ischémie aiguë ou des anomalies du système de conduction cliniquement significatives ;
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir brentuximab vedotin (A) + AVD ou le protocole ABVD.</p> <p>La randomisation était centralisée, stratifiée sur le nombre de facteurs de risques de l'<i>International Pronostic Factor Project</i> (IPFP)^{12,13} (0-1 vs. 2-3 vs. 4-7) et la région géographique (Amérique vs. Asie vs. Europe).</p>
Traitements étudiés	<p><u>Groupe A+AVD :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A : brentuximab vedotin 1,2 mg/kg - A : doxorubicine 25 mg/m² - V : vinblastine 6 mg/m² - D : dacarbazine 375 mg/m² <p><u>Groupe ABVD :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A : doxorubicine 25 mg/m² - B : bléomycine 10 unités/m² - V : vinblastine 6 mg/m² - D : dacarbazine 375 mg/m² <p>Les traitements des deux groupes devaient être administrés par voie intraveineuse à J1 et 15 pendant un maximum de 6 cycles (J1 = J28).</p> <p>Les patients en réponse partielle (RP) à l'issue du traitement de 1^{ère} ligne et avec PET scan considéré comme positif (score de Deauville 3, 4 ou 5) pouvaient recevoir de la radiothérapie.</p> <p>Le traitement pouvait être arrêté sur décision de l'investigateur dans l'intérêt du patient, en cas de progression de la maladie, réponse thérapeutique non satisfaisante (par exemple score de Deauville = 5 lors du TEP Scan du 2^{ème} cycle à J25), toxicité inacceptable ou violation du protocole.</p>
Critère de jugement principal	<p><u>Survie sans progression modifiée (SSPm)</u> évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI).</p> <p>La SSPm était définie comme la durée entre la randomisation et la date du premier événement parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la progression de la maladie, objectivée selon les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (rRCML)^{20,21}, - le décès, - ou l'absence de réponse complète (score de deauville de 3 , 4 ou 5) évalué par le comité indépendant suivie d'un traitement ultérieur par chimiothérapie ou radiothérapie. (Pour cet événement c'est la date de réalisation du TEP Scan après 6 cycles de traitement qui a été prise en compte).

²⁰ Cheson BD. *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.

²¹ Selon les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (rRCML), la progression de la maladie est objectivée en cas d'apparition d'une nouvelle lésion ou en cas d'augmentation de plus de 50 % d'une lésion existante.

<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement hiérarchisé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG) définie comme la durée entre la randomisation et le décès toute cause <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse complète (RC) évaluée par le CRI selon les critères de réponse révisés pour le lymphome malin (rRCML), défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète au cours du traitement, - Taux de patients en RC à la fin du traitement de 1^{ère} ligne ; - Taux de patients sans rémission complète qui ont reçu une radiothérapie, défini comme la proportion de patients ne présentant pas de réponse complète à la fin de la première ligne de traitement du LH avancé confirmée par le comité indépendant ; - Survie sans événements (SSE) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'un événement (progression, arrêt prématuré du traitement, initiation d'un nouveau traitement ou décès) - Survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date d'évaluation d'une rémission complète et la survenue d'une nouvelle progression, d'un décès lié au lymphome ou d'une toxicité aiguë provenant du traitement ; - Taux de réponse objective (TRO) évaluée par l'investigateur, défini par la proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle à la fin du traitement ; - Durée de réponse (DdR) évaluée par le CRI, définie comme la durée entre la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou partielle (PR) et la date d'observation d'une progression - Durée de rémission complète (DdRC) évaluée par le CRI définie comme la durée entre la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou partielle (PR) et la date d'observation d'une progression - Taux de TEP scan négatif (score Deauville = 5) après 2 cycles de traitements. - Qualité de vie mesurée les questionnaires EORTC QLQ-C30, FACIT-DYSpnea 10, FAT/GOG-Ntx neurotoxicity subscale et EQ5D-3L
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En prenant l'hypothèse d'une SSPm à 2 ans de 81% des patients du groupe A+AVD et de 73% du groupe ABVD, 260 événements étaient nécessaires pour détecter, avec une puissance de 90%, un HR de 0,67 avec un risque alpha de première espèce unilatéral de 0,025.</p> <p>Ainsi, 1 240 patients devaient être randomisés selon un ratio 1:1 (620 par groupe) afin d'avoir une probabilité de 95% d'observer 260 événements de SSPm en faisant l'hypothèse d'un durée de recrutement égale à 36 mois, d'un suivi de 24 mois après la date de randomisation du dernier patient et d'un taux d'arrêt prématuré de l'essai annuel de 5%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyses des données</u></p> <p>L'analyse principale correspondant à l'analyse finale du critère de jugement principal (SSPm) devait être conduite quand environ 260 événements de SSPm étaient survenus. À cette date, toutes les données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance ont été analysées, en fonction de la quantité de données disponibles.</p> <p>Deux analyses intermédiaires ont été réalisées dans cette étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La première correspondant à une analyse pour futilité, réalisée quand environ 1/3 des patients avaient terminé le traitement. A cette date un comité indépendant pouvait décider d'arrêter l'étude en fonction de la tolérance du produit à l'étude, si la différence entre les deux groupes en termes de réponse complète (RC) était inférieure à 5 % ou si une tendance sur un des critères de jugement d'efficacité suggérait l'infériorité du groupe expérimental. - La seconde analyse intermédiaire correspondait à l'analyse de la survie globale lors de l'analyse finale du critère de jugement principal (SSPm) quand 260 événements étaient observés. <p>L'analyse finale de la survie globale (SG) devait intervenir après environ 112 décès.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ECHELON-1 selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu). - Une analyse de sensibilité sur le critère de jugement principal (SSPm) a été effectuée sur la population per protocole (PP) définie comme l'ensemble des patients randomisés (sans violation au protocole) dans l'étude ECHELON-1 selon le traitement effectivement reçu. - Une population pour l'évaluation de la réponse (PER) a été utilisée pour des analyses de sensibilité du taux de RC, de taux réponse globale et de la durée de la réponse. Cette population était définie comme les patients de la population ITT ayant un diagnostic établi par un comité indépendant, avec une maladie mesurable à l'inclusion, qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude et qui avait au moins une évaluation de la réponse après l'inclusion.

- Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de tolérance définie comme l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Les comparaisons entre les groupes des médianes de SSPm, de SG et les délais de survenue d'un événement (EFS, DFS, DOR, DOCR) ont été réalisées en utilisant un test du Log Rank stratifié (critères de stratification lors de la randomisation). Les courbes ont été tracées par la méthode de Kaplan-Meier. Les Hazard ratio et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés en utilisant un modèle de régression de Cox stratifié. L'effet du traitement sur la SSPm et la SG a été également évalué en utilisant le même modèle de régression de Cox incluant des facteurs pronostiques additionnels et les résultats du TEP scan à partir du cycle 2.

Des analyses de sensibilité de la SSPm ont été effectuées en population PP, selon l'évaluation par l'investigateur, en ajoutant les événements d'arrêt du traitement en raison d'une progression non documentée et survenant après plus d'une visite manquée ainsi que selon différentes règles de censures.

Des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées sur les critères de SSPm et de SG selon un modèle de régression à risque non proportionnel de Cox non stratifié, en fonction de certaines caractéristiques des patients, de la pathologie ou des facteurs de stratification.

Les taux de réponse ont été comparés en utilisant le test de Chi² de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. L'effet du traitement a été estimé sous la forme d'un Odds Ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95%. Une analyse de sensibilité sur ce critère a été réalisée dans la population PER.

Contrôle du risque alpha

Afin de contrôler l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests :

- le critère de jugement principal (SSPm) et le critère de jugement secondaire hiérarchisé (SG) ont été testés de manière séquentielle ;
- l'analyse intermédiaire de la SG réalisée lors de l'analyse finale de la SSPm, a utilisé la méthode d'O'Brien Fleming avec une fonction de dépense du risque alpha de LanDeMets.

A la date de l'analyse finale de la SSP (analyse intermédiaire de SG), si le test sur le critère de jugement principal était statistiquement significatif au risque alpha bilatéral de 5%, le critère secondaire hiérarchisé (SG) pouvait être testé au seuil bilatéral prédéfini (0,025). Si le test sur le critère de jugement principal aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, le résultat obtenu sur la survie globale n'avait pas valeur de démonstration et restait exploratoire, de même que l'analyse des autres critères de jugement secondaires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

Principaux amendements au protocole

Au total, le protocole, approuvé le 29 mars 2012, a été amendé 7 fois dont les 4 premières fois avant l'inclusion du premier patient. Parmi les principales modifications du protocole, on notera la modification du plan d'analyse statistique lors du 7^{ème} amendement. Le taux de survenue des événements étant plus faible qu'attendu, cet amendement a permis l'inclusion de 200 patients supplémentaires pour augmenter la probabilité d'atteindre les 260 événements de SSPm dans les 2 ans suivant la randomisation du dernier patient.

7.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 1 334 patients ont été randomisés dans l'étude ECHELON-1 selon un ratio 1:1 (664 dans le groupe expérimental A+AVD et 670 dans le groupe contrôle ABVD), correspondant à la population ITT.

La population PP était constituée de 1 302 patients, soit 650 patients dans le groupe A+AVD et de 652 dans le groupe ABVD.

La population PER était quant à elle constituée de 1 285 patients, soit 643 dans le groupe A+AVD et 642 dans le groupe ABVD.

► Suivi et exposition au traitement

A la date de l'analyse principale (20 avril 2017) correspondant à l'analyse finale pour la SSPm, le suivi médian était de 24,6 mois dans chacun des deux groupes. Au total, 569 patients du groupe A+AVD (86 %) et 542 du groupe ABVD (81 %) ont participé au suivi de la survie sans progression modifiée (SSPm). De même, 119 patients du groupe A+AVD (18 %) et 150 patients du groupe ABVD (22 %) ont participé au suivi de la survie globale (SG).

A cette date, respectivement, 593 (89 %) et 608 (91 %) patients des groupes A+AVD et ABVD avaient reçu les 6 cycles de traitement, et 28 patients dans le groupe A+AVD (4 %) et 22 dans le groupe ABVD (3 %) ont arrêté le traitement pour cause d'effet indésirable. De même, respectivement 17 (3 %) et 9 patients (1 %) avaient arrêté le traitement pour progression.

La figure ci-dessous présente la répartition des patientes ainsi que les raisons d'arrêt de traitement et de l'étude.

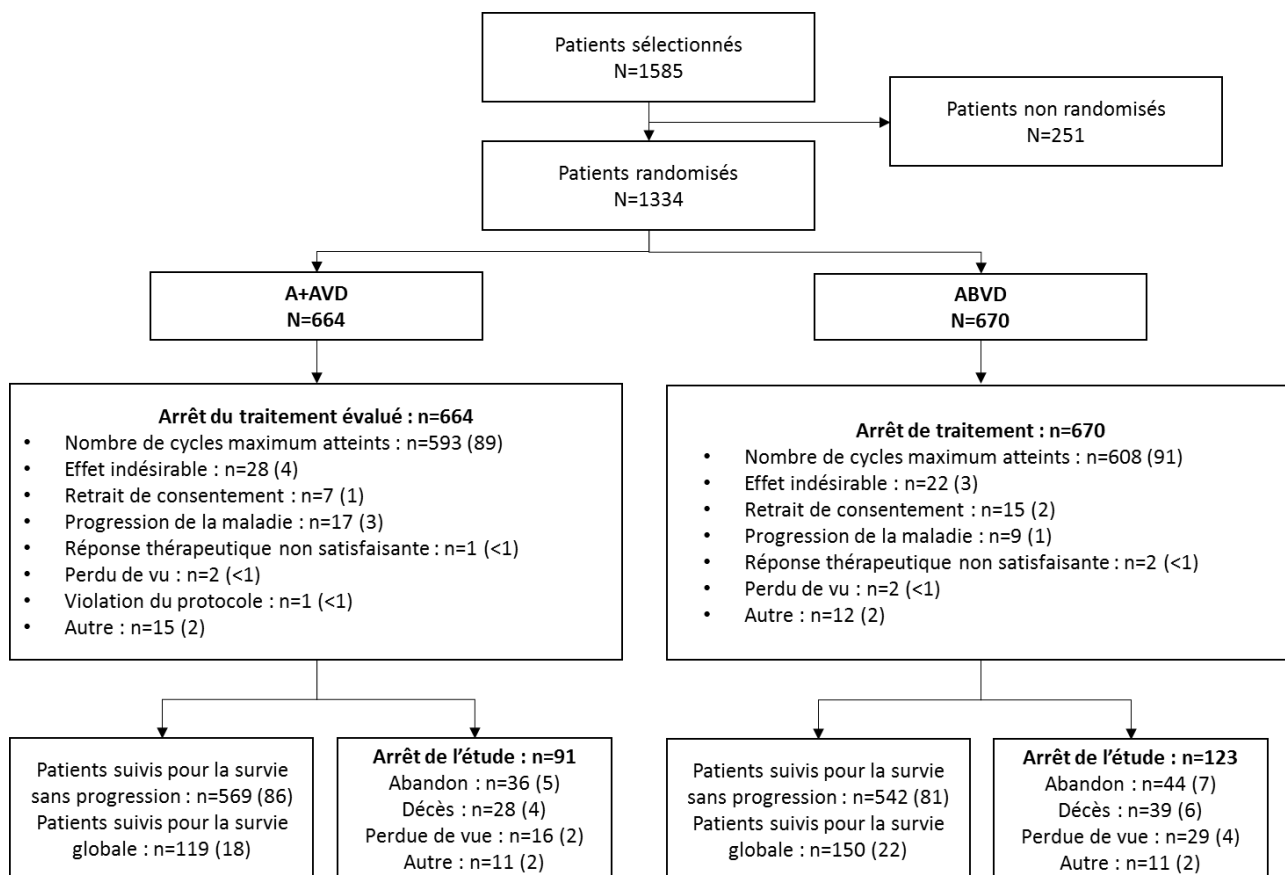


Figure 1. Diagramme de flux des patientes (étude ECHELON-1)

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 1). Il s'agissait de patients jeunes d'âge médian 36 ans, d'origine caucasienne dans environ 84 % des cas, avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 pour environ 96 % d'entre eux.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Les patients étaient atteints d'un lymphome hodgkinien classique pour la quasi-totalité des cas (1 325/1 334) dont le diagnostic datait d'environ 1 mois en moyenne. Le pourcentage de patients atteints d'un LH de stade IV (population de l'AMM), était de 64 %. La majorité des patients avait un LH de risque intermédiaire selon la classification IFPP (score 2-3), avait un envahissement extra-ganglionnaire (62 %) sans envahissement de la moelle osseuse (76 %).

Tableau 1. Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude ECHELON-1)

Caractéristiques	Groupe A+AVD (N = 664)	Groupe ABVD (N = 670)	Total (N = 1 334)
Âge			
Moyenne – ans (écart type)	38,8 (15,83)	40,2 (16,05)	39,5 (15,95)
Médiane – ans (min ; max)	35,0 (18 ; 82)	37,0 (18 ; 83)	36,0 (18 ; 83)
< 45 ans – n (%)	451 (68)	423 (63)	874 (65,5)
45 – 59 ans	129 (19)	145 (22)	274 (20,5)
≥ 60 ans	84 (13)	102 (15)	186 (14)
Sexe – n (%)			
Masculin	378 (57)	398 (59)	776 (58)
féminin	286 (43)	272 (41)	558 (42)
Origine ethnique – n (%)			
Caucasien	560 (84)	554 (83)	1114 (84)
Asiatique	56 (8)	57 (9)	113 (8)
Africain/ Afro-américain	20 (3)	25 (4)	45 (3)
Autres	18 (3)	17 (3)	35 (3)
Délai depuis le diagnostic – mois			
Moyenne (écart type)	1,09 (1,12)	1,18 (3,34)	1,13 (2,49)
Médiane (min ; max)	0,92 (0,1 ; 21,4)	0,89 (0,0 ; 81,4)	0,89 (0,0 ; 81,4)
Stade clinique Ann Arbor – n (%)			
I-II	1 (0)	0 (0)	1 (0)
III	237 (36)	246 (37)	483 (36)
IV	425 (64)	421 (63)	846 (64)
Non applicable	1 (0)	1 (0)	2 (0)
Groupe de risque IFPP – n (%)			
0-1	141 (21)	141 (21)	282 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)	705 (53)
4-7	169 (25)	178 (27)	347 (26)
Score de performance ECOG – n (%)			
0	376 (57)	378 (57)	754 (57)
1	260 (39)	263 (39)	523 (39)
2	28 (4)	27 (4)	55 (4)
3-4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Envahissement de la moelle osseuse – n (%)			
Oui	147 (22)	151 (23)	298 (22)
Non	502 (76)	509 (76)	1011 (76)
inconnu	15 (2)	9 (1)	24 (2)
Envahissement extra-ganglionnaire – n (%)			
Oui	411 (62)	416 (62)	827 (62)
1 site extra-ganglionnaire	217 (33)	223 (33)	440 (33)
> 1 site extra-ganglionnaire	194 (29)	193 (29)	387 (29)
Non	217 (33)	228 (34)	445 (33)
inconnu	36 (5)	25 (4)	61 (5)
Symptôme B* – n (%)			
Oui	400 (60)	381 (57)	
Non	264 (40)	289 (43)	

* cf. Classifications EORTC/LYSA et GHSG en Annexe 1 pour la définition des symptômes B

► Traitements concomitants

Au total, 99 % des patients du groupe A+AVD (659/664) et 97,5 % des patients du groupe ABVD (653/670) ont reçu un traitement concomitant durant l'étude. Parmi les médicaments les plus prescrits ont été retrouvés pour 73 et 75 % des patients, de l'ondansétron, pour 58 et 59 % des cas de la dexaméthasone, du paracétamol pour 50 % des patients et de l'allopurinol pour 42 % d'entre eux.

Parmi les différences notables de consommation de traitements concomitants, une plus grande consommation de facteurs de croissance a été retrouvée dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (81 % versus 57 % respectivement) dont:

- filgrastim : 405 patients (61 %) versus 286 (43 %) ;
- pegfilgrastim : 131 (20 %) versus 70 (11 %) ;
- G-CSF : 75 (11 %) versus 36 (5%).

Une différence entre les groupes supérieure à 5 % (A+AVD versus ABVD) a également été retrouvée pour le chlorure de sodium (173 [26 %] versus 133 [20 %]) et l'aciclovir (148 [22 %] versus 101 [15 %]).

► **Modification du traitement de 1^{ère} ligne à l'issue du TEP scan du cycle 2**

Pour rappel, les patients étaient évalués au 25^{ème} jour du cycle 2 par TEP Scan afin de déterminer la réponse au traitement. A cette occasion, les patients pouvaient arrêter le traitement à l'étude et recevoir un traitement alternatif de 1^{ère} ligne sur décision de l'investigateur (sans que ce changement ne soit considéré comme un événement de SSPm mais qu'il le soit comme un événement de survie sans événement), notamment en cas de non réponse au traitement (c'est-à-dire avec un score de Deauville = 5).

Au total, 15 patients du groupe A+AVD (2 %) et 9 patients du groupe ABVD (1 %) ont reçu un traitement alternatif de 1^{ère} ligne après l'évaluation du 2^{ème} cycle. Ce changement faisait suite principalement à un événement indésirable pour 12 patients du groupe A+AVD (80 %), et à une non réponse au traitement (score Deauville = 5) ou autre raison pour 8 patients du groupe ABVD (89 %).

► **Critère de jugement principal : Survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) dans la population ITT**

A la date d'analyse (20 avril 2017), après un suivi médian de 24,6 mois, 263 événements de SSPm sont survenus dans la population ITT, 117 dans le groupe A+AVD et 146 dans le groupe ABVD (tableau 2).

Tableau 2. Répartition des événements de SSPm (étude ECHELON-1, population ITT)

Evénements de SSPm	Groupe A+AVD	Groupe ABVD
Nombre total - n	117	146
Progression de la maladie – n (%)	90 (77,0)	102 (70,0)
Décès – n (%)	18 (15,3)	22 (15,0)
Absence de RC suivie d'un traitement ultérieur – n (%)	9 (7,7)	22 (15,0)

A la date de l'analyse, la médiane de SSPm n'était atteinte pour aucun des deux groupes. A cette date les taux de SSPm étaient de 82,1 % (IC_{95%} [78,8 ; 85,0]) dans le groupe A+AVD et de 77,2 % (IC_{95%} [73,7 ; 80,4]) dans le groupe ABVD, démontrant la supériorité du protocole A+AVD par rapport au protocole ABVD en termes de SSPm avec une différence entre les groupes de 4,9 % (HR= 0,77 ; IC_{95%} [0,603 ; 0,983] ; p = 0,035, inférieur au seuil de significativité de 0,05 prédéfini ; cf. figure 2).

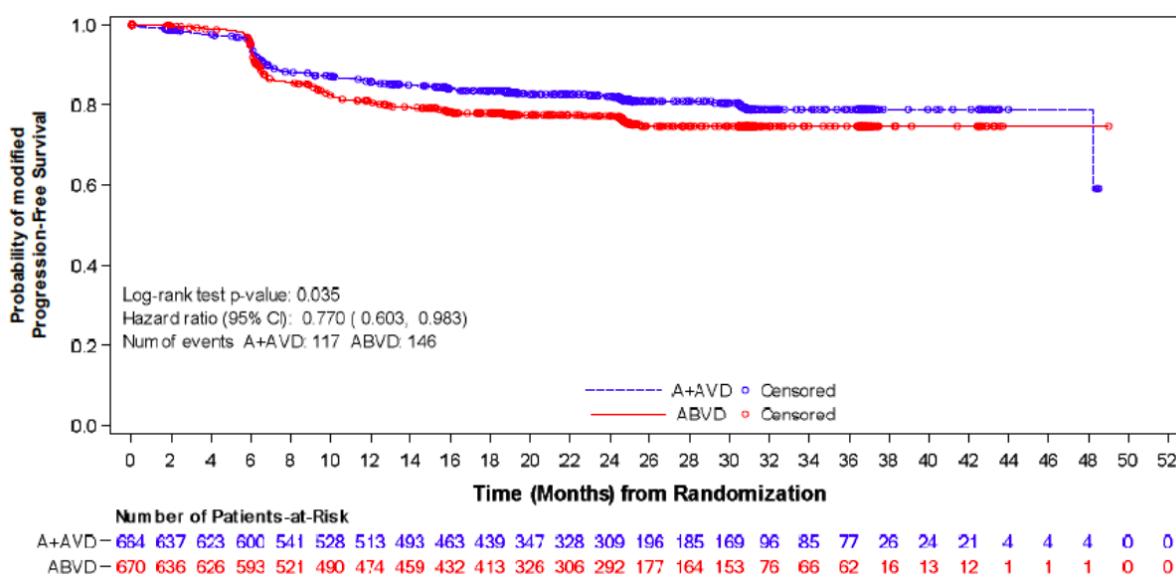


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSPm (étude ECHELON-1 ; population ITT)

A noter que des analyses de sensibilité de la SSPm (menées sur la population PP, selon l'évaluation par l'investigateur et sur demande de l'EMA en intégrant l'arrêt du traitement après progression et les événements survenant après plus d'une visite manquée) ont été cohérentes avec l'analyse principale.

Analyses en sous-groupes de la SSPm

Les résultats des analyses en sous-groupes, exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples, sont présentés à titre informatif en annexe 3.

En relation avec l'AMM octroyée, l'analyse dans le sous-groupe en fonction du stade clinique Ann Arbor suggère :

- la supériorité du groupe A+AVD *versus* ABVD (77/425 événements dans le groupe A+AVD *versus* 102/421 événements dans le groupe ABVD ; HR = 0,71 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,96]) dans le sous-groupe Ann Arbor IV ;
- l'absence de supériorité dans le sous-groupe Ann Arbor III (40 événements dans le groupe A+AVD *versus* 43 événements dans le groupe ABVD ; HR = 0,92 ; IC_{95%} [0,60 ; 1,42]).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie globale (SG)

A la date de l'analyse principale (20 avril 2017) correspondant à l'analyse finale pour la SSPm et à l'analyse intermédiaire pour la SG, après un suivi médian de 24,6 mois, une analyse intermédiaire de la survie globale (SG) a été effectuée. A cette date, 67 événements de SG sont survenus dans la population ITT dont 28 dans le groupe A+AVD et 39 dans le groupe ABVD (figure 3).

Bien que la médiane de SG n'ait été atteinte dans aucun des groupes, la différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative (HR = 0,728 ; IC_{95%} [0,448 ; 1,184] ; NS).

A noter que l'étude est toujours en cours et que l'analyse finale de la SG est prévue quand environ 112 décès seront rapportés.

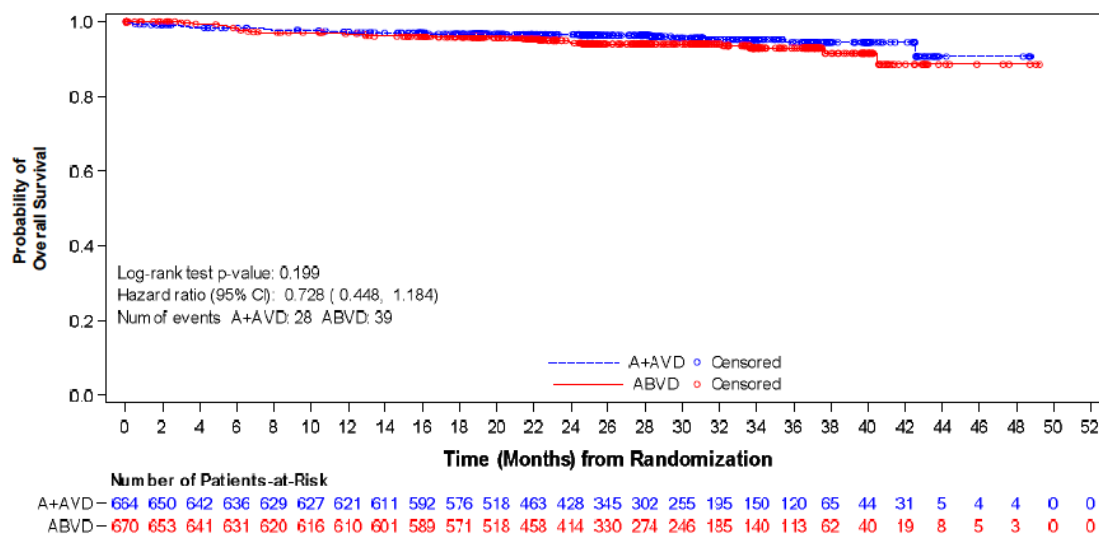


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SG (étude ECHELON-1 ; population ITT)

► Critères de jugement secondaires exploratoires

N'ayant pas fait l'objet d'une procédure de contrôle de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les résultats des autres critères de jugements secondaires sont présentés à titre exploratoire (tableau 3).

Tableau 3. Résultats des principaux critères de jugements secondaires exploratoires (étude ECHELON-1 ; population ITT ; évaluation par le CRI)

Critère de jugement	Définition	Résultat (A+AVD vs ABVD)	Taille d'effet	IC _{95%} de la taille d'effet
Taux de RC avec traitement attribué à la R	Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète avec le traitement attribué à la randomisation (A+AVD ou ABVD)	488 patients (73 %) vs. 472 patients (70 %)	RR = 1,042	[0,97 ; 1,11]
Taux de RC avec traitement de 1 ^{ère} ligne	Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète avec le traitement de première ligne (traitement attribué à la randomisation ou traitement alternatif)	488 (73 %) vs. 474 (71 %)	RR = 1,038	[0,97 ; 1,11]
Taux d'irradiations sans RC	Proportion de patients ayant reçu une radiothérapie en l'absence de réponse complète après le traitement de première ligne	11 (8 %) vs. 20 (13 %)	NR	NR
TRO (taux de réponse objective)	Proportion de patients ayant obtenu une RC ou RP (réponse partielle) pendant le traitement de première ligne	569 (86 %) vs. 553 (83 %)	RR = 1,038	[0,99 ; 1,09]
SSE (survie sans événement)	Délai médian entre la randomisation et la progression, l'arrêt du traitement ou le décès	NA vs. NA	HR = 0,9	[0,726 ; 1,117]
SSM (survie sans maladie)	Délai médian entre la randomisation et la progression, le décès dû à la maladie ou toxicité due au traitement	NA vs. NA	HR = 0,701	[0,504 ; 0,976]
DdR (durée de réponse)	Délai médian entre la documentation d'une réponse complète ou partielle et la progression de la maladie	NA vs. NA	HR = 0,826	[0,618 ; 1,104]
DdRC (durée de rémission complète)	Délai médian entre la documentation d'une réponse complète et la progression de la maladie	NA vs. NA	HR = 0,772	[0,546 ; 1,092]
Taux de TEP Scan négatif	Proportion de patients dont le TEP scan au J25 du cycle 2 était négatif (score de Deauville ≤ 3)	588 (89 %) vs. 577 (86 %)	RR = 1,028	[0,99 ; 1,07]

CRI : comité de revue indépendant ; HR : Hazard ratio ; NA = non atteinte ; NR : non répertorié ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RR = risque relatif ; TRO : Taux de réponse objective.

Autres critères de jugement exploratoires

➤ Survie sans progression (SSP)

Une analyse exploratoire post hoc de la SSP dans la population ITT (non prévue au protocole) a également été réalisée en prenant en compte uniquement les événements de progression et de décès. Les résultats de cette analyse suggèrent l'absence de supériorité du groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (HR = 0,830 ; IC_{95%} [0,642 ; 1,071]) avec 110 événements dans le groupe A+AVD et 128 dans le groupe ABVD.

➤ Traitements reçus après progression

A la date de l'analyse, le nombre de patients ayant reçu au moins un traitement ultérieur après progression était de 121 dans le groupe A+AVD (18 %) versus 144 dans le groupe ABVD (22 %). Parmi ceux-ci une majorité a reçu de la chimiothérapie, 66 dans le groupe A+AVD (55 %) et 99 dans le groupe ABVD (69 %). De même, 52 patients de chaque groupe (43 % du groupe A+AVD et 36 % du groupe ABVD) ont reçu de la radiothérapie lors d'un traitement ultérieur alors que pour 10 patients du groupe A+AVD (8 %) et 16 du groupe ABVD (11 %), il s'agissait d'une immunothérapie (principalement du nivolumab).

A noter enfin que parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie ultérieure, une proportion plus importante de patients du groupe ABVD a reçu du brentuximab vedotin par rapport au groupe A+AVD (39 patients [39 %] et 4 patients [6 %]). La chimiothérapie ultérieure était associée à une

greffe de cellules souches pour 55 % des patients des deux groupes (36 patients dans le groupe A+AVD et 54 patients du groupe ABVD).

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude ECHELON-1, la qualité de vie des patients a été analysée à l'aide des questionnaires spécifiques EORTC-QLQ-C30, FACIT-DYSpnea 10 et FAT/GOG-Ntx neurotoxicity subscale et du questionnaire générique EQ-5D-3L.

Cependant, la portée des résultats est limitée par les considérations suivantes :

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

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude ECHELON-1

► Population de tolérance

La population de tolérance, c'est-à-dire les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu, était constituée de 1 321 patients (662 patients dans le groupe A+AVD et 659 patients dans le groupe ABVD). Un patient dans le groupe placebo n'a en effet pas reçu de traitement.

Pour rappel, la médiane d'exposition au traitement a été de 6 cycles dans les deux bras de traitement. Au total, 97 % (n = 647) et 99 % (n = 650) des patients des groupes A+AVD et ABVD ont reçu le traitement attribué à la randomisation sans switch.

Environ 85 % des patients de chaque groupes ont reçu la doxorubicine, la vinblastine, et la dacarbazine lors des 6 cycles de traitement. Seuls 76 % des patients du groupe A+AVD ont reçu le brentuximab pendant les 6 cycles et 74 % des patients du groupe ABVD ont reçu la bléomycine pendant les 6 cycles.

► Evénements indésirables (EI)

Au moins 1 EI a été rapporté chez 99 % du groupe A+AVD (653/662) et chez 98 % des patientes du groupe ABVD (646/659).

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patientes dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Événements indésirables les plus fréquents (étude ECHELON-1, population de tolérance)

Événement indésirable	Groupe A+AVD (n = 662) n (%)	Groupe ABVD (n = 659) n (%)
Neutropénie	382 (58)	295 (45)
Nausée	348 (53)	371 (56)
Constipation	279 (42)	241 (37)
Vomissement	216 (33)	183 (28)
Fatigue	211 (32)	211 (32)
Neuropathie périphérique sensitive	189 (29)	111 (17)
Diarrhée	181 (27)	121 (18)
Fièvre	179 (27)	147 (22)
Neuropathie périphérique	174 (26)	85 (13)
Alopécie	173 (26)	146 (22)
Perte de poids	148 (22)	40 (6)
Douleur abdominale	142 (21)	65 (10)
Anémie	140 (21)	67 (10)
Stomatite	138 (21)	104 (16)

Les EI qui semblaient être rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (différence ≥ 5 %) sont des EI hématologiques (neutropénies, anémies et neutropénies fébriles [19 % versus 8 %]), des neuropathies périphériques, des EI gastro intestinaux (vomissements, diarrhées, constipations, stomatites, douleurs abdominales, diminution de l'appétit [18 % versus 12 %]), des pertes de poids ainsi que des douleurs dorsales (13 % versus 7 %), des douleurs osseuses (19 % versus 10%), des insomnies et une augmentation des transaminases hépatiques (10 versus 4 %). Les EI plus fréquents dans le groupe ABVD par rapport au groupe A+AVD sont la toux (19 % versus 15 %) et les dyspnées (19 % versus 12 %).

Le pourcentage d'EI de grade ≥ 3 a été également plus fréquent dans le groupe A+AVD versus ABVD (83 % versus 66 %). Il s'agissait principalement de neutropénies (54 % versus 39 %) et de neutropénies fébriles (19 % versus 8 %).

► Événements indésirables graves (EIG)

Au moins 1 EIG a été rapporté chez 284 patients du groupe A+AVD (43 %) versus 178 patients du groupe ABVD (27 %).

Les événements indésirables graves les plus fréquents (> 10 patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. EIG les plus fréquents (étude ECHELON-1, population de tolérance)

Événement indésirable grave	Groupe A+AVD (n = 662) n (%)	Groupe ABVD (n = 659) n (%)
Neutropénie fébrile	114 (17)	43 (7)
Fièvre	44 (7)	28 (4)
Neutropénie	19 (3)	4 (<1)
Pneumonie	18 (3)	15 (2)
Douleur abdominale	14 (2)	4 (<1)
Sepsis	14 (2)	4 (<1)
Constipation	11 (2)	6 (<1)
Diarrhée	11 (2)	1 (<1)
Embolie pulmonaire	11 (2)	9 (1)
Vomissement	11 (2)	3 (<1)
Déshydratation	10 (2)	3 (<1)
Infection pulmonaire	2 (<1)	12 (2)

Les EIG qui semblaient être rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (différence ≥ 5 %) sont les neutropénies fébriles (17 % versus 7 %) alors qu'aucun EIG n'est rapporté à une fréquence supérieure dans le groupe contrôle ABVD par rapport au groupe A+AVD.

► Arrêts et modifications de traitements

Les EI ayant conduit à un arrêt définitif de traitement ont été de 13 % (88 patients) dans le groupe A+AVD et de 16 % (105 patients) dans le groupe ABVD. Parmi ces événements indésirables, les plus fréquents (> 5 patients) dans le groupe A+AVD ont été des neuropathies périphériques (n = 51 ; 7 %) dont au moins 25 étaient des neuropathies périphériques sensitives (3 %) et 10 des neuropathies périphériques motrices (2 %). Dans le groupe ABVD, il s'agissait de dyspnées (n = 25 ; 4 %), de toux (n = 12 ; 2 %), de toxicité pulmonaire (n = 12 ; 2 %) et d'une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire (n = 10 ; 2 %).

Le pourcentage de patients avec une modification de dose (réduite, reportée ou annulée) a été de 64 % dans le groupe A+AVD (423 patients) et de 44 % (293 patients) dans le groupe ABVD. Ces EI étaient principalement des neutropénies (15 % dans le groupe ABVD [n = 102] et 22 % dans le groupe A+AVD [n = 145]) et des neutropénies fébriles (4 % dans le groupe ABVD [n = 25] et 9 % dans le groupe A+AVD [n = 60]) ainsi que, spécifiquement dans le groupe A+AVD, des neuropathies périphériques (18 %, n = 122) dont au moins 62 étaient des neuropathies périphériques sensitives (9 %).

► Décès

Au total, 67 décès ont été rapportés à la date d'analyse (20 avril 2017), dont 28 dans le groupe A+AVD (4,2 %) et 39 dans le groupe ABVD (5,9 %). Parmi ceux-ci, 9 dans le groupe A+AVD et 13 dans le groupe ABVD sont arrivés pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement.

Selon l'investigateur ces décès étaient liés aux traitements dans 8 cas sur 9 dans le groupe A+AVD (la majorité étant associée à une neutropénie ou une complication de neutropénie) et dans 7 cas sur 13 dans le groupe ABVD (la majorité étant associée à une toxicité pulmonaire).

► Événements d'intérêts particuliers

➤ Neutropénies

Les neutropénies (ainsi que la diminution du taux de polynucléaires neutrophiles) ont été rapportés de façon plus fréquente dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (69 %, n = 454 versus 55 %, n = 361). Ces événements étaient de grades 3 ou 4 dans 95 % des cas dans le groupe A+AVD et dans 88 % des cas dans le groupe ABVD. Il s'agissait d'un EIG pour 22 patients dans le groupe A+AVD (3 %) et pour 5 patients du groupe ABVD (< 1 %). La fréquence des neutropénies ayant entraîné une modification de dose était de 25 % dans le groupe A+AVD versus 18 % dans le groupe ABVD.

De même la fréquence des neutropénies fébriles était plus importante dans le groupe A+AVD (n = 128, 19 %) que dans le groupe ABVD (n = 52, 8 %).

➤ Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques ont été plus fréquentes dans le groupe A+AVD (n = 442, 67 %) par rapport au groupe ABVD (n = 286 ; 43 %). Il s'agissait principalement de neuropathies périphériques sensitives (65 % dans le groupe A+AVD vs 41 % dans le groupe ABVD). La fréquence des neuropathies périphériques était de 11 % dans le groupe A+AVD (n = 74) versus 4 % dans le groupe ABVD (n = 29).

Ces neuropathies ont entraîné un arrêt de traitement pour 44 patients dans le groupe A+AVD (10 %) et pour 11 patients du groupe ABVD (4 %). Elles ont entraîné une réduction de dose pour 31 % d'entre elles (138 patients) dans le groupe A+AVD et pour 11 % d'entre elles dans le groupe ABVD (32 patients). Les reports de doses ont été rares et similaires dans les deux groupes de traitement.

➤ Toxicité pulmonaire

La fréquence des neuropathies périphériques était de 11 % dans le groupe A+AVD (n = 74) versus 4 % dans le groupe ABVD (n = 29).

La fréquence des événements de toxicité pulmonaire était de 7 % dans le groupe ABVD (n = 44) versus 2 % dans le groupe A+AVD (n = 12). Parmi ceux-ci, ces événements ont entraîné un arrêt de traitement pour 24 patients du groupe ABVD (55 %) et pour 3 patients du groupe A+AVD (25 %).

▮ **Anticorps anti-brentuximab**

Au total, un échantillon était disponible à l'inclusion et en post-inclusion pour 632 patients. Parmi ceux-ci, 568 (89,9 %) n'avaient pas d'anticorps anti-brentuximab à l'inclusion. Durant tout le traitement, seuls 109 (17,2 %) ont développé des anticorps. Parmi ceux-ci, 77 patients (73,3 %) avaient une mesure négative à l'inclusion et ont donc développé des anticorps anti-brentuximab vedotin durant le traitement, soit 12 % des patients du groupe A+AVD.

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

ADCETRIS fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 4 octobre 2018 (version 15) :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Neuropathie périphérique (sensitive et motrice),- Myélosuppression (incluant neutropénie, neutropénie fébrile, thrombopénie et anémie),- Infection (incluant bactériémie, septicémie, choc septique et infection opportuniste),- Réactions liées à la perfusion,- Hyperglycémie,- Anticorps anti-brentuximab vedotin
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Hépatotoxicité sévère,- Toxicité pulmonaire,- Déplétion du thymus (pédiatrie).
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance au long cours.

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance du brentuximab vedotin proviennent également du dernier rapport périodique de pharmacovigilance d'ADCETRIS (PSUR couvrant la période du 19 février 2017 au 18 février 2018) :

Au cours de cette période :

- Deux nouveaux signaux de sécurité ont été rapportés (maladie veino-occlusive hépatique, ettoxicités pulmonaires infectieuses et non infectieuses lors de la combinaison de brentuximab vedotin + nivolumab). Ces signaux ont été identifiés, évalués, réfutés et clôturés.
- Le laboratoire a effectué une évaluation des événements indésirables graves signalés lors de l'utilisation du brentuximab vendotin en association à des agents alkylants, comme demandé par le PRAC dans la version finale du rapport d'évaluation du PSUR annuel (gel de la base de données le 19 février 2016).
- Aucune modification significative du document de référence de sécurité (Core Data Sheet) concernant la tolérance brentuximab vedotin n'a été répertoriée.

7.3.4 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Traitement en association

Pour des informations relatives à la tolérance des agents de chimiothérapie administrés en association avec ADCETRIS (doxorubicine, vinblastine et dacarbazine) dans le traitement des patients atteints d'un LH nouvellement diagnostiqué, veuillez-vous reporter à leurs résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Dans l'étude sur ADCETRIS en association avec un traitement à base d'AVD menée chez 662 patients atteints d'un LH au stade avancé et non précédemment traités (C25003), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient : neutropénie, nausée, constipation, vomissements, fatigue, neuropathie périphérique sensitive, diarrhée, fièvre, alopecie, neuropathie périphérique motrice, perte de poids, douleurs abdominales, anémie, stomatite, neutropénie fébrile, douleurs osseuses, insomnie, perte d'appétit, toux, céphalées, arthralgie, dorsalgie, dyspnée, myalgie, infection des voies respiratoires supérieures, élévation de l'alanine aminotransférase.

Chez les patients recevant un traitement en association avec ADCETRIS, des effets indésirables graves sont apparus chez 36% des patients. Les événements indésirables graves apparus chez $\geq 3\%$ des patients comprenaient la neutropénie fébrile (17 %), la fièvre (6 %) et la neutropénie (3 %).

Les événements indésirables ont nécessité l'interruption du traitement chez 13% des patients. Les événements indésirables ayant nécessité l'interruption du traitement chez $\geq 2\%$ des patients comprenaient la neuropathie périphérique sensitive, la neuropathie périphérique et la neuropathie périphérique motrice. [...]

Description des effets indésirables sélectionnés

Neutropénie et neutropénie fébrile

[...]

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en traitement en association, la neutropénie a donné lieu à des reports de dose chez 24% des patients. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 18 % des patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 47 % 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 21 % des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.2). La fréquence de la neutropénie fébrile était de 11 % chez les patients ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF.

Infections graves et infections opportunistes

[...]

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en association, des infections graves, dont des infections opportunistes, sont apparues chez 15 % des patients ; un sepsis, un sepsis neutropénique, un choc septique ou une bactériémie sont apparus chez 4 % des patients. Les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées étaient des infections virales par le virus de l'herpès

Neuropathie périphérique

[...]

Dans l'essai clinique sur ADCETRIS en association, une neuropathie apparue pendant le traitement a été observée chez 67 % de la population ; une neuropathie périphérique motrice est apparue chez 11% des patients. La neuropathie périphérique motrice a conduit à une interruption du traitement chez 7% des patients, une diminution de dose chez 21 % 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 8 semaines. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique ont reçu une médiane de 8 doses d'ADCETRIS+AVD (A+AVD) 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 91 semaines environ. Au moment de la dernière évaluation, la plupart des patients (76 %) 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 10 semaines (comprise entre 0 et 139 semaines).

[...]

Sujets âgés

[...]

Chez les patients âgés (≥ 60 ans ; $n = 83$ [13 %]), l'incidence des événements indésirables était similaire entre les bras de traitement. Des événements indésirables graves et des modifications de dose (y compris reports de dose, diminutions de dose et interruptions) ont été rapportés plus souvent chez les patients âgés que dans la population générale de l'étude. L'âge avancé était un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les patients des deux bras. Les patients âgés qui avaient reçu une prophylaxie primaire par G-CSF présentaient une incidence plus faible de neutropénie et de neutropénie fébrile que ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie primaire par G-CSF. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans son extension d'indication « *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)* », repose sur les résultats d'une étude de phase III (ECHELON-1), de supériorité, menée en ouvert, randomisée, et ayant comparé l'association A+AVD (brentuximab vedotin, doxorubicine, vinblastine et dacarbazine) au protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) chez des patients ayant un LH CD30+ de stade III ou IV.

A noter que l'EMA a restreint l'AMM aux patients atteints d'un LH CD30+ en stade IV, sur la base d'une analyse en sous-groupe représentant 64 % des patients de la population ITT.

Au total, 1 334 patients ont été randomisés dans cette étude selon un ratio 1:1 (664 dans le groupe expérimental A+AVD et 670 dans le groupe contrôle ABVD), correspondant à la population ITT. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient en majorité des hommes (58 %), d'âge médian 36 ans, d'origine caucasienne dans environ 84 % des cas, avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 pour environ 96 % d'entre eux. Environ 1/3 des patients avait un envahissement extra-ganglionnaire et 2/3 n'avaient pas d'envahissement de la moelle osseuse. Ils étaient atteints d'un lymphome hodgkinien classique (LHc) de risque intermédiaire ou élevé selon la classification IPFP pour environ 80 % d'entre eux et de stade IV de la classification Ann Arbor dans 64 % des cas.

Les traitements des deux groupes devaient être administrés par voie intraveineuse à J1 et J15 pendant un maximum de 6 cycles (J1 = J28). Le brentuximab vedotin était administré à la dose de 1,2 mg/kg conformément à la posologie validée dans son AMM. Le traitement pouvait être arrêté sur décision de l'investigateur dès le deuxième cycle en cas notamment de non réponse au traitement (score de Deauville =5) et être remplacé par un traitement alternatif de 1^{ère} ligne.

► Efficacité

A la date de l'analyse principale (20 avril 2017), après un suivi médian de 24,6 mois, la médiane de survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) n'était atteinte dans aucun des deux groupes. Les résultats ont cependant démontré la supériorité statistiquement significative du groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD en termes de médiane de SSPm (HR = 0,77 ; IC_{95%} [0,603 ; 0,983] ; p = 0,035).

Dans une analyse en sous-groupe exploratoire, la supériorité du groupe A+AVD versus ABVD a été suggérée dans le sous-groupe de patients de stade clinique Ann Arbor IV (HR = 0,71 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,96]).

A noter que les événements de SSPm comprenaient la progression de la maladie et le décès mais également l'administration d'un traitement ultérieur en l'absence de réponse complète après les 6 cycles de traitements. Le pourcentage de patients ayant présenté ce troisième type d'événement de SSPm a été de 15,0 % dans le groupe ABVD versus 7,7 % dans le groupe A+AVD et le pourcentage de patients ayant présenté un événement de progression a été de 77 % dans le groupe A+AVD versus 70 % dans le groupe ABVD.

Une analyse exploratoire post hoc de la SSP (comprenant seulement les événements de progression et de décès) a suggéré l'absence de supériorité du groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD. Enfin, la commission note que le changement vers un traitement alternatif de 1^{ère} ligne après le TEP scan du 2^{ème} cycle ne constituait pas un événement de SSPm mais cela a concerné moins de 2 % des patients de chaque groupe.

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale), bien que la médiane n'ait été atteinte dans aucun des deux groupes lors de l'analyse intermédiaire (67 décès étaient survenus dans la population ITT, 28 dans le groupe A+AVD versus 39 dans le groupe ABVD), la différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative (HR = 0,728 ; IC_{95%} [0,448 ; 1,184] ; NS).

L'analyse de la qualité de vie ne permet pas de tirer de conclusion compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectif pré spécifié pour l'analyse de la pertinence clinique.

► Tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude ECHELON-1 sont similaires au profil de tolérance du brentuximab vedotin observé lors de son utilisation en monothérapie ainsi qu'avec le profil de tolérance des chimiothérapies utilisées en association.

Les événements indésirables (EI) rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD sont des EI hématologiques (neutropénies, anémies et neutropénies fébriles), des neuropathies périphériques (principalement sensitives), des EI gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées, constipations, stomatites, douleurs abdominales, diminution de l'appétit), des pertes de poids ainsi que des douleurs. Inversement, les EI plus fréquents dans le groupe ABVD par rapport au groupe A+AVD sont la toxicité pulmonaire caractérisée par de la toux et des dyspnées. Parmi les événements indésirables graves (EIG) les plus fréquents, la fréquence des neutropénies fébriles a été de 17 % dans le groupe A+AVD versus 7 % dans le groupe ABVD.

Au total, les taux d'EI de grade > 3 (83 % versus 66 %), d'EIG (43 % versus 27 %) ou d'EI ayant entraîné une modification de dose (64 % versus 44 %) ont été retrouvés de façon plus fréquente dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD alors qu'il ne semblait pas y avoir de différence concernant les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (13 % versus 16 %) et les décès (4,2 % versus 5,9 %).

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier on notera les neutropénies (69 % dans le groupe A+AVD versus 55 % dans le groupe ABVD) et des neuropathies périphériques (67 % dans le groupe A+AVD versus 43 % dans le groupe ABVD) dont la majorité était des neuropathies périphériques sensitives ayant entraîné pour environ 30 % une modification de dose et 10 % un arrêt de traitement.

Enfin, environ 12 % des patients du groupe A+AVD ont développé des anticorps anti-brentuximab durant le traitement sans impact clinique démontré.

Discussion

Il convient de noter que la portée des résultats mentionnés ci-dessus est limitée par :

- Le caractère ouvert de l'étude induisant possiblement un biais de suivi concernant le critère de jugement principal (SSPm), malgré la lecture des résultats en aveugle par un comité de revue indépendant,
- le choix du protocole ABVD comme comparateur qui, bien qu'acceptable, n'est pas le traitement optimal pour les patients inclus dans l'étude dont 86 % avaient moins de 60 ans et 96 % avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 ; en effet, le protocole BEACOPP a démontré une efficacité supérieure et est donc l'option thérapeutique privilégiée en France pour les patients jeunes, à un stade avancé et en bon état général,
- Le choix du critère de jugement principal de SSPm (par rapport à la SSP) dont la pertinence clinique pour le patient est discutable en raison :
 - o du résultat qui semble principalement porté par l'événement « traitement ultérieur en l'absence de RC après les 6 cycles de traitement » et,
 - o de la définition de l'absence de réponse complète à l'issue des 6 cycles de traitement (score de Deauville 3, 4 et 5) alors qu'un score de Deauville = 3 est généralement considéré comme une réponse complète,
- L'absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET Scan intermédiaire qui constitue l'approche thérapeutique communément adoptée afin d'adapter le traitement pour en diminuer la toxicité sans affecter son efficacité (en supprimant notamment la bléomycine de protocole ABVD en cas de réponse complète ou en permettant un changement pour le protocole BEACOPP en cas de réponse insuffisante),
- Le déséquilibre entre les groupes concernant le pourcentage de patients ayant reçu un traitement prophylactique par facteur de croissance myéloïde, plus important dans le groupe A+AVD par rapport au groupe ABVD (81 % vs 57 %), ce qui a pu avoir un impact sur les résultats de tolérance et d'efficacité, et alors que les neutropénies et neutropénies fébriles ont été plus fréquentes dans le groupe A+AVD,
- L'absence de quantification du bénéfice absolu en termes de SSPm, en raison des médianes non atteintes,
- Le caractère exploratoire des données chez les patients de stade IV, correspondant à l'indication de l'AMM, issues d'une analyse en sous-groupe,
- La transposabilité des résultats non assurée considérant :
 - o la faible proportion de patients âgés de plus de 60 ans (14 %) alors que cette pathologie présente un pic d'incidence après 60 ans et que le RCP mentionne une fréquence plus élevée d'EIG et de modifications de dose dans cette population,
 - o l'absence de patients avec un score de performance ECOG > 1.
- L'absence de donnée de tolérance à long terme, notamment sur la survenue d'affections malignes secondaires.

Au total, compte tenu :

- Des données cliniques disponibles issues d'une étude en ouvert démontrant la supériorité de l'association A+AVD par rapport au protocole de chimiothérapie ABVD, considéré comme un comparateur acceptable mais non optimal, en termes de survie sans progression modifiée (SSPm),
- De l'absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPPesc considéré comme le standard de traitement en France chez les patients jeunes, en bon état général et atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé III et IV,
- Des limites méthodologiques relevées ne permettant pas de considérer les résultats d'efficacité comme robuste,
- De l'absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole,
- De l'absence de conclusion formelle ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectifs prédéfinis,
- Du profil de toxicité différent et défavorable de l'association A+AVD par rapport à l'association ABVD, caractérisé par une plus grande proportion d'événements indésirables (EI) de grade > 3, d'EIG et d'EI ayant entraîné une modification de dose et de l'absence de données de tolérance à long terme,

Il n'est pas attendu d'impact d'ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans le traitement de première ligne des patients atteints de LH CD30 + de stade IV. En conséquence, ADCETRIS (brentuximab vedotin) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 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 de phase III 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).

7.5.2 Engagement dans le cadre de l'extension d'indication

Le laboratoire s'est engagé à mettre en place une étude post-autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats d'une étude de suivi à 10 ans de l'étude ECHELON-1 afin de fournir des données sur la survie à long terme et sur les traitements ultérieurs (y compris les retraitements et les traitements de sauvetage), notamment les taux de réponse associés, les raisons de l'instauration des traitements ultérieurs et la durée des symptômes ayant entraîné leur mise en place.

7.5.3 Etudes en cours dans l'indication

Aucune étude n'est en cours dans la prise en charge du lymphome hodgkinien.

7.5.4 Développement en cours

Le brentuximab vedotin est en cours de développement dans le traitement de 1^{ère} ligne des lymphomes T périphériques CD30+.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après les recommandations^{9,10}, le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 8 cycles, suivi, en cas maladie résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints. Les protocoles de chimiothérapies pouvant être utilisés sont les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, étoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone).

Le choix du protocole dépend principalement du groupe de risque du lymphome (limité, intermédiaire ou avancé) déterminé à partir des classifications pronostiques EORTC/LYSA ou GHSG (cf. annexe 1), elles-mêmes établies selon le stade clinique de la classification Ann Arbor¹¹ (cf. annexe 2) et de la présence de certains facteurs de risques liés à la maladie (envahissement, masse médiastinale etc.). Le choix du traitement dépend également du score de risque de l'International Prognostic Factor Project (IPFP)^{12,13} et des caractéristiques du patient (âge, antécédents médicaux, état général etc.). Ainsi pour les patients de stade avancé (stades Ann Arbor III et IV), les recommandations préconisent l'utilisation du protocole ABVD ou BEACOPP alors que le protocole Stanford V n'est plus recommandé. Selon les experts, le protocole BEACOPPesc est l'option privilégiée en France pour les patients âgés de moins de 60 ans, en bon état général, avec une maladie avancée et/ou des facteurs de mauvais pronostic. La supériorité du protocole BEACOPP par rapport au protocole ABVD a en effet été démontrée en termes de survie sans progression (SSP) dans de nombreux d'essais cliniques au prix d'une tolérance dégradée. Certaines études, notamment des méta-analyses récentes^{14,15} suggèrent également sa supériorité en termes de survie globale (environ 10 % de gain en survie à 5 ans).

Enfin, un élément primordial de la prise en charge est la réalisation d'une imagerie précoce afin d'adapter le traitement de première ligne¹⁶. Un TEP Scan permettant le calcul du score de Deauville¹⁹ est donc systématiquement réalisé après le 2^{ème} cycle de traitement pour identifier précocement les patients potentiellement réfractaires primaires ainsi que les patients considérés comme bons répondeurs.

En cas de réponse complète (score de Deauville 1 à 3), les patients recevant ABVD peuvent poursuivre les 4 cycles suivants et les patients sous BEACOPPesc peuvent recevoir uniquement 2 cycles supplémentaires ou adopter une stratégie de désescalade des doses permettant de limiter sa toxicité sans affecter l'efficacité du traitement. La suppression de la bléomycine du protocole ABVD peut également être envisagée chez les patients de plus de 60 ans, chez ceux ayant un risque de toxicité pulmonaire ainsi que chez les patients en réponse complète. En cas de réponse insuffisante ou de non réponse (score de Deauville 4 ou 5) les patients traités par ABVD peuvent recevoir le protocole BEACOPP pour les 4 cycles restants.

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 initial¹⁷.

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

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'association ADCETRIS/chimiothérapie AVD par rapport au protocole de chimiothérapie ABVD en termes de survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité de revue indépendant dans une étude en ouvert et pour une population plus large que l'AMM (incluant les LH de stades III)
- la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal (SSPm par rapport à la SSP) et les résultats qui semblent principalement portés par l'événement « traitement ultérieur en l'absence de rémission complète après les 6 cycles de traitement »,
- l'absence de données comparatives par rapport au protocole BEACOPPesc considéré comme le standard de traitement en France chez les patients jeunes (< 60 ans), en bon état général et atteints de lymphome de Hodgkin de stade avancé,

- le caractère exploratoire des données chez les patients avec un LH de stade IV (population de l'AMM), issues d'une analyse en sous-groupe,
- l'absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole ;
- la transposabilité des résultats non assurée considérant la faible proportion de patients âgés de plus de 60 ans, l'absence de patients avec un score de performance ECOG > 1 et l'absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET scan intermédiaire qui constitue l'approche thérapeutique communément adoptée afin d'adapter le traitement,
- et le profil de tolérance dégradé du protocole A+AVD par rapport au protocole ABVD (fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et d'EI ayant entraîné une modification de dose dans le groupe A+AVD),

la Commission considère qu'ADCETRIS (brentuximab vedotin) en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (protocole de chimiothérapie AVD) n'a pas de place dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome hodgkinien CD30+ de stade IV non précédemment traités.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le Lymphome Hodgkinien CD30+ est une hémopathie maligne peu fréquente qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADECTRIS en association à la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) chez les patients atteints de LH CD30+ de stade IV est mal établi compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de l'étude et des incertitudes associées (notamment étude en ouvert, choix et pertinence clinique du critère de jugement principal, données issues d'une analyse en sous-groupe exploratoire, déséquilibre entre les groupes concernant la prophylaxie par facteur de croissance myéloïde, transposabilité des résultats non assurée et absence de prise en compte d'une stratégie de traitement guidée par un PET scan intermédiaire).
- ▶ En 1^{ère} ligne de traitement pour les patients atteints de LH CD30+ en stade IV, il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ ADCETRIS en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) n'a pas de place en première ligne de traitement des patients adultes atteints de Lymphome de Hodgkin CD30+ de stade IV (cf. rubrique 08 de l'avis)

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du lymphome hodgkinien CD30+
 - de sa faible incidence,
 - du besoin médical considéré comme partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapie de première ligne,
 - de l'absence d'impact attendu sur la morbidité et de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence de réponse d'ADECTRIS au besoin partiellement couvert identifié,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- ADCETRIS 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 est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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).

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 décembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019 Date d'audition du laboratoire : 22 janvier 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>ADCETRIS 50 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boite de 1 flacon (CIP : 34009 583 971 8 9)
Demandeur	Laboratoire TAKEDA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>AMM initiale (procédure centralisée) : 25/10/2012 Extension d'indication faisant l'objet du présent avis : 6 février 2019</p> <p>AMM conditionnelle : L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations (cf. paragraphe 7.4.1).</p> <p>Etude d'efficacité post autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM devra soumettre les résultats d'une étude d'extension à 10 ans de l'étude ECHELON-1 afin de fournir des données sur la survie à long terme et sur les traitements ultérieurs (y compris les retraitements et les traitements de sauvetage), notamment les taux de réponse associés, les raisons de l'instauration des traitements ultérieurs et la durée des symptômes ayant entraîné leur mise en place.</p> <p>Plan de gestion des risques (PGR)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC12 brentuximab vedotin

Annexe 1. Classifications pronostiques EORTC/LYSA et GHSG

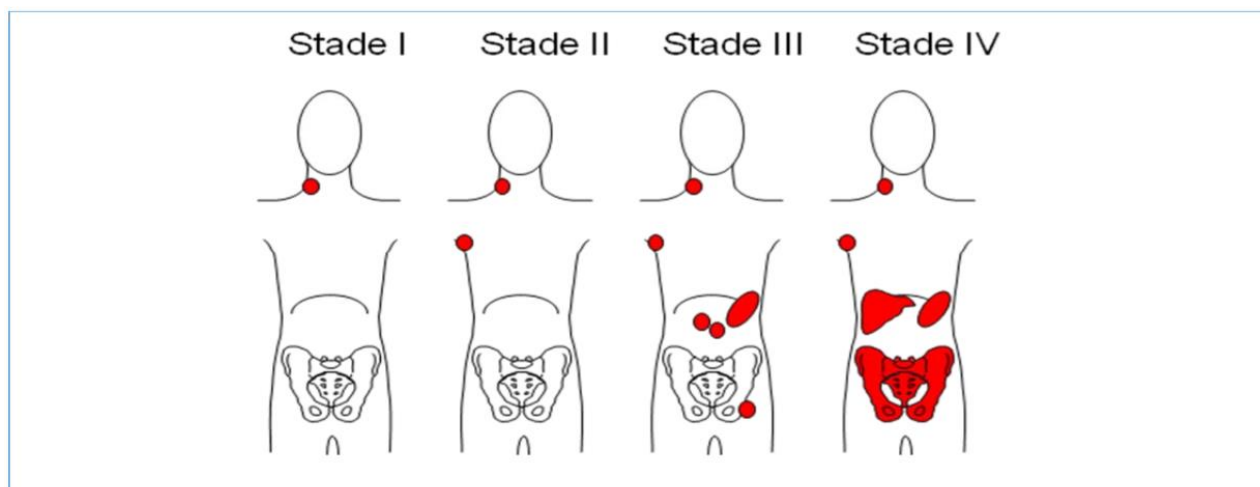
Classification	EORTC/LYSA	GHSG
Facteurs de risques	A : Masse médiastinale volumineuse (rapport MT \geq 0,35) B : Age \geq 50 ans C : VS \geq 50 mm/h sans symptôme B ou VS \geq 30 mm/h avec symptôme B* D : Envahissement de 4 aires ganglionnaires (sur les 5 aires sus-diaphragmatiques)	A : Masse médiastinale $>$ 1/3 de la largeur maximale thoracique B : Maladie extra-ganglionnaire C : VS \geq 50 mm/h sans symptôme B ou VS \geq 50 mm/h avec symptôme B* D : Envahissement de 3 aires ganglionnaires (sur les 11 aires de chaque côté du diaphragme)
Groupes pronostiques		
Stade précoce	SC I ou II sans FDR	SC I ou II sans FDR
Stade intermédiaire	SC I ou II avec \geq 1 FDR	SC I ou IIA avec \geq 1 FDR SC IIB avec FDR C et/ou D (mais pas A ou B)
Stade avancé	SC III ou IV	SC IIB avec FDR A et/ou B SC III ou IV

EORTC : European organisation for Research and Treatment cancer ; FDR : facteur de risque ; LYSA : Lymphoma Study Association ; MT : médiastino-thoracique ; SC : stade clinique de la classification Ann Arbor (cf. Annexe 2) ; VS : vitesse de sédimentation

*Symptômes B = fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids \geq 10 % inexpliquée sur les 6 derniers mois

Annexe 2. Classification d'Ann Arbor – Modifications dites « de Cotswolds »¹¹

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



Annexe 3. Analyses en sous-groupe de la SSPm (étude ECHELON-1 ; population ITT)

