

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC) Adcetris®

SUIVI DES PATIENTS traités par ADCETRIS® (brentuximab vedotin) dans le traitement du Lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes.

RESUME RAPPORT DE SYNTHÈSE ANNUEL N°1

Période du 27.03.2021 au 26.03.2022

1. INTRODUCTION

Adcetris® (brentuximab vedotin), 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, bénéficie d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dans le traitement du Lymphome de Hodgkin (LH) en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Ce CPC a été établi le 17 juillet 2020 et a débuté le 27 mars 2021, suite à la publication au Journal officiel de la République française de l'arrêté de prise en charge en date du 26 mars 2021.

Ce résumé du 1^{er} rapport de synthèse annuel couvre la période du 27 mars 2021 au 26 mars 2022.

2. DONNEES COLLECTEES

Entre le 27 mars 2021 et le 26 mars 2022, 7 patients ont été inclus dans le CPC et ont initié Adcetris® au moment de leur inclusion dans le CPC.

2.1 Caractéristiques des patients inclus dans le CPC

Parmi les 7 patients inclus, 71,4 % étaient de sexe masculin (5 patients). L'âge moyen des patients au moment de leur inclusion dans le CPC était de $40,9 \pm 16,2$ ans avec un âge médian de 42,3 ans (15,4 ; 66,6 ans). Parmi les 7 patients, on retrouve 1 seul patient adolescent âgé de 15,4 ans.

L'antériorité du diagnostic histologique du LH était en moyenne de $22,6 \pm 44,2$ mois (médiane à 4,9 mois (2,5 ; 122,5 mois) avant l'inclusion du patient dans le CPC. En moyenne, les patients étaient âgés de 39,1 ans au moment du diagnostic histologique initial du LH, allant de 14,4 à 66,2 ans.

Les patients inclus dans le CPC avaient en majorité un bon état de santé général avec 6 patients (85,7%) avec un ECOG égal à 0 et 1 patient (14,3%) avec un ECOG égal à 1. Selon la classification d'Ann Arbor, la majorité des patients inclus présentait un LH de stade II (4 patients, 57,1%), 2 patients présentaient un LH de stade IV (28,6%) et 1 patient présentait un LH de stade III (14,3%).

Avant d'être traités par Adcetris®, 3 patients avaient reçu un protocole ABVD, 2 patients un protocole BEACOPP et 2 autres patients ont été traités selon un autre protocole lors de leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Les patients ont reçu entre 2 et 8 cycles de traitement (avec une médiane à 2 cycles) et aucun n'a reçu de radiothérapie. La réponse à l'issue de la 1^{ère} ligne était rémission complète pour 3 patients (42,9%) et réponse partielle/stable ou réfractaire pour 4 patients (57,1%).

La médiane du délai entre le diagnostic histologique initial du Lymphome de Hodgkin et la date de rechute est de 4,8 mois allant de 2,5 mois à 120,4 mois (10 ans). La maladie au moment de la rechute était évaluée au stade II pour 5 patients (71,4%) et au stade III pour 2 patients (28,6%) avec une confirmation histologique pour 3 patients (42,9%). La greffe autologue de cellules souches, correspondant à l'indication du traitement Adcetris® dans le cadre du CPC était planifiée pour 3 patients (42,9%).

Les données biologiques reportées au moment de la demande d'accès montraient un examen neurologique et un examen cardiaque normal pour les 7 patients. Concernant les analyses biologiques, 3 patients avaient des résultats anormaux avec respectivement : une lymphopénie, des ALAT et un taux de LDH élevés pour 1 patient, une CRP à 30 pour 1 autre patient et une thrombopénie modérée et un taux de LDH élevé pour le dernier patient.

2.2 Traitement par Adcetris® et chimiothérapie associée

Le traitement par Adcetris® a été initié en moyenne 7 jours après l'inclusion du patient dans le CPC. La posologie envisagée était conforme au RCP (1,8mg/kg toutes les 3 semaines) pour 4 patients (57%), pour 2 autres patients, la posologie reportée était inférieure à 1,8mg/kg à savoir 1,3mg/kg et 1,2mg/kg, enfin pour un patient l'information n'était pas disponible.

Le nombre de cycles prévus allait de 2 à 8 cycles avec une médiane à 4 cycles, sachant que la recommandation d'utilisation prévoit 4 cycles d'Adcetris®.

La chimiothérapie associée était un protocole DHAP pour 2 patients (28,6%), GVD pour 1 patient (14,3%) et de la bendamustine pour 1 patient (14,3%). A noter qu'Adcetris® était associé à ABVD pour 2 patients et à AVD pour 1 patient ; pour ces 3 patients, ces éléments peuvent laisser penser qu'ils ont été traités par Adcetris® dans le cadre d'une autre indication que celle prévue pour le CPC.

Au cours du suivi, 1 seul patient a eu un arrêt temporaire ou un report de traitement d'une durée de 24 jours en raison d'une neutropénie. Aucune modification de posologie au cours de suivi n'a été rapportée.

Le tableau suivant synthétise le nombre de cycles reçus, la posologie prévue à l'initiation, la dose totale reçue ainsi que les raisons d'arrêt de traitement pour les 5 patients ayant arrêté définitivement le traitement par Adcetris®.

Dose à l'initiation du traitement	Nombre de cycles reçus /Nombre de cycles prévus	Dose totale reçue (mg)	Raison d'arrêt de traitement
1.2 mg/kg /15J (mg/kg, IV)	8/6	720	Fin programmée du traitement
1.3 (mg/kg, IV)	8 /8	680	Changement de traitement
	4 /4	376	Fin programmée du traitement
1,8 mg / kg, IV every 3 weeks	4 /4	550	Fin programmée du traitement
1,8 mg / kg, IV every 3 weeks	2/4	194	Décès Non lié à Adcetris®

Pour les 5 patients ayant arrêté définitivement le traitement par Adcetris®, le délai médian entre la date de début et la date de fin de traitement était de 3,2 mois avec un minimum de durée de traitement de 1,4 mois et un maximum de 3,7 mois.

2.3 Données de suivi

Evolution de l'ECOG

Les valeurs du statut de performance ECOG au cours du suivi étaient stables pour 5 patients (ECOG à 0), pour 2 patients, l'ECOG a fluctué entre 0 et 1 au cours du suivi.

Evaluation de la réponse tumorale

La meilleure réponse tumorale obtenue au cours du suivi disponible pour 5 patients était une réponse métabolique complète pour 4 patients (80%) avec un délai d'obtention de cette réponse de 1,9 mois en moyenne allant de 1,5 à 2,4 mois et une réponse métabolique partielle pour 1 patient (20%) obtenue au bout de 1,7 mois.

Données biologiques, examen neurologique et cardiaque

Selon les données de suivi disponibles, les examens neurologiques et les examens cardiaques étaient normaux tout au long du suivi pour tous les patients. L'évolution des résultats des tests sanguins par patient montraient quelques anomalies au cours du suivi pour 4 patients notamment des lymphopénies, des paramètres hépatiques élevés (ASAT, GGT) et une neutropénie ayant entraîné une interruption temporaire du traitement.

2.4 Données de tolérance

Sur la période considérée, allant du 27 mars 2021 au 26 mars 2022, 3 cas (dont 2 graves) comportant 9 événements indésirables (EI) et un cas de mésusage (sans EI) ont été rapportés. Parmi les cas graves, on retrouve une neutropénie pour un patient et une hépatite fulminante associée à une intoxication au paracétamol ayant entraîné le décès chez un autre patient, ces événements étant tous considérés comme non reliés à Adcetris®. On retrouve seulement 4 effets indésirables non-graves concernant des valeurs biologiques anormales (hémoglobine, lymphocytes, neutrophiles) et 1 effet indésirable grave (thrombocytopénie) considérés comme reliés à Adcetris®.

Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation d'Adcetris® n'a été rapportée.

3. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce premier rapport de synthèse ont permis d'établir une description de la population des patients inclus et suivis dans le cadre du CPC Adcetris® pour le traitement du LH en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Depuis la mise en place de ce CPC le 27 mars 2021, 7 patients âgés entre 15,4 et 66,6 ans ont été inclus. Les données de suivi ont été collectées pour l'ensemble des patients. A ce jour, 5 patients ont terminé le traitement par Adcetris®, 3 pour une fin programmée de traitement, 1 pour un changement de traitement et enfin 1 en raison d'un décès non relié à Adcetris®. Parmi ces 5 patients, un seul a bénéficié d'une autogreffe de cellules souches à l'issue du traitement par Adcetris®.

Sur la période considérée, 3 cas (dont 2 graves) comportant 9 événements indésirables et un cas de mésusage (sans EI) ont été rapportés. Seuls 4 effets indésirables non-graves concernant des valeurs biologiques anormales (hémoglobine, lymphocytes, neutrophiles) et 1 effet indésirable grave (thrombocytopénie) ont été considérés comme reliés à Adcetris®. Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation d'Adcetris® n'a été rapportée.

De nouvelles données seront présentées dans le rapport de synthèse n°2 du CPC qui portera sur la période allant jusqu'au 26 mars 2023.