

# 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 SYNTHESE ANNUEL N°2

Période du 27.03.2022 au 26.03.2023

### 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 2<sup>ème</sup> rapport de synthèse annuel couvre la période du 27 mars 2022 au 26 mars 2023.

### 2. DONNEES COLLECTEES

Entre le 27 mars 2022 et le 26 mars 2023, 11 nouveaux patients ont été inclus dans le CPC et ont initié Adcetris® au moment de leur inclusion dans le CPC, portant le nombre total de patients inclus dans le CPC à 18 patients.

#### 2.1 Caractéristiques des patients inclus dans le CPC

Les caractéristiques des patients inclus sur la période (11 patients) et en cumulé depuis le début du CPC (18 patients) sont synthétisées dans les tables ci-dessous :

**Table 1 : Sexe, âge, statut ECOG des patients à l'inclusion**

|              |              | Période<br>(N = 11) | Cumul<br>(N = 18) |
|--------------|--------------|---------------------|-------------------|
| Sexe         | N            | 11                  | 18                |
|              | Féminin      | 4 (36.4%)           | 6 (33.3%)         |
|              | Masculin     | 7 (63.6%)           | 12 (66.7%)        |
| Âge (années) | N            | 11                  | 18                |
|              | Moyenne ± ET | 43.97 ± 16.75       | 42.80 ± 16.11     |
|              | Médiane      | 39.25               | 40.92             |
|              | Q1 ; Q3      | 28.19 ; 57.00       | 28.89 ; 52.92     |
|              | Min ; Max    | 18.85 ; 75.45       | 15.47 ; 75.45     |
| Statut ECOG  | N            | 11                  | 18                |
|              | 0            | 4 (36.4%)           | 10 (55.6%)        |
|              | 1            | 5 (45.5%)           | 6 (33.3%)         |
|              | 2            | 2 (18.2%)           | 2 (11.1%)         |
|              | ≥ 3          | 0 (0.0%)            | 0 (0.0%)          |

**Table 2 : Antériorité du diagnostic, âge au diagnostic initial de LH et stade de la maladie (Ann Arbor)**

|                                     |                    | Période<br>(N = 11) | Cumul<br>(N = 18) |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Antériorité du diagnostic<br>(mois) | N                  | 10                  | 17                |
|                                     | Données manquantes | 1                   | 1                 |
|                                     | Moyenne $\pm$ ET   | 32.19 $\pm$ 57.14   | 28.25 $\pm$ 50.93 |
|                                     | Médiane            | 7.84                | 7.16              |
|                                     | Q1 ; Q3            | 4.80 ; 21.68        | 3.75 ; 12.85      |
|                                     | Min ; Max          | 2.6 ; 182.4         | 2.5 ; 182.4       |
| Âge au diagnostic du LH<br>(années) | N                  | 10                  | 17                |
|                                     | Données manquantes | 1                   | 1                 |
|                                     | Moyenne $\pm$ ET   | 42.90 $\pm$ 16.65   | 41.32 $\pm$ 15.90 |
|                                     | Médiane            | 39.55               | 40.96             |
|                                     | Q1 ; Q3            | 32.96 ; 52.32       | 32.96 ; 50.36     |
|                                     | Min ; Max          | 17.0 ; 74.7         | 14.4 ; 74.7       |
| Stade de la maladie                 | N                  | 10                  | 17                |
|                                     | Données manquantes | 1                   | 1                 |
|                                     | Stade I            | 1 (10.0%)           | 1 (5.9%)          |
|                                     | Stade II           | 1 (10.0%)           | 5 (29.4%)         |
|                                     | Stade III          | 3 (30.0%)           | 4 (23.5%)         |
|                                     | Stade IV           | 4 (40.0%)           | 6 (35.3%)         |
|                                     | Non évalué         | 1 (10.0%)           | 1 (5.9%)          |

**Table 3 : Première ligne de chimiothérapie**

|                  |                                              | Période<br>(N = 11) | Cumul<br>(N = 18) |
|------------------|----------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Chimiothérapie   | N                                            | 11                  | 18                |
|                  | ABVD                                         | 5 (45.5%)           | 8 (44.4%)         |
|                  | BEACOPP                                      | 3 (27.3%)           | 5 (27.8%)         |
|                  | Autre                                        | 3 (27.3%)           | 5 (27.8%)         |
|                  | ABVD + BEACOPP                               | 1 (33.3%)           | 1 (20.0%)         |
|                  | BEACOPP esc. x 2 puis ABVD x 4 cycles        | 1 (33.3%)           | 1 (20.0%)         |
|                  | Protocole ML3475 OEPA - COPDAC               | 1 (33.3%)           | 1 (20.0%)         |
|                  | BEACOPP 1 cycle, ABVD 1 cycle                |                     | 1 (20.0%)         |
|                  | Protocole EURONET PHL C2, OEPA x2, COPDAC x2 |                     | 1 (20.0%)         |
| Nombre de cycles | N                                            | 11                  | 18                |
|                  | Moyenne $\pm$ ET                             | 4.55 $\pm$ 1.97     | 4.06 $\pm$ 2.10   |
|                  | Médiane                                      | 4.00                | 3.50              |
|                  | Q1 ; Q3                                      | 3.00 ; 6.00         | 2.00 ; 6.00       |
|                  | Min ; Max                                    | 2.0 ; 8.0           | 2.0 ; 8.0         |

|                                              |                                | Période<br>(N = 11) | Cumul<br>(N = 18) |
|----------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| Radiothérapie                                | N                              | 11                  | 17                |
|                                              | Données manquantes             | 0                   | 1                 |
|                                              | Non                            | 10 (90.9%)          | 16 (94.1%)        |
|                                              | Oui                            | 1 (9.1%)            | 1 (5.9%)          |
| Statut à la fin de la 1 <sup>ère</sup> ligne | N                              | 11                  | 18                |
|                                              | RC/RCu                         | 5 (45.5%)           | 8 (44.4%)         |
|                                              | RP > 50% stable ou réfractaire | 6 (54.5%)           | 10 (55.6%)        |

**Table 4 : Caractéristiques du LH à la rechute**

|                                                                |                    | Période<br>(N = 11) | Cumul<br>(N = 18) |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Délai entre le diagnostic histologique et la rechute (en mois) | N                  | 10                  | 17                |
|                                                                | Données manquantes | 1                   | 1                 |
|                                                                | Moyenne ± ET       | 31.76 ± 57.25       | 27.66 ± 50.82     |
|                                                                | Médiane            | 7.36                | 7.13              |
|                                                                | Q1 ; Q3            | 4.04 ; 21.45        | 3.58 ; 10.12      |
|                                                                | Min ; Max          | 2.6 ; 182.1         | 2.5 ; 182.1       |
|                                                                |                    |                     |                   |
| Stade de la maladie à la rechute                               | N                  | 10                  | 17                |
|                                                                | Données manquantes | 1                   | 1                 |
|                                                                | Stade I            | 0 (0.0%)            | 0 (0.0%)          |
|                                                                | Stade II           | 2 (20.0%)           | 7 (41.2%)         |
|                                                                | Stade III          | 0 (0.0%)            | 2 (11.8%)         |
|                                                                | Stade IV           | 6 (60.0%)           | 6 (35.3%)         |
|                                                                | Non évalué         | 2 (20.0%)           | 2 (11.8%)         |
| Confirmation histologique de la rechute                        | N                  | 11                  | 18                |
|                                                                | Non                | 3 (27.3%)           | 7 (38.9%)         |
|                                                                | Oui                | 8 (72.7%)           | 11 (61.1%)        |
| Greffe autologue de cellules souches planifiée                 | N                  | 11                  | 18                |
|                                                                | Non                | 0 (0.0%)            | 4 (22.2%)         |
|                                                                | Oui                | 11 (100.0%)         | 14 (77.8%)        |

Les données biologiques reportées au moment de la demande d'accès montraient un examen neurologique et un examen cardiaque normaux pour tous les patients (sur la période et en cumulé). Concernant les analyses biologiques, 7 patients parmi les 11 nouveaux (63,6%) et 10 patients au total parmi les 18 patients inclus au cumulé (55,6%) avaient des résultats anormaux du type : lymphopénie, taux d'ALAT anormal, taux de LDH élevé, thrombopénie modérée, anémie.

## 2.2 Traitement par Adcetris® et chimiothérapie associée

Sur la période du rapport, la posologie d'Adcetris® envisagée pour les 11 nouveaux patients inclus était conforme au RCP (1,8mg/kg toutes les 3 semaines).

Le nombre de cycles prévus allait de 2 à 16 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 6 patients (54,5 %), de la bendamustine pour 2 patients (18,2 %), un protocole ICE pour 1 patient (9,1 %). A noter qu'Adcetris® était associé à un protocole DHA pour 1 patient et un protocole IGEV pour 1 autre patient.

Au cumul, la posologie d'Adcetris® envisagée était conforme au RCP (1,8mg/kg toutes les 3 semaines) pour 15 patients (88,2 %), pour 2 autres patients, la posologie reportée était inférieure à 1,8 mg/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 16 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 8 patients (44,4 %), de la bendamustine pour 3 patients (16,7 %), GVD pour 1 patient (5,6 %) et un protocole ICE pour 1 patient (5,6 %). A noter qu'Adcetris® était associé à ABVD pour 2 patients (un cycle puis changement de protocole pour AVD + BV) et respectivement à AVD, DHA et IGEV pour 3 autres patients.

Au cours du suivi, 1 seul patient a eu un arrêt temporaire ou un report de traitement d'une durée de 7 jours et aucun patient n'a eu de modification de posologie au cours de suivi.

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 9 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 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1,8 mg / kg, IV every 3 weeks     | 2 / 2                                           | 360                    | Fin programmée du traitement |
| 1,8 mg / kg, IV every 3 weeks     | 3 / 4                                           | 393                    | Volonté du patient           |
| 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     | 2 / 4                                           | 270                    | Progression de la maladie    |
| 1,8 mg / kg, IV every 3 weeks     | 4 / 4                                           | 550                    | Fin programmée du traitement |
| 1,8 mg / kg, IV every 3 weeks     | 4 / 3                                           | 440                    | Fin programmée du traitement |
| 1,8 mg / kg, IV every 3 weeks     | 2 / 4                                           | 194                    | Décès non lié à l'ADCETRIS   |

Pour les 9 patients ayant arrêté définitivement le traitement par Adcetris®, la durée d'exposition médiane était de 2,83 mois avec un minimum de durée de traitement de 1,1 mois et un maximum de 5,4 mois.

## 2.3 Données de suivi

### **Evolution de l'ECOG**

Les valeurs du statut de performance ECOG au cours du suivi étaient stables pour 7 patients (ECOG à 0). Pour 3 patients, l'ECOG a diminué (respectivement de 2 à 1, de 2 à 0 et de 1 à 0) et pour 1 patient l'ECOG a augmenté (de 0 à 1). Pour le dernier patient, l'ECOG a augmenté (de 0 à 1) puis diminué (de 1 à 0) au cours du suivi.

### **Evaluation de la réponse tumorale**

La meilleure réponse tumorale obtenue au cours du suivi disponible pour 10 patients était une réponse métabolique complète pour 6 patients (60 %) avec un délai d'obtention de cette réponse de 2,02 mois en moyenne allant de 1,5 à 3,1 mois et une réponse métabolique partielle pour 3 patients (30 %) avec un délai d'obtention de cette réponse de 2,06 mois en moyenne allant de 1,7 à 2,7 mois. A noter que pour 1 patient (10 %), la meilleure réponse tumorale obtenue était un statut réfractaire.

### **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 excepté pour un patient qui a présenté un examen neurologique anormal après le cycle 1 (« Paresthésie doigts, visage. Pas d'anomalie motrice. ») et pour un patient qui a présenté un examen cardiaque anormal après le cycle 3 (« FEVG 50% vs 65% avant l'initiation du traitement). L'évolution des résultats des tests sanguins par patient montraient quelques anomalies au cours du suivi pour 11 patients notamment des lymphopénies, des anémies, des paramètres hépatiques élevés (ASAT, GGT).

## 2.4 Données de tolérance

Sur la période considérée, allant du 27 mars 2022 au 26 mars 2023, 5 cas (dont 4 cas graves) comportant 19 effets indésirables (EI) (dont 5 EI graves) ont été rapportés chez 5 patients. Aucun EI d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté sur la période. Parmi les cas graves, on retrouve les événements indésirables graves suivants : 1 thrombocytopénie associée à une cytopénie et une aplasie (pour 1 cas), 1 neutropénie, 1 thrombocytopénie et une maladie de Hodgkin. Pour l'ensemble de ces EI graves, la relation de causalité avec Adcetris® n'était pas reportée et a été considérée comme reliée au traitement dans ce rapport par mesure conservatoire.

En cumulé, depuis le début du CPC, 7 cas (dont 5 graves) comportant un total de 24 EI (dont 6 EI graves) et un cas de mésusage (sans EI) ont été rapportés. Parmi les cas graves rapportés, un seul cas était d'évolution fatale (hépatite fulminante associée à une intoxication au paracétamol ayant entraîné le décès) et considéré comme non 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 deuxième 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, 18 patients âgés entre 15,47 et 75,45 ans ont été inclus. Les données de suivi ont été collectées pour 12 patients. A ce jour, 9 patients ont terminé le traitement par Adcetris®, 5 pour une fin programmée de traitement, 1 pour une progression de la maladie, 1 pour un changement de traitement, 1 pour volonté du patient et enfin 1 en raison d'un décès non relié à Adcetris®. Parmi ces 9 patients, 4 patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches à l'issue du traitement par Adcetris®.

Depuis le début du CPC, 7 cas (dont 5 graves) comportant un total de 24 EI (dont 6 EI graves) et un cas de mésusage (sans EI) ont été rapportés. On retrouve un seul cas fatal d'hépatite fulminante (considérée comme non reliée à Adcetris®) associée à une intoxication au paracétamol ayant entraîné le décès pour lequel une thrombocytopénie (dont le lien de causalité avec Adcetris® n'a pas été reporté) était reportée.

De nouvelles données seront présentées dans le rapport de synthèse n°3 du CPC qui portera sur la période allant jusqu'au 26 mars 2024.