

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

**MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion**

**B/2**

**MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion**

**B/1**

**ROCHE**

rituximab

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Date de l'AMM (européenne centralisée) et de ses rectificatifs : 2 juin 1998 – 21 mars 2002 – 2 août 2004

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication «Mabthera est indiqué en association à une chimiothérapie ``CVP`` pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

rituximab

### 1.2. Originalité

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique.

### 1.3. Indications

MABTHERA est indiqué dans le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

**MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie "CVP" pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.**

### 1.4. Posologie

En association à une chimiothérapie "CVP", la posologie recommandée est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, pendant 8 cures (1 cure tous les 21 jours), administrée le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après l'administration IV des corticoïdes du protocole "CVP".

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC02	rituximab

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison  
Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

En monothérapie :

- chlorambucil (CHLORAMINOPHENE)
- cyclophosphamide (ENDOXAN)
- fludarabine (FLUDARA)

Des association de cytotoxiques notamment le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), le protocole CHVP seul (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, prednisolone) ou associé à l'interféron alfa , le protocole CVP (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisolone).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Une étude a été présentée dans le dossier.

##### Etude M 39021

Etude de phase III randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie associant rituximab au protocole CVP (R-CVP) au CVP seul, chez 322 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III ou IV non prétraités.

Les traitements étudiés : toutes les 3 semaines pendant 8 cycles

- CVP : (cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 ; vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 ; prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 à 5).
- R-CVP : rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> administré le jour 1 du cycle CVP.

Critère principal : temps jusqu'à échec du traitement défini comme le temps écoulé entre la randomisation et l'un des événements suivants : progression ou rechute tumorale, décès quelle qu'en soit la cause, instauration d'un autre traitement antitumoral ou absence de réponse après 4 cycles de traitement.

Critères secondaires : taux de réponses objectives (réponses complètes, réponses complètes non confirmées<sup>1</sup> et réponses partielles) selon les critères de Cheson et al, durée de la réponse, survie globale, temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antitumoral ou décès, survie sans maladie (pour les patients ayant eu une réponse complète), temps jusqu'à progression, tolérance.

Résultats :

Les résultats d'efficacité et de tolérance ont été analysés à 18 mois (ayant permis l'obtention AMM) et à 30 mois de suivi médian.

##### Analyse à 18 mois :

L'analyse de l'efficacité a porté sur 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP).

L'âge médian des patients était de 52 ans dans le groupe R-CVP et de 53 ans dans le groupe CVP.

Il a été observé un déséquilibre en faveur du groupe R-CVP concernant la répartition des patients avec une catégorie 0-1 de bon pronostic de l'index FLIP<sup>2</sup> : 12,3% dans le groupe R-CVP contre 6,7% dans le groupe CVP. Les catégories de pronostic intermédiaire ou mauvais étaient bien réparties entre les deux groupes.

L'association R-CVP a été plus efficace que CVP seul pour le critère principal, temps jusqu'à échec du traitement : 25,9 mois contre 6,7 mois, p<0,0001.

Le risque de survenue d'un événement conduisant à l'échec du traitement a été réduit de 67% (IC95% : 56%-76%) dans le groupe R-CVP comparé au groupe CVP (analyse de régression selon le modèle de Cox).

La proportion de patients ayant présenté une réponse tumorale (RC, RC non confirmés, RP) a été significativement plus importante dans le groupe R-CVP (80,9%) que dans le groupe CVP (57,2%), p<0,0001.

<sup>1</sup> examen physique normal, absence d'adénopathies, disparition de la masse lymphatique ou réduction de son volume de plus de 75%, état de moelle osseuse normal ou indéterminé

<sup>2</sup> "Follicular Lymphoma International Pronostic Index" incluant 5 facteurs pronostiques (âge >60ans ; stage Ann Arbor III-IV ; nombre de sites ganglionnaire atteints ≥5 ; hémoglobine >12 g/dl ; LDH >normal)

A la date d'analyse, la durée médiane de réponse au traitement n'avait pas encore été atteinte dans le groupe R-CVP et a été de 9,8 mois dans le groupe CVP. Le temps médian jusqu'à instauration d'un nouveau traitement ou décès n'avait pas encore été atteint dans le groupe R-CVP et a été de 12 mois dans le groupe CVP.

#### Analyse à 30 mois :

Le maintien d'une différence significative a été observé sur le critère principal et sur les quatre critères secondaires, avec :

- le temps jusqu'à progression (critère principal) : 27 mois contre 7 mois ;  $p < 0,0001$ .
- le taux de réponses complètes et complètes non confirmées de 41% contre 11% ;  $p < 0,0001$ .

- la durée médiane de réponses de 35 mois contre 14 mois.

- le temps médian jusqu'à instauration d'un nouveau traitement ou décès n'avait pas encore été atteint dans le groupe R-CVP et a été de 12 mois dans le groupe CVP

La survie médiane sans maladie chez les patients en réponse complète ou en réponse complète non confirmée n'avait pas encore été atteinte dans le groupe R-CVP et a été de 21 mois dans le groupe CVP ( $p = 0,0009$ ).

Le recul limité à 30 mois ne permet de conclure sur la survie globale (survie médiane actuelle de 8 à 10 ans).

### **3.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables observés dans cette étude ont été ceux déjà connus pour chacun des protocoles utilisés et notamment chez les patients recevant le rituximab (fièvre, douleurs, rashs cutanés, urticaire, crampes musculaires,...).

Il n'a pas été observé de différence entre les traitements pour la survenue d'infections (33% sous R-CVP contre 32%), d'atteintes cardiaques (4% sous R-CVP contre 5%). L'hématotoxicité a été modérée avec cependant une incidence plus élevée de neutropénie avec le rituximab (65,4% contre 52,8%) qui pourrait être liée à un recueil plus prolongé des effets indésirables dans le groupe rituximab (davantage de patients ayant reçu 8 cycles du fait des résultats observés).

### **3.3. Conclusion**

A 18 mois, l'association R-CVP a été plus efficace que CVP seul pour le critère principal, temps jusqu'à progression (25,9 mois contre 6,7 mois,  $p < 0,0001$ ). Le risque de survenue d'un événement conduisant à l'échec du traitement a été réduit de 67% (IC95% : 56%-76%) dans le groupe R-CVP comparé au groupe CVP.

A 30 mois, un maintien de différence significative a été observé sur le critère principal et sur certains critères secondaires (taux de réponses objectives, durée de la réponse, temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antitumoral ou décès, survie sans maladie).

Le recul limité à 30 mois ne permet de conclure sur la survie globale (survie médiane actuelle de 8 à 10 ans).

Les effets indésirables observés dans cette étude ont été ceux déjà connus pour chacun des protocoles utilisés et notamment chez les patients recevant le rituximab (fièvre, douleurs, rashs cutanés, urticaire, crampes musculaires,...).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le lymphome non-hodgkinien folliculaire est une affection d'évolution lente avec une survie médiane de 8 à 10 ans, qui engage le pronostic vital ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;  
Il s'agit d'un traitement de première intention en association au protocole CVP, à visée curative ;  
Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuse (greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;

Impact de Santé Public Attendu :

Les lymphomes folliculaires sont des situations cliniques graves, d'évolution lente, mettant en jeu le pronostic vital. Ils constituent un poids de santé publique modéré. Les patients relevant de l'indication représentent un poids de santé publique faible, du fait de leur nombre restreint.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique.

D'après les résultats des essais, l'impact attendu, en termes populationnel, sur la morbi-mortalité associée aux LNH folliculaires est faible

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité MABTHERA mais cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par MABTHERA dans le lymphome non-hodgkinien folliculaire est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

MABTHERA en association à une chimiothérapie "CVP" apporte une ASMR importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les lymphomes folliculaires sont souvent d'évolution lente et peuvent être compatibles avec une vie normale même sans traitement pendant plusieurs mois ou années. La médiane de survie est aujourd'hui d'environ 9 à 10 ans.

Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une éradication définitive.

Les critères amenant à débiter un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante. Le traitement comprend alors une chimiothérapie adaptée à l'âge et à l'importance de la masse tumorale. Si la classique combinaison CHOP, traitement de base des lymphomes agressifs, reste utilisée (quelquefois à doses réduites, chez les sujets âgés), du fait de son efficacité rapide, d'autres traitements sont plus souvent prescrits du fait d'un meilleur rapport efficacité/toxicité, comme

l'association CVP (où l'on a retiré au CHOP l'adriamycine, drogue plus toxique), ou des combinaisons utilisant la fludarabine. En effet, autant l'utilisation de l'adriamycine est indispensable dans le traitement des LNH agressifs, sous peine d'obérer considérablement les chances d'obtenir une rémission complète (RC) qui est un passage obligé pour la guérison ou même une survie minimum de quelques années, autant l'adriamycine n'a pas permis d'allonger la survie des LNH folliculaires.

Ces dernières années, l'ajout de l'interféron-alpha a amélioré les taux de réponse et la survie sans rechute des LNH folliculaires en association avec une chimiothérapie de type CHVP (proche du CHOP, mais à doses réduites), et même la survie globale (résultat toutefois non confirmé par d'autres travaux), mais ce traitement est souvent mal toléré, et certains malades doivent l'interrompre prématurément.

Dans une étude randomisée ayant inclus 322 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III ou IV non prétraités, l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie CVP a permis un allongement du temps jusqu'à progression (critère principal) de 20 mois en comparaison au CVP seul (27 mois contre 7 mois ;  $p < 0,0001$ ). Le recul de 30 mois dans cette étude, ne permet pas de conclure sur la survie globale.

#### **4.4. Population cible**

En 2000, l'incidence du lymphome non hodgkinien a été de 9 900 cas<sup>3</sup>.

Le lymphome folliculaire représente 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens en Europe<sup>4</sup>. Près de 80% de ces patients sont à un stade III-IV<sup>5</sup>.

La population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication serait de 2 600 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

---

<sup>3</sup> Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

<sup>4</sup> Solal Celigny P et coll. « Lymphomes folliculaires ». In : Solal Celigny P et coll. « Lymphomes » 3<sup>e</sup> éd, Frison-Roche, Paris 1997 :171-203

<sup>5</sup> Horning SJ. Follicular lymphoma: have we made any progress? Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:23-7