



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 novembre 2006

MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion (CIP 560 600-3)

B/2

MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion (CIP 560 602-6)

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, aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. 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 - 6 juillet 2006

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication «Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera».

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

Lymphomes non-hodgkiniens

Mabthera est indiqué pour 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 "CVP" pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera.

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.

Polyarthrite rhumatoïde (*)

Mabthera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).

() Cette indication n'a pas encore été évaluée par la Commission de la Transparence*

1.4. Posologie

Traitement d'entretien :

Les patients qui ont répondu à un traitement d'induction peuvent recevoir un traitement d'entretien par Mabthera à la posologie de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

La tolérance et l'efficacité de Mabthera n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies.

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

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

En monothérapie :

- chlorambucil (CHLORAMINOPHENE)
- cyclophosphamide (ENDOXAN)
- fludarabine (FLUDARA)
- ibritumomab tiuxétan (ZEVALIN)

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, vincristine, prednisolone).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude a été présentée dans le dossier.

Etude EORTC 20981

Etude de phase III, randomisée ouverte ayant évalué le traitement d'entretien par Mabthera versus l'absence de traitement chez 465 patients présentant un lymphome folliculaire (stade III ou IV) en rechute ou réfractaire après un maximum de 2 lignes de chimiothérapie sans anthracyclines et n'ayant jamais reçu de Mabthera.

Méthodologie

La randomisation a été faite lors des deux 2 étapes :

- randomisation n°1 pour le traitement d'induction : CHOP (= groupe de référence) versus R-CHOP (CHOP + Mabthera 375 mg/m² au jour 1 de chaque cycle). Le schéma d'induction prévoit 6 cycles espacés de 21 jours. La réponse tumorale est évaluée après 3 cycles. Une progression ou une stabilité de la maladie est considérée comme un échec du traitement. Les patients ayant une réponse objective (clinique et radiologique) reçoivent 3 cycles supplémentaires.

- randomisation n°2 pour le traitement d'entretien chez les patients répondeurs (réponse partielle ou réponse complète, avec un taux d'immunoglobulines G > 3 g/l) : aucun traitement (groupe observation) versus traitement d'entretien par Mabthera 375 mg/m² tous les trois mois jusqu'à progression ou pendant 2 ans maximum.

La 2^{ème} randomisation, évaluant le traitement d'entretien, a été stratifiée selon le centre investigateur, le traitement d'induction reçu (CHOP ou R-CHOP) et la qualité de la réponse obtenue (RP ou RC).

Critères de jugement principaux :

- phase d'induction : taux de réponse global (somme des réponses complètes [RC] et partielles [RP])
- phase d'entretien : survie sans progression définie comme le temps écoulé entre la 2^{ème} randomisation et la progression objective de la maladie ou le décès.

Critères de jugement secondaires

- phase d'induction : survie sans progression depuis la première randomisation
- phase d'entretien : survie globale.

Résultats :

L'âge médian des patients randomisés pour le traitement d'entretien était de 55 ans dans le groupe non traité et de 53 ans dans le groupe Mabthera. Environ un tiers des patients présentait un score FLIP¹ 3-5 et environ 80% des patients étaient en échec à une seule chimiothérapie antérieure.

¹ "Follicular Lymphoma International Prognostic" incluant 5 facteurs pronostiques (âge >60ans ; stade III-IV de la classification Ann Arbor ; nombre de sites ganglionnaires atteints \geq 5 ; hémoglobine >12 g/dl ; LDH > normal)

Traitement d'induction

Les résultats sont issus d'un suivi médian de 31 mois depuis la première randomisation.

Le taux de réponse globale (critère principal) a été plus élevé dans le groupe R-CHOP (87%) que dans le groupe CHOP (74%, $p=0,0003$). Il en est de même pour celui des taux de réponses complètes : 29% vs 16%, $p=0,0005$.

La médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe R-CHOP (33,2 mois) que dans le groupe CHOP (19,4 mois) correspondant à une réduction du risque de progression ou de décès de 38% ($p=0,0001$).

Traitement d'entretien

Les résultats sont issus d'un suivi médian de 28,3 mois depuis la seconde randomisation.

334 patients ayant présenté une réponse complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par Mabthera ($n=167$) et l'absence de traitement ($n=167$).

La médiane de survie sans progression (critère principal) depuis la seconde randomisation a été plus longue dans le groupe Mabthera que dans le groupe non traité (42,2 mois vs 14,3 mois, $p<0,0001$).

Le pourcentage des patients ayant présenté une progression de leur maladie ou décédés a été réduit dans le groupe recevant un traitement d'entretien par Mabthera par rapport au groupe non traité (37,1% vs 62,3%) soit une réduction du risque relatif de progression ou de décès de 61% (RR = 0,39 ; [IC95% : 45-72%]).

18 patients (11%) du groupe Mabthera étaient décédés au moment de l'analyse versus 36 patients (22%) dans le groupe non traité ($p=0,0039$).

Le taux de survie globale estimé à 3 ans a été de 89,2% dans le groupe Mabthera et de 78,4% dans le groupe non traité (RR = 0,44 [IC 95% : 22- 75%] ; $p=0,0039$).

A la date d'analyse, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

L'analyse en sous groupe a montré que le traitement d'entretien par Mabthera a prolongé la médiane de survie sans progression des patients quelle que soit la chimiothérapie d'induction utilisée CHOP (37,5 mois vs 11,6 mois, $p<0,0001$) ou R-CHOP (51,9 mois versus 22,1 mois, $p=0,0071$). Il en est de même pour la qualité de la réponse au traitement d'induction : réponse complète (52,8 mois vs 14,3 mois dans le groupe non traité, $p=0,0008$) ou réponse partielle (37,8 mois vs 14,3 mois dans le groupe non traité, $p=0,0001$).

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 Mabthera (fièvre, douleurs, rashes cutanés, urticaire, crampes musculaires,...).

Lors du traitement d'entretien, la fréquence des neutropénies de grade 3-4 a été plus élevée dans le groupe Mabthera (10% vs 4% dans le groupe non traité) ainsi que l'incidence des infections de grade 3-4 (11% vs 3% dans le groupe non traité).

3.3. Conclusion

Dans une étude ouverte de phase III, 465 patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) et l'association Mabthera plus CHOP (R-CHOP). Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par Mabthera et l'absence de traitement.

A l'issue du traitement d'induction (suivi médian de 31 mois), il a été observé dans le groupe R-CHOP par rapport au groupe CHOP un allongement de la médiane de survie sans progression de près de 14 mois (33,2 mois versus 19,4 mois dans le groupe CHOP) correspondant à une réduction du risque de progression ou de décès de 38% ($p=0,0001$).

Lors du traitement d'entretien, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue dans le groupe Mabthera (42,2 mois) que dans le groupe non traité (14,3 mois) ($p<0,0001$). La réduction du risque relatif de progression ou de décès a été de 61% (RR = 0,39 ; [IC95% : 45-72%]).

A la date d'analyse, la médiane de survie globale (correspondant à 50% des patients en vie) n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Le taux de survie globale estimé à 3 ans a été de 89,2% dans le groupe Mabthera et de 78,4% dans le groupe non traité (RR = 0,44 [IC 95% : 22- 75%] ; $p=0,0039$).

Lors du traitement d'entretien, les principaux effets indésirables associés au Mabthera ont été hématologiques (10% de neutropénies de grade 3-4 versus 4% dans le groupe non traité) et infectieux (11% d'infections de grade 3-4 versus 3% dans le groupe non traité).

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 seconde ligne ou plus à visée curative ;
Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée pour le traitement d'entretien (l'alternative non médicamenteuse étant la greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;

Intérêt de santé publique attendu (en cours de validation par le groupe ISP) :

Le fardeau de santé publique du lymphome folliculaire, dans la population des patients relevant d'un traitement d'entretien par MABTHERA, est faible, compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique (priorités du Plan Cancer) qui n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

Les données disponibles montrent une quantité d'effet importante de MABTHERA sur la survie sans progression et la survie globale à 3 ans. A ce stade de la maladie, la médiane de survie étant estimée à 6 à 8 ans, l'effet de MABTHERA, en termes de survie globale au-delà de cette médiane, reste à démontrer.

A l'échelle populationnelle, l'impact attendu sur la morbi-mortalité est faible compte tenu de la petite taille de la population concernée.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour MABTHERA dans cette indication. Cet intérêt peut être quantifié comme faible.

Le service médical rendu par MABTHERA dans le cadre du traitement d'entretien du lymphome non-hodgkinien folliculaire est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

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 8 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 performans 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, 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 la doxorubicine, médicament plus toxique), rituximab associé au CVP ou des combinaisons utilisant la fludarabine.

Une fois la rémission post chimiothérapique obtenue, une surveillance est habituellement pratiquée jusqu'à nouvelle rechute motivant une reprise thérapeutique. Un changement de cytotoxique est alors envisagé et peut à nouveau induire une rémission, cependant, la résistance au traitement augmente au fil des rechutes.

Mabthera est le premier médicament ayant validé l'intérêt d'un traitement d'entretien suite à une rémission dans le cadre de la prise en charge des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires.

4.4. Population cible

En 2000, l'incidence du lymphome non hodgkinien a été de 9 900 cas².

Le lymphome folliculaire représente 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens en Europe³. Près de 80% de ces patients sont à un stade III-IV⁴.

Les patients éligibles pour un traitement d'entretien par Mabthera doivent être répondeurs au traitement d'induction. Dans l'étude EORTC 20981, le taux de réponse global de la phase d'induction a été d'environ 80%.

La population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication est estimée à 1 200 à 1 900 cas 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.

² Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

³ Solal Celigny P et coll. « Lymphomes folliculaires ». In : Solal Celigny P et coll. « Lymphomes » 3^e éd, Frison-Roche, Paris 1997 :171-203

⁴ Horning SJ. Follicular lymphoma : have we made any progress ? Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:23-7