

AVIS DE LA COMMISSION

29 octobre 2003

MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion

B/2

MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1

ROCHE

rituximab

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

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

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication
« 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 »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

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

1.4. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003-1

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

L'association de référence est le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude randomisée en ouvert chez 399 patients âgés (de 60 à 80 ans) naïfs⁽¹⁾ présentant un lymphome agressif diffus à grandes cellules B (stade II à IV) traités, soit par chimiothérapie CHOP standard (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg/m² le jour 1, et prednisone 40 mg/m²/jour les jours 1 à 5) toutes les 3 semaines pour huit cycles, soit une chimiothérapie CHOP associée à MABTHERA 375 mg/m² (R-CHOP).

Critère principal de jugement : survie sans événement (progression, rechute, décès, mise en œuvre d'un nouveau traitement contre le lymphome)

Critères secondaires : survie globale, survie sans progression, survie sans récurrence (pour les patients ayant eu une réponse complète après 8 cycles) et réponse complète après 8 cycles.

L'analyse de l'efficacité a été réalisée en deux temps : une analyse intermédiaire portant sur un total de 328 patients (159 CHOP, 169 R-CHOP) et une analyse principale incluant la population totale des 399 patients étudiés (197 CHOP, 202 R-CHOP).

Résultats :

	12 mois		18 mois		24 mois	
	CHOP N=159	R-CHOP N=169	CHOP N=197	R-CHOP N=202	CHOP N=197	R-CHOP N=202
Survie sans événement	48%	68%	43,2%	61,8%	37,3%	57%
p	s		s		s	
Survie globale	68%	83%	61,1%	73,5%	57,3%	70,2%
p	s		s		s	
survie sans progression	54%	74%	ND	ND	ND	ND
p	s					
survie sans récurrence	64%	80%	ND	ND	ND	ND
p	s					
réponse complète après 8 cycles.	59%	71%	ND	ND	ND	ND
p	s					

(1) : patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour lymphome agressif diffus à grandes cellules B

ND : Analyse non disponible

Le taux de survie sans événement (critère principal) a été supérieur dans le groupe R-CHOP à celui du groupe CHOP lors de l'analyse intermédiaire à 12 mois (respectivement 68% et 48%) ainsi que lors de l'analyse finale 24 mois (57% et 37,3%). Concernant les critères secondaires, la survie globale a été améliorée de façon significative : à 24 mois 70,2% sous R-CHOP versus 57,3% sous CHOP. Il en est de même pour les autres critères secondaires à 12 mois (voir tableau précédent)

Effets indésirables :

Globalement, la fréquence et la gravité des événements ont été similaires dans les deux groupes de cette étude.

Les effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée (différence $\geq 2\%$) dans le groupe R-CHOP que dans le groupe CHOP et pouvant être imputable au protocole R-CHOP ont été :

- bronchite
- zona
- sinusite
- dyspnée
- tremblements
- douleurs abdominales
- hypertension
- fibrillation auriculaire

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le lymphome non-hodgkinien agressif diffus est constamment fatal en l'absence de traitement ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention à visée curative ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuse (radiothérapie ; greffe de cellules souches hématopoïétiques);

Le niveau de service médical rendu par MABTHERA dans le lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MABTHERA en association à une chimiothérapie "CHOP" apporte une amélioration majeure de niveau I du service médical rendu par rapport à la chimiothérapie "CHOP" seule.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des formes localisées du lymphome à grandes cellules B est basé sur une chimiothérapie par rituximab et protocole CHOP associé à une radiothérapie localisée. Les formes disséminées relèvent d'une chimiothérapie seule.

En cas de rechute ou de forme de mauvais pronostic, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une chimiothérapie intensive peut être indiquée.

4.4. Population cible

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003, l'incidence du lymphome non hodgkinien est de 9 900 cas en France.

Le lymphome agressif à grandes cellules B représente environ un tiers de l'ensemble des lymphomes non hodgkinien.

Sur ces bases, le nombre de cas incidents serait de l'ordre de **3 300** 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.