



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 octobre 2008

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 – 18/01/2008

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

Ce libellé d'indication a étendu l'utilisation de Mabthera en association à toute chimiothérapie à la place d'une chimiothérapie CVP.

Rappel de l'ancien libellé d'indication du 2 août 2004 : «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'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rituximab

1.2. Originalité

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 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 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). »

1.4. Posologie

« La posologie de MabThera en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures.

MabThera doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

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 :

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

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

Depuis août 2004, MabThera est indiqué « pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV, n'ayant jamais été précédemment traités, en association à une chimiothérapie CVP ». Cette indication fondée sur les résultats de l'étude pivot M39021 a été évaluée par la commission de la transparence le 8 juin 2005.

Le 18 janvier 2008, cette indication, objet du présent dossier, a été étendue en association à tout type de chimiothérapie : « traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV, n'ayant jamais été précédemment traités, en association à une chimiothérapie ».

Le dossier actuel du laboratoire repose sur les données de suivi de 53 mois (au lieu de 30 mois) de l'étude pivot M39021 et sur les résultats de trois autres études randomisées de phase III (études FL-2000, GLSG'00 et OSHO-39) utilisant MabThera en association à une chimiothérapie autre que CVP, soit les protocoles CHOP, MCP, et CHVP+interféron-alpha.

Le dossier fait également état d'une méta-analyse publiée¹ qui a regroupé sept études randomisées (incluant un total de 1943 patients) ayant comparé une chimiothérapie plus MabThera à la même chimiothérapie sans MabThera dans les lymphomes indolents (de faible grade ou à croissance lente)², avec comme objectif principal l'effet sur la survie globale. Cinq des études ont concerné des patients ayant un lymphome folliculaire, dont trois en première ligne de traitement (études M39021, GLSG'00 et OSHO-39 rapportées précédemment) et deux études ont concerné des patients en rechute (hors indication à évaluer). Cette méta-analyse apporte donc peu d'information supplémentaire pour les patients en première ligne.

3.1. Efficacité

1/ Rappel des données de l'étude pivot

Etude de phase III randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie associant MabThera 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/m² le jour 1 ; vincristine 1,4 mg/m² le jour 1 ; prednisolone 40 mg/m² les jours 1 à 5).
- R-CVP : rituximab 375 mg/m² 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 confirmés³ 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

¹ Schulz H. et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients With indolent or mantle cell lymphoma : A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99(9):706-14

² Les lymphomes folliculaires représentent un sous groupe des lymphomes indolents

³ 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

décès, survie sans maladie (pour les patients ayant eu une réponse complète), temps jusqu'à progression, tolérance.

Résultats :

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

A 18 mois, l'association R-CVP a été plus efficace que CVP seul pour le temps jusqu'à échec de traitement (25,9 mois vs 6,7 mois, $p < 0,0001$) et sur le risque de survenue d'un événement conduisant à l'échec du traitement qui a été réduit de 67% (IC95% : 56%-76%).

A 30 mois, un maintien de différence significative a été observé sur le temps jusqu'à échec de traitement 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).

2/ Actualisation des données de l'étude pivot

L'analyse des données d'efficacité de l'étude pivot M39021 est disponible avec un suivi médian des patients de 53 mois (4,4 ans). Ces résultats confirment que MabThera associé au protocole de chimiothérapie CVP a amélioré le temps jusqu'à échec de traitement (critère principal) par rapport à la chimiothérapie CVP seule (27 mois versus 6,6 mois, $p < 0,0001$). Ils montrent également une différence significative entre les deux groupes sur le taux de survie à 53 mois (critère secondaire) : 80,9% dans le groupe MabThera associé au protocole CVP versus 71,1% dans le groupe CVP seul (HR=0,60 ; IC à 95% = [0,38-0,96] ; $p = 0,029$).

3/ Données d'efficacité de MabThera associé à des protocoles de chimiothérapie autre que CVP

• Etude GLSG'00

Etude de phase III randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie associant MabThera au protocole CHOP (R-CHOP) versus CHOP seul, chez 428 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été pré-traités.

Le critère principal était le temps jusqu'à échec du traitement défini comme précédemment. Les critères secondaires étaient le taux de réponse, la durée de réponse, et la survie globale.

Les traitements étudiés :

- protocole CHOP :

 cyclophosphamide : 750 mg/m² IV jour 1

 doxorubicine : 50 mg /m² IV jour 1

 vincristine : 1,4 mg/m² (sans dépasser 2mg²) IV jour1

 prednisone : 100 mg/m²/jour, les jours 1 à 5

 Un cycle tous les 21 jours avec un maximum 6-8 cycles

- MabThera 375 mg/m² associé au protocole CHOP (R-CHOP) administré à J1 de chaque cycle

Résultats :

L'âge médian était de 54 ans dans le groupe R-CHOP et de 57 ans dans le groupe CHOP.

Avec un suivi médian de 18 mois, le temps médian jusqu'à échec du traitement n'a pas été atteint dans le groupe R-CHOP et a été de 31,2 mois dans le groupe CHOP.

Le taux de réponse globale a été de 96% dans le groupe R-CHOP vs 90% dans le groupe CHOP ($p=0,011$). La durée médiane des réponses n'a pas été atteinte dans les deux groupes.

L'estimation du taux de survie globale à 2 ans a été de 95% dans le groupe R-CHOP vs 90% dans le groupe CHOP ($p=0,016$).

Etude OSHO-39

Etude de phase III randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie associant MabThera au protocole MCP (R-MCP) versus MCP seul, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III-IV, d'un lymphome lymphoplasmocytaire ou d'un lymphome à cellules du manteau, et n'ayant jamais été pré-traités.

Les traitements étudiés :

- protocole MCP :

mitoxantrone : 8 mg/m², IV jours 1 et 2
chlorambucil 3 mg/m² x 3 fois par jour, PO, jour 1 à 5
prednisolone 25 mg/m²/jour, jours 1 à 5
un cycle tous les 28 jours avec maximum de 8 cycles

- MabThera 375 mg/m² associé au protocole MCP (R-MCP) administré à J2 de chaque cycle

Le critère principal était le taux de réponse (complète et partielle).

Les critères secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale, la survie sans événement, la durée des réponses et le temps jusqu'à changement de traitement.

L'hypothèse statistique et l'analyse principale ne considéraient que les lymphomes folliculaires dont seuls les résultats sont rapportés (N=201).

Résultats :

L'âge médian était de 60 ans dans le groupe R-MCP et de 57 ans dans le groupe MCP. Un total de 201 patients a été inclus dans l'étude.

Le suivi médian de l'étude a été de 47 mois.

Le taux de réponse globale (critère principal) a été de 92% dans le groupe R-MCP vs 75% dans le groupe MCP ($p=0,0009$). La durée médiane des réponses n'a pas été atteinte dans le groupe R-MCP et a été de 35 mois dans le groupe MCP

La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe R-MCP et a été de 28,8 mois dans le groupe MCP.

La médiane de survie sans événement n'a pas été atteinte dans le groupe R-MCP et a été de 26 mois dans le groupe MCP.

Le temps médian jusqu'à changement de traitement n'a pas été atteint dans le groupe R-MCP et a été de 29,4 mois dans le groupe MCP.

L'estimation du taux de survie globale à 4 ans a été de 87% dans le groupe R-MCP vs 74% dans le groupe MCP ($p=0,0096$).

Etude FL-2000

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de MabThera associé au protocole CHVP-interféron (R-CHPV- IFN) versus CHVP-interféron seul, chez 358 patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade II à IV et n'ayant jamais été pré-traités.

Les traitements étudiés :

- protocole CHVP-interféron :

cyclophosphamide : 600 mg/m² IV jour 1

doxorubicine : 25 mg/m² IV jour 1

etoposide : 100 mg/m² IV jour 1

prednisolone : 40 mg/m²/jour, les jours 1 à 5

Un cycle tous les 28 jours (6 premiers cycles, puis tous les 56 jours pour les 6 cycles suivants).

Interféron- α 2b : 4,5 M UI (3 MUI chez les patients de 70 ans ou plus), 3 fois par semaine, SC, pendant 18 mois

- MabThera 375 mg/m² associé au protocole CHVP-interféron (R-CHVP-INF) administré aux jours J1 et J8 des cycles 3 et 4 et J1 des cycles 5 et 6 de la chimiothérapie. Seulement 6 cycles tous les 28 jours avec Mabthera.

Le critère principal était la survie sans événement définie, comme dans les études précédentes, par le temps jusqu'à échec du traitement.

Les critères secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale, la survie sans événement, la durée de réponse et le temps jusqu'à changement de traitement.

Résultats :

L'âge médian des patients de l'étude était de 60 ans. Le suivi médian de l'étude a été de 42 mois.

La médiane de survie sans événement (critère principal) n'a pas été atteinte dans le groupe R-CHVP- interféron et a été de 36 mois dans le groupe CHVP-interféron.

Le taux de réponse globale a été de 94% dans le groupe R-CHVP-interféron vs 85% dans le groupe CHVP-interféron.

L'estimation du taux de survie globale à 3,5 ans a été de 91% dans le groupe R-CHVP-interféron vs 84% dans le groupe CHVP-interféron (p=0,029).

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues de des deux des études publiées (GLSG'00 et OSO-39) et dans l'étude pivot M39021 (données non fournies dans l'étude FL-2000).

Les événements indésirables plus fréquents chez les patients recevant rituximab ont été essentiellement des réactions d'hypersensibilité et autres réactions liées à la perfusion (rash, frissons, symptômes pseudo-grippaux...) et des leuco/neutropénies.

Seuls 2 arrêts de traitement dus à une réaction aiguë liée à la perfusion ont été rapportés dans l'étude GLSG'00 et une réaction de grade 3 rapportée dans l'étude OSO-39. Dans l'étude pivot, 9% des patients du groupe rituximab ont présenté une réaction aiguë de grade 3 ou 4. Les autres événements qui ont été plus fréquents (tous grades confondus) dans les groupes contenant du rituximab avec une différence d'incidence > 2% ont été les infections, la fièvre, les arythmies cardiaques, les désordres neurologiques et les douleurs osseuses.

Dans l'étude GLSG'00, une plus grande incidence d'événements cardiaques (arythmie et insuffisance cardiaque) a été observée dans le groupe MabThera, comparée au groupe témoin (3% contre 1%). Cette différence n'a pas été retrouvée dans les autres études.

3.3. Conclusion

La firme a déposé des données complémentaires de suivi à 53 mois (4,4 ans) concernant l'étude pivot M39021 dans le lymphome folliculaire en première ligne. Cette étude avait été examinée le 8 juin 2005 par la Commission avec un suivi médian de 30 mois.

Ces résultats obtenus avec un suivi plus long confirment que MabThera associé au protocole de chimiothérapie CVP a amélioré le temps jusqu'à échec de traitement (critère principal) par rapport à la chimiothérapie CVP seule (27 mois versus 6,6 mois, $p < 0,0001$) ; ils montrent aussi une différence entre les deux groupes sur la survie globale (critère secondaire) (80,9% versus 71,1%, $p = 0,029$) à 53 mois.

Le dossier comporte également trois études randomisées ayant permis d'élargir l'utilisation de MabThera à des associations de chimiothérapie autres que le protocole CVP.

Il a été observé dans chacune des trois études une amélioration des critères d'évaluation de l'efficacité notamment le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale dont l'estimation a été effectuée à 2, 3 ou à 4 ans selon l'étude. Le suivi médian dans ces études est situé dans une étendue de 18 et 47 mois.

Les événements indésirables plus fréquents chez les patients recevant rituximab ont été essentiellement des réactions d'hypersensibilité et autres réactions liées à la perfusion (rash, frissons, symptômes pseudo-grippaux...) et des leuco/neutropénies.

Au total, ces données confirment l'intérêt de l'adjonction de MabThera à la chimiothérapie en première ligne de traitement du lymphome folliculaire. Etant donné que la survie médiane actuelle est de 8 à 10 ans, le recul limité du suivi des études fournies (4,4 ans) ne permet pas de conclure définitivement sur la survie globale.

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 ligne à visée curative ;
Il existe des alternatives médicamenteuses (l'alternative non médicamenteuse étant la greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;

Intérêt de santé publique attendu :

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

L'amélioration de la prise en charge des lymphomes folliculaires constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO⁴).

Au vu des nouvelles données des essais cliniques, l'impact attendu de l'ajout de MABTHERA aux chimiothérapies sur la morbi-mortalité associée aux lymphomes folliculaires peut-être considéré comme modéré.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité MABTHERA. Cet intérêt est faible d'un point de vue populationnel.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités, MabThera en association à une chimiothérapie apporte une ASMR majeure (niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule.

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 guérison.

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), ou des combinaisons utilisant la fludarabine.

En fin, 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

⁴ Groupe Technique National de Définition des Objectifs

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.

La chimiothérapie seule n'est plus aujourd'hui la stratégie de référence.

L'association de MabThera à une chimiothérapie standard de première intention représente le traitement de choix en première ligne⁵.

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.

4.4. Population cible

En 2005, l'incidence du lymphome non hodgkinien a été estimée à 10 000 cas par an⁶.

Le lymphome folliculaire représente 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens en Europe⁷.

Dans près de 80% des cas, le diagnostic est posé à un stade III-IV⁸.

La population cible de MABTHERA dans le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités serait de 1 600 à 2 400 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.

⁵ ESMO; Newly diagnosed follicular lymphoma : ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18 (Suppl. 2): i63-i64.

⁶ InVS, HCL, Francim, INCa : Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008

⁷ Solal Celigny P et coll. « Lymphomes folliculaires ». In : Solal Celigny P et coll. « Lymphomes » 3^e éd, Frison-Roche, Paris 1997 :171-203

⁸ Horning SJ. Follicular lymphoma : have we made any progress ? Ann Oncol. 2000;11 Suppl 1:23-7