



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

**MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion
B/2 (CIP 560 600-3)**
**MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion
B/1 (CIP 560 602-6)**

ROCHE

rituximab
ATC (2011) : L01XC02 (anticorps monoclonal)

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 : 2/06/1998 - 21/03/2002 - 2/08/2004 - 6/07/2006 - 18/01/2008 - 25/10/2010

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication du traitement d'entretien du lymphome folliculaire chez les patients non précédemment traités.

L'ancien libellé d'indication du 6/07/2006 dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire était limité au lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MABTHERA. Il a été élargi au lymphome folliculaire non précédemment traité.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rituximab

1.2. Indications

« Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

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 répondant à un traitement d'induction.

MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des 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" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Note : l'extension d'indication chez les patients en rechute ou réfractaires fait l'objet d'un avis séparé.

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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

1.3. Posologie

Dans l'extension d'indication du traitement d'entretien du lymphome folliculaire :

« Traitement d'entretien

Lymphome folliculaire non précédemment traité

La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de MabThera recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire chez les patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne (immuno-chimiothérapie).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements indiqués dans le traitement des LNH (sans précision de la ligne de traitement) :

- ALKERAN (melphalan),
- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil),
- ENDOXAN (cyclophosphamide),
- HOLOXAN (ifosfamide),
- LEVACT (bendamustine)
- MABTHERA (rituximab),
- ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan)¹

Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone), avec ou sans doxorubicine (anthracycline),

¹ ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) dispose notamment d'une AMM depuis 2008 dans le « *traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités antérieurement. Les bénéfices de Zevalin suite à l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie n'ont pas été démontrés* ». Cette extension d'indication n'a pas fait l'objet d'une demande de remboursement par le laboratoire exploitant cette spécialité.

3. CONTEXTE

Dans le cadre du lymphome folliculaire, MABTHERA dispose d'une AMM pour le traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traité en association à une chimiothérapie (protocole CVP depuis 2004 et tout protocole depuis 2008).

Depuis juillet 2006, MABTHERA est également indiqué « en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MABTHERA ». Cette indication a été évaluée par la Commission de la Transparence le 8 novembre 2006 (SMR important et ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle).

Le 25 octobre 2010, cette indication, objet du présent dossier, a été étendue au lymphome folliculaire non précédemment traité : «MABTHERA en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ».

Rappel des données évaluées par la Commission de la Transparence dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire (avis du 8 novembre 2006) :

« 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. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé repose sur une étude pivot de phase III (étude PRIMA) évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par MABTHERA versus l'absence de traitement chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire et ayant répondu à un traitement d'induction de première ligne (MABTHERA associée à une polychimiothérapie).

Le dossier fait également état d'une étude de phase III (ECOG 1496) ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par MABTHERA chez des patients atteints d'un lymphome de bas grade, répondeurs à un traitement d'induction de première ligne (polychimiothérapie).

Cette étude dite « support » ne sera pas retenue pour l'analyse de l'apport thérapeutique de MABTHERA dans ce document (traitement d'entretien du lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction de première ligne), notamment pour les raisons suivantes :

- le protocole de l'étude a été amendé pour supprimer la randomisation dans la phase d'induction entre un traitement d'induction par CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et CF (cyclophosphamide, fludarabine) en raison d'un nombre plus important de décès observés dans le groupe CF ;
- le traitement d'induction ne comportait pas de MABTHERA ce qui ne correspond pas à la stratégie actuelle de référence en première ligne² qui recommande l'association de MABTHERA à une chimiothérapie ;
- un schéma d'administration du traitement d'induction plus long (16 administrations) que celui validé par l'AMM (12 administrations maximum).

Enfin, le laboratoire a également fourni la mise à jour d'une méta-analyse publiée³ qui a synthétisé les résultats d'un traitement d'entretien par MABTHERA dans le lymphome folliculaire. Cette méta-analyse a regroupé neuf études randomisées (incluant un total de 2586 patients) dont cinq en première ligne de traitement d'induction (notamment les études PRIMA et ECOG 1496 citées ci-dessus). Les patients inclus dans l'étude PRIMA ont représenté 62% des patients non préalablement traités.

Du fait des posologies variables selon les études, du profil des patients hétérogènes (patients en première ligne ou en rechute), cette méta-analyse apporte peu d'information supplémentaire.

4.1. Efficacité

Etude PRIMA MO18264 (24/12/2005 - 14/01/2009)⁴

Etude de phase III, randomisée ouverte ayant comparé un traitement d'entretien par MABTHERA versus l'absence de traitement dans le lymphome folliculaire chez des patients ayant répondu à un traitement d'induction de première ligne par une immuno-chimiothérapie comportant du rituximab.

Lors de la phase d'induction, les patients ont été traités par MABTHERA en association à une chimiothérapie (R-CHOP⁵, R-CVP⁶ ou R-FCM⁷), laissée au choix de l'investigateur.

² Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma : ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl. 6): 59-63

³ Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2009;101(4):248–255

⁴ Salles G, Seymour JF, Offner F *et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3 randomized controlled trial. The Lancet 2010; 377: 42-51.

⁵ R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

⁶ R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone

⁷ R-FCM : rituximab, fludaravine, cyclophosphamide, mitoxantrone

Les traitements à l'étude :

Les patients répondeurs au traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir :

- groupe MABTHERA : traitement d'entretien par MABTHERA 375 mg/m² toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie ou pendant 2 ans maximum (12 perfusions) ;
- groupe observation : aucun traitement.

Les répondeurs étaient définis par une réponse complète ou réponse complète non confirmée (RC/RCnc) ou une réponse partielle (RP).

La randomisation a été stratifiée selon le traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP, R-FCM), la qualité de la réponse obtenue (RC/RCnc, RP), la région géographique et le centre.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression définie comme le temps entre la randomisation et la survenue d'une première progression documentée de la maladie, d'une rechute ou d'un décès quelle qu'en soit la cause, évaluée par les investigateurs et par le comité de revue indépendant.

Dans le protocole initial, le critère principal d'efficacité était la survie sans événement. Suite à un amendement au protocole en août 2006, ce critère principal a été remplacé par la survie sans progression.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- la survie sans événement, définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie, ou la rechute, ou la prise d'un nouveau traitement pour le LF, ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- le pourcentage de réponse globale, définie comme une réponse complète (RC) ou une réponse complète non confirmée (RCnc) ou une réponse partielle (RP) selon les critères IWG LNH 1999 (cf annexe) ;
- le délai de recours à une alternative thérapeutique défini comme le temps entre la randomisation et la prise d'un nouveau traitement pour le lymphome folliculaire ;
- délai de recours à un traitement alternatif par chimiothérapie, défini comme le temps entre la randomisation et la prise d'une nouvelle chimiothérapie ou d'un nouvel agent cytotoxique.
- le pourcentage de transformation lors de la première progression défini par la survenue de zones diffuses à grandes cellules lymphomateuses comprenant une zone tumorale ;
- la qualité de vie évaluée par le questionnaire FACT-G⁸ version 4 et le questionnaire EORTC QLQ-C30⁹.

Résultats :

Traitement d'induction

Parmi les 1202 patients inclus, 1193 patients ont reçu au moins un cycle du traitement d'induction de première ligne par R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) et R-FCM (n=44) et 1019 patients ont répondu (RC/RCnc ou RP) au traitement d'induction (506 randomisés dans le groupe MABTHERA et 513 dans le groupe observation). Un patient du groupe MABTHERA a été exclu car décédé durant la randomisation.

A l'inclusion, la majorité des patients avaient un score de performance ECOG PS ≤ 1 (98%). Le stade Ann Arbor III a représenté 20% des patients et le stade IV 70%. Environ 21% (216/1018) des patients avaient un score FLIPI¹⁰ ≤ 1 (faible risque), 36% (370/1018) un score FLIPI égal à 2 (risque intermédiaire) et 43 % (431/1018) un score FLIPI ≥ 3 (haut risque).

⁸ Le questionnaire FACT-G évalue le bien-être social, familial, émotionnel et fonctionnel chez des patients atteints de cancer.

⁹ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un questionnaire spécifique du cancer qui mesure 30 items individuels regroupés en 3 catégories/échelles : une échelle d'Etat de santé global/Qualité de vie, une échelle fonctionnelle et une échelle symptomatique.

¹⁰ Score pronostic FLIPI (Follicular lymphoma Prognostic International Index) prenant en compte 5 facteurs : âge ≥ 60ans, hémoglobine < 12g/dl, LDH > normale, stade Ann Arbor III IV et nombre de localisations ganglionnaire > 4

Traitement d'entretien

Les 1018 patients randomisés pour le traitement d'entretien avaient un âge médian de 57 ans.

Lors de la randomisation, deux tiers (768/1018) des patients répondeurs au traitement d'induction avaient reçu le protocole R-CHOP et un tiers avait reçu les deux autres protocoles (R-CVP, R-FCM). Parmi les patients répondeurs, 39% avaient une réponse complète, 32% une réponse complète non confirmée et 28% une réponse partielle.

Les données d'efficacité présentées résultent d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après un suivi médian de 25,5 mois. Cette analyse a montré une différence significative sur le critère principal ce qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Une seconde analyse a été effectuée après 22,4 mois de suivi additionnel, soit un suivi médian total de 47,9 mois.

- Résultats sur le critère principal (évaluation par les investigateurs et par le comité de revue indépendant)

Lors de l'analyse intermédiaire (réalisée après 258 événements sur la survie sans progression), les médianes de survie sans progression (critère principal) n'ont pas été atteintes après un suivi médian de 25,5 mois : 18,4% (93/505) patients du groupe MABTHERA et 33,9% (174/513) du groupe observation ont progressé ou sont décédés (HR=0,50 IC_{95%} [0,39 ; 0,64] ; p < 0,0001 selon l'évaluation réalisée par les investigateurs et HR=0,54 IC_{95%} [0,42 ; 0,70] ; p < 0,0001 selon l'évaluation du comité de revue indépendant. Ces résultats sont vraisemblablement surestimés compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

Après un suivi médian de 47,9 mois, la médiane de survie sans progression n'était toujours pas atteinte dans le groupe MABTHERA et a été de 48,4 mois dans le groupe observation. Les résultats obtenus avec un suivi médian de 47,9 mois confortent le bénéfice observé sur le critère principal lors de la première analyse (0,55 IC_{95%} [0,45 ; 0,67] ; p < 0,0001).

Le traitement d'entretien par MABTHERA a montré un bénéfice cohérent dans les sous-groupes définis dans le protocole : sexe, âge (< 60 ans, ≥ 60 ans), score FLIPI (≤ 1, 2 ou > 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM) et qualité de la réponse au traitement d'induction (réponse complète [RC/RCnc] ou partielle [RP]).

- Résultats sur les critères secondaires (évaluation par les investigateurs)

- survie globale

A la date d'analyse, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes. Un total de 34 décès a été noté : 16 patients (3,2%) dans le groupe MABTHERA et 18 (3,5%) dans le groupe observation (HR=0,89 IC_{95%} [0,45 ; 1,74], NS).

- survie sans événement

Le temps médian de survie sans événement n'a pas été atteint dans le groupe MABTHERA et a été de 38 mois dans le groupe observation (HR=0,54 IC_{95%} [0,43 ; 0,69] ; p < 0,0001).

- pourcentage de réponse globale

Le pourcentage de réponse globale n'a été évalué que chez les patients ayant terminé la période de traitement (398 patients sur 505 dans le groupe MABTHERA) ou la période d'observation (389 patients sur 513). Le pourcentage de réponse globale (réponse complète + réponse complète non confirmée + réponse partielle) a été de 74% (288/389) dans le groupe MABTHERA vs 55% (219/398) dans le groupe observation (p < 0,0001). Le pourcentage de réponse complète confirmée ou non (RC/RCnc) a été de 67% (260/389) dans le groupe MABTHERA vs 48% (190/398) dans le groupe observation.

- délai de recours à une alternative thérapeutique

Ce délai médian n'a pas été atteint dans les deux groupes. Un autre traitement du lymphome folliculaire a été prescrit à 16,2% (82/505) des patients du groupe MABTHERA versus 25,3% (130/513) pour les patients du groupe observation (HR=0,61 IC_{95%} [0,46 ; 0,80] ; p = 0,0003).

- délai de recours à une alternative thérapeutique par chimiothérapie
Ce délai médian n'a pas été atteint dans les deux groupes. Une chimiothérapie a été prescrite à 171 patients : 65 patients (12,9%) dans le groupe MABTHERA et 106 (20,7%) dans le groupe observation (HR=0,60 IC_{95%} [0,44 ; 0,82] ; p< 0,0011).

- pourcentage de transformation lors de la première progression
Une progression avec transformation de la maladie en lymphome agressif a été rapportée chez 11 patients (2,2%) du groupe MABTHERA et chez 19 (3,7%) du groupe observation (OR=0,58 IC_{95%} [0,27 ; 1,23] ; NS).

- qualité de vie
Les données suggèrent une absence de différence entre les deux groupes. S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de tirer de conclusion fiable.

Les résultats des critères secondaires issus d'un suivi additionnel de 22,4 mois (soit un suivi médian de 47,9 mois) confortent ceux obtenus à la date de l'analyse intermédiaire et sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : résultats des critères secondaires (évaluation par les investigateurs) : étude PRIMA

	Analyse intermédiaire Suivi médian de 25,5 mois		Analyse actualisée Suivi médian de 47,9 mois	
	Observation n = 513	MABTHERA n = 505	Observation n = 513	MABTHERA n = 505
Médiane de survie sans événement (mois)	38	NE	48	NE
p	p < 0,0001		p < 0,0001	
HR [IC _{95%}]	0,54 [0,43 ; 0,69]		0,58 [0,48 ; 0,70]	
Médiane de survie globale (mois)	NE	NE	NE	NE
p-value	NS		NS	
HR [IC _{95%}]	0,89 [0,45 ; 1,74]		1,02 [0,63 ; 1,66]	
patients ayant terminé le traitement/observation	398	389	509	500
Réponse globale (RC + RCnc + RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
p	p < 0,0001		p < 0,0001	
réponse complète (RC/RCnc)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
réponse partielle (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
maladie stable (MS)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
progression de la maladie (MP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
Délai médian de recours à un traitement alternatif (mois)	NE	NE	60	NE
p	p = 0,0003		p < 0,0001	
HR [IC _{95%}]	0,61 [0,46 ; 0,80]		0,61 [0,49 ; 0,75]	
Délai médian de recours à un traitement alternatif par chimiothérapie (mois)	NE	NE	NE	NE
p	p = 0,0011		p = 0,0006	
HR [IC _{95%}]	0,60 [0,44 ; 0,82]		0,66 [0,52 ; 0,84]	
% de transformation lors de la première progression	19/513 (3,7%)	11/505 (2,2%)	22/513 (4,3%)	14/505 (2,8%)
Patients avec progression	173	91	250	153
Évaluables (données documentées)	73	41	102	66

NE : non évaluable

4.2. Effets indésirables

Les données de tolérance de MABTHERA dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire chez les patients non précédemment traités sont issues de l'étude PRIMA (n=1009 patients ayant reçu au moins une dose d'entretien par MABTHERA ou ayant eu une visite d'observation).

Après un suivi médian de 25,5 mois, les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été de 4% (19/501) dans le groupe MABTHERA et de 2% (8/508) dans le groupe observation.

Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement ont été principalement :

- une apparition d'une tumeur secondaire (5 patients dans le groupe MABTHERA et 6 dans le groupe observation) ;
- des infections (4 patients dans le groupe MABTHERA).

Les événements indésirables de grades 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe MABTHERA 23% (114/501) que dans le groupe observation 16% (81/508) liés principalement à des neutropénies (4% versus <1%) et à des infections (4% versus <1%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : une infection (comme une bronchite), une tumeur (carcinome baso-cellulaire) et une complication hématologique (neutropénie).

Les résultats disponibles avec un suivi supplémentaire de 22,4 mois ont été concordants avec ceux observés lors de l'analyse intermédiaire.

4.3. Conclusion

Dans une étude ouverte, randomisée versus l'absence de traitement, 1193 patients ayant un lymphome folliculaire ont été traités par un traitement d'induction de première ligne laissé au choix de l'investigateur (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM). Les patients répondeurs, définis par une réponse complète, réponse complète non confirmée (RC/RCnc) ou une réponse partielle (RP), ont été randomisés pour recevoir soit un traitement d'entretien par MABTHERA 375 mg/m² toutes les 8 semaines pendant 2 ans (n=506) soit aucun traitement (groupe observation, n=513 patients).

La majorité des patients avait un score de performance ECOG PS ≤ 1 (98%) et un stade Ann Arbor IV (70%). L'âge médian des patients randomisés pour le traitement d'entretien était de 57 ans. Le traitement d'induction des patients répondeurs avait été R-CHOP (75%), R-CVP (22%) et R-FCM (3%).

Une analyse intermédiaire prévue au protocole après un suivi médian de 25,5 mois ayant montré une différence significative sur la survie sans progression (critère principal) a conduit à l'arrêt de l'étude. Une seconde analyse a été effectuée après 22,4 mois de suivi additionnel, soit un suivi médian total de 47,9 mois.

Après un suivi médian de 25,5 mois,

- les médianes de survie sans progression n'ont pas été atteintes ;
- le pourcentage de patients ayant progressé, rechuté ou décédé a été de 18,4% (93/505) avec MABTHERA en traitement d'entretien vs 33,9% dans le groupe observation (HR=0,50 IC_{95%} [0,39 ; 0,64] selon l'évaluation des investigateurs et HR=0,54 IC_{95%} [0,42 ; 0,70] selon l'évaluation du comité de revue indépendant). Ces résultats sont vraisemblablement surestimés compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

Après un suivi médian de 47,9 mois le bénéfice observé sur la survie sans progression a été du même ordre HR=0,55 IC_{95%} [0,45 ; 0,67]).

Le délai de recours à une chimiothérapie a été allongé dans le groupe MABTHERA (HR=0,60 IC_{95%} [0,44 ; 0,82]). Une chimiothérapie a été moins souvent prescrite dans le groupe MABTHERA que dans le groupe observation (12,9% vs 20,7%).

La survie globale n'a pas différencié entre les 2 groupes avec un recul de 25,5 mois (HR=0,89 IC_{95%} [0,45 ; 1,74]) et de 47,9 mois (HR=1,02 IC_{95%} [0,63 ; 1,66]).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables lors de la phase d'entretien ont été de 4% dans le groupe MABTHERA et de 2% dans le groupe observation après un suivi médian de 25,5 mois.

Les événements indésirables de grades 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe MABTHERA que dans le groupe observation (23% vs 16%) principalement des neutropénies (4% versus <1%) et à des infections (4% versus <1%).

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. 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 d'entretien de première intention à visée curative ;

Intérêt de santé publique

Les lymphomes non hodgkiniens folliculaires sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital mais souvent d'évolution lente. Le fardeau de santé publique dans la population des patients relevant de l'indication revendiquée 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.

Au vu des données disponibles de l'essai réalisé en ouvert, il est attendu de MABTHERA un impact modéré sur la morbi-mortalité des patients traités. Le traitement par MABTHERA n'a pas d'impact supplémentaire sur la qualité de vie des patients traités.

MABTHERA pourrait contribuer à apporter une réponse partielle, complémentaire, au besoin de santé publique identifié.

Au total, l'intérêt de santé publique de MABTHERA est faible dans le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires chez les patients non précédemment traités.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée pour le traitement d'entretien du lymphome folliculaire après réponse à un traitement d'induction (immuno-chimiothérapie) de première ligne (l'alternative non médicamenteuse étant la greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;

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

5.2. Amélioration du service médical rendu

En traitement d'entretien du lymphome folliculaire non précédemment traité, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne.

5.3. 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. Des données épidémiologiques récentes ont estimé que la survie globale à 5 ans est proche de 85% et de 73% à 10 ans chez des patients de plus de 60 ans atteints d'un lymphome indolent¹¹.

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 de choix repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

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 avait déjà validé son intérêt dans le traitement d'entretien suite à une rémission dans le cadre de la prise en charge des lymphomes folliculaires préalablement traités (AMM de juillet 2006).

Place de la spécialité dans la stratégie

Dans le cadre de la prise en charge des lymphomes folliculaires non préalablement traités, un traitement d'entretien par MABTHERA s'intègre dans une stratégie thérapeutique validée chez les patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne (rituximab associé à une polychimiothérapie : R-CHOP, R-CVP et R-FCM).

5.4. Population cible

En 2005, l'incidence du lymphome non hodgkinien a été de 10 224 cas¹².

Le lymphome folliculaire représente 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens en Europe¹³ (soit entre 2 045 et 3 067 patients). Le diagnostic est posé dans près de 80% des cas à un stade III-IV¹⁴ (soit entre 1 636 et 2 454 patients). Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20% des cas sur avis d'expert), un traitement serait donc instauré dans 80% des cas (soit entre 1 309 et 1 963 patients).

Les patients éligibles à un traitement d'entretien par MABTHERA doivent être répondeurs au traitement d'induction de première ligne. Dans l'étude PRIMA, le pourcentage de réponse globale de la phase d'induction a été estimé à environ 85% (soit entre 1 113 et 1 669 patients).

Sur ces bases, la population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication est estimée entre 1 110 à 1 670 patients par an.

5.5. 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.

¹¹ Pulte D, Gondos A, Brenner H. Expected long-term survival of older patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma in 2008-2012. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:e19-25

¹² 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. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

¹³ Solal Celigny P et coll. « Lymphomes folliculaires ». In : Solal Celigny P et coll. « Lymphomes » 3è éd, Frison-Roche, Paris 1997 :171-203

¹⁴ Horning SJ. Follicular lymphoma : have we made any progress ? *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 1:23-7

ANNEXE : définition des réponses selon les critères IWG LNH 1999

Réponse complète (RC) :

- absence de symptôme clinique et radiographique et normalisation du bilan biochimique ;
- régression des ganglions lymphatiques et des masses lymphatiques ;
- diminution de la taille de la rate et des autres organes (par exemple, foie, reins)
- normalisation de la moelle osseuse, si atteinte initiale.

Réponse complète non confirmée (RCnc) : le 1^{er} et le 3^{ème} critère ci-dessus et au moins un des critères suivants :

- régression de la masse lymphatique résiduelle ;
- atteinte médullaire indéterminée.

Réponse partielle (RP) :

- diminution $\geq 50\%$ de la somme des plus grands diamètres des six plus grands ganglions ou des masses lymphatiques ;
- absence d'augmentation de la taille des autres ganglions, du foie, de la rate ;
- régression de l'atteinte splénique et hépatique d'au moins 50% ;
- à l'exception de l'atteinte splénique et hépatique, l'atteinte d'autres organes est considérée comme évaluable et non comme mesurable ;
- absence d'atteinte de nouveaux sites.

Progression de la maladie :

- augmentation de taille d'un ganglion $\geq 50\%$;
- apparition d'une nouvelle lésion pendant ou à la fin du traitement.