

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 Juillet 2014

MABTHERA 1400 mg, solution pour injection sous-cutanée – Flacon (verre)

Boite de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 586 599 2 8)

Laboratoire ROCHE SAS

DCI	Rituximab (anticorps monoclonal)
Code ATC (2013)	L01XC03 (Anticorps monoclonaux – Antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>MabThera en formulation sous-cutanée est indiqué chez les patients adultes dans les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 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. »

SMR	Le service médical rendu par MABTHERA sous-cutanée (SC) est important..
ASMR	La nouvelle formulation sous-cutanée de MABTHERA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse de MABTHERA actuellement disponible. En conséquence, MABTHERA, par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à MABTHERA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).
Place dans la stratégie thérapeutique	La nouvelle formulation sous-cutanée de MABTHERA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse de MABTHERA. La formulation sous-cutanée de MABTHERA n'ayant été étudiée que dans les lymphomes non-hodgkiniens, sa place dans la stratégie dans cette situation est la même que MABTHERA par voie intraveineuse. Dans les autres cas, son utilisation en simple alternative à la formulation intraveineuse n'a pas été évaluée.
Recommandations de la Commission	La Commission rappelle que l'administration de MABTHERA sous-cutanée, nécessite, tout comme la formulation intraveineuse, une surveillance post-administration. Elle est d'au moins 15 min pour cette formulation et une période plus longue peut être appropriée chez les patients exposés à un risque majoré de réactions d'hypersensibilité.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	21 mars 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies de sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC03 rituximab
--------------------	---

02 CONTEXTE

Inscription d'une nouvelle forme galénique (sous cutanée, SC) et d'un nouveau dosage (1400mg) de MABTHERA (rituximab) en complément de gamme de la spécialité MABTHERA (100 mg, 500 mg) solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) disponible depuis 1998.

MABTHERA 1400 mg, solution pour injection sous-cutanée a obtenu une AMM centralisée le 21 mars 2014 dans une partie des indications déjà obtenues par la forme IV de MABTHERA à savoir les lymphomes non hodgkiniens non prétraités.

A ce jour, contrairement à la forme IV, MABTHERA SC n'a pas l'AMM en monothérapie selon un schéma d'administration sous cutanée hebdomadaire du lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique¹ ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« MabThera en formulation sous-cutanée est indiqué chez les patients adultes dans les 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.

¹ Il n'y a pas de dossier déposé auprès de la CT concernant les deux indications : granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de MabThera en formulation sous-cutanée utilisée chez des patients adultes consiste en l'injection sous-cutanée d'une dose fixe de 1 400 mg, quelle que soit la surface corporelle du patient.

Avant de commencer les injections sous-cutanées de MabThera, tous les patients doivent toujours recevoir auparavant une dose complète de MabThera par perfusion intraveineuse, en utilisant la formulation intraveineuse de MabThera (voir rubrique 4.4 du RCP).

Si les patients n'ont pas été en mesure de recevoir une perfusion intraveineuse complète de MabThera avant le changement de formulation, ils doivent continuer les cycles ultérieurs avec la formulation intraveineuse de MabThera jusqu'à ce qu'une dose intraveineuse complète puisse être administrée avec succès.

Par conséquent, le passage à la formulation sous-cutanée de MabThera ne peut survenir qu'à partir du deuxième cycle ou des cycles ultérieurs de traitement.

Il est important de vérifier les étiquettes des médicaments afin de s'assurer que la formulation appropriée (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

MabThera en formulation sous-cutanée n'est pas destiné à une administration intraveineuse et doit être uniquement administré par injection sous-cutanée.

Lymphome folliculaire non hodgkinien

Association de traitement

La posologie recommandée de MabThera en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est : 375 mg/m² de surface corporelle pour le premier cycle avec MabThera en formulation intraveineuse, suivi pour les cycles ultérieurs d'une injection d'une dose fixe de 1 400 mg de MabThera en formulation sous-cutanée par cycle et ce, jusqu'à 8 cycles.

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

Traitement d'entretien

- Lymphome folliculaire non précédemment traité

La posologie recommandée de MabThera en formulation sous-cutanée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités, ayant répondu à un traitement d'induction, est de 1 400 mg 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 recommandée de MabThera en formulation sous-cutanée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 1 400 mg tous les trois 3 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.

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B

MabThera doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est : premier cycle, MabThera en formulation intraveineuse : 375 mg/m² de surface corporelle, suivi pour les cycles ultérieurs d'une injection d'une dose fixe de 1 400 mg de MabThera en formulation sous-cutanée par cycle. Durée totale : huit cycles.

MabThera est administré le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie après la perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole « CHOP ».

La tolérance et l'efficacité de MabThera n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies dans le lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Ajustements posologiques en cours de traitement

Aucune réduction posologique de MabThera n'est recommandée. Lorsque MabThera est administré en association à une chimiothérapie, les réductions posologiques standard applicables aux médicaments chimiothérapeutiques doivent être appliquées (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MabThera chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (âgés de > 65 ans).

Mode d'administration

Injection sous-cutanée :

MabThera en formulation sous-cutanée doit être administré uniquement par injection sous-cutanée, pendant environ cinq minutes. L'aiguille utilisée pour l'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration afin d'éviter une obturation éventuelle de l'aiguille.

La formulation sous-cutanée de MabThera doit être injectée par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, et jamais dans des zones cutanées présentant une rougeur, un hématome, une douleur à la palpation, une induration ni dans les zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.

Aucune donnée n'est disponible sur la réalisation de l'injection dans d'autres endroits du corps, par conséquent les injections devront être limitées à la paroi abdominale.

Au cours du traitement par MabThera en formulation sous-cutanée, les autres médicaments pour administration sous-cutanée devront préférentiellement être injectés dans d'autres endroits.

Si une injection est interrompue, elle peut être reprise au même endroit ou une autre localisation peut également être utilisée le cas échéant. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En 2011, en France, le nombre de nouveaux cas de lymphomes non hodgkinien (LNH) était estimé à 11 600 classant ainsi le LNH au sixième rang, en termes d'incidence, des cancers de l'adulte. Les LNH représentent 3% de l'ensemble des cancers.

L'incidence des LNH augmente notablement après l'âge de 65 ans, mais ils s'observent à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent.

Les LNH constituent un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Leur pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. Par exemple, pour les deux formes histologiques les plus fréquentes, la survie relative à 5 ans se situe aux alentours de 50 % pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et de 76 % pour les lymphomes folliculaires (LF).

En France, 3 700 décès annuels sont imputables aux LNH, dont 54% chez l'homme, ce qui représente 2,5 % des décès par cancer.

Les LNH se développent à partir des cellules lymphoïdes de lignée B (environ 85% des cas) qui expriment l'antigène CD20 ou plus rarement des cellules lymphoïdes de lignée T (environ 15% des cas)^{2, 3}.

² Comprendre les lymphomes non hodgkiniens : Un guide d'information pour les patients et leurs proches. Septembre 2011. France Lymphome Espoir. (Soutien de l'Institut National du Cancer).

Depuis 1998 MABTHERA, anticorps anti CD20, est disponible en formulation IV, sous forme de solution à diluer pour perfusion. Les posologies de MABTHERA IV dans ses différentes indications dans le LNH dépendent de la surface corporelle des patients : 375 mg/m² en perfusion avec une vitesse initiale de 50 mg/h pour la première perfusion puis 100 mg/h pour les perfusions ultérieures, puis augmentée de 50 mg/h ou 100 mg/h (selon la perfusion) toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

MABTHERA SC, complément de gamme de MABTHERA IV, est une nouvelle formulation prête à l'emploi permettant l'administration par voie sous-cutanée d'un volume de rituximab de 11,7 ml, correspondant à une dose fixe de 1400 mg, quel que soit la surface corporelle du patient.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

S'agissant d'un complément de gamme, le seul comparateur cliniquement pertinent de MABTHERA SC est MABTHERA IV (cf Tableau 1), dans les lymphomes non hodgkiniens (excepté en monothérapie, selon un schéma d'administration sous cutanée hebdomadaire, dans le lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie).

Tableau 1 : Rappel des précédentes évaluations par la commission de MABTHERA IV dans les indications superposables à celles de la formulation SC.

DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
rituximab IV	LNH agressif diffus à grandes cellules B, CD 20 positif en association à une chimiothérapie CHOP	29/10/ 2003	important	Majeure (I)	Oui
	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	08/06/ 2005	important	Importante (II)	Oui
	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	08/11/ 2006	important	Majeure (I)	Oui
	LF de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités en association à une chimiothérapie*	01/10/ 2008	important	Majeure (I)	Oui
	En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un LF répondant à un traitement d'induction	18/07/ 2012	important	Importante (II)	Oui

LF : Lymphome folliculaire

LNH : Lymphome non hodgkinien

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

³ HAS. Guide des affections longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est MABTHERA (rituximab) par injection intraveineuse.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La demande de prise en charge de la forme sous-cutanée de MABTHERA est actuellement en cours dans les autres pays européens.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude (nommée SABRINA) de phase III ouverte ayant évalué la non infériorité de la voie SC de MABTHERA (rituximab) par rapport à la voie IV chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) non préalablement traités. Les résultats disponibles ont concerné uniquement la phase d'induction, la phase d'entretien étant toujours en cours.

L'indication AMM a été élargie au lymphome agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif, sans étude spécifique dans cette population (extrapolation des résultats observés dans le LF et considérée par l'EMA comme acceptable⁴).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude SABRINA (BO22334)

L'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique de la nouvelle forme SC du rituximab (MABTHERA) ont été étudiés dans une étude de phase III (étude BO22334 ou étude SABRINA) dont l'objectif principal était pour l'étape 1, la non-infériorité de MABTHERA SC par rapport à la forme IV en termes de pharmacocinétique (concentration sérique résiduelle et AUC).

L'étude avait pour objectifs de comparer le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de MABTHERA SC versus Mabthera IV, en association avec le protocole de chimiothérapie CHOP ou CVP⁵, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) non préalablement traités, au cours du traitement d'induction et d'entretien.

La dose de MabThera SC utilisée (1400 mg) a été déterminée lors de l'étude de phase Ib SPARKTHERA de recherche de dose.

Schéma de l'étude

Le schéma général de l'étude est identique pour les deux périodes, excepté une fréquence d'évaluations pharmacocinétiques plus élevée durant la période d'induction.

Une prémédication par antihistaminique et corticoïdes (glucocorticoïde du protocole, si approprié) a été recommandé le premier jour de chaque cycle de chimiothérapie.

Période d'induction

Après l'étape du screening, les patients éligibles étaient randomisés, selon un ratio 1 : 1, dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- **Groupe rituximab SC** : les patients recevaient un premier cycle de rituximab IV (375 mg/m²) suivi de 7 cycles de rituximab SC, administré à la dose fixe de 1400 mg, en

⁴http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500168097.pdf

⁵ CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone ;

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

association avec la chimiothérapie CHOP ou CVP, à raison d'une administration toutes les 3 semaines (jusqu'à 8 cycles de chimiothérapie).

La dose fixe de 1400 mg de rituximab SC correspond à celle déterminée lors de l'étude de phase Ib SPARKTHERA de recherche de dose.

- **Groupe rituximab IV** : les patients recevaient 8 cycles de rituximab IV à une dose de 375 mg/m² de surface corporelle en association avec la chimiothérapie CHOP ou CVP, administré une fois toutes les 3 semaines (jusqu'à 8 cycles de chimiothérapie).

Période d'entretien

A l'issue de la période d'induction, les patients avec au moins une réponse partielle (PR) dans chacun des deux groupes recevaient un traitement par rituximab en entretien selon la même voie d'administration que celle de la période d'induction :

- **Groupe rituximab SC** : rituximab SC administré à la dose fixe de 1400 mg toutes les 8 semaines pendant 24 mois ou jusqu'à progression de la maladie,
- **Groupe rituximab IV** : rituximab IV administré à une dose de 375 mg/m² de surface corporelle toutes les 8 semaines pendant 24 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

A la fin de la période d'entretien, les patients devaient être suivis en vue d'une évaluation clinique de la réponse tumorale toutes les 12 semaines durant 24 mois supplémentaires

Les critères d'évaluation **principaux** étaient :

- pour la période d'induction : le rapport des concentrations sériques résiduelles en rituximab ($C_{\text{résiduelle SC}} / C_{\text{résiduelle IV}}$) lors du 7^{ème} cycle du traitement d'induction. La démonstration de **la non-infériorité** en termes de concentration sérique résiduelle ($C_{\text{résiduelle}}$) pour la formulation rituximab SC par rapport à la formulation rituximab IV était établie **si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% était > 0,8**.
- pour la période d'entretien : le taux de réponse globale (ORR), incluant les patients présentant une réponse complète (CR), une réponse complète non confirmée (CRu) et une réponse partielle (PR), évalué à la fin du traitement d'induction dans chaque groupe de traitement.

En termes d'efficacité clinique, la comparaison du taux de réponse globale (ORR) à la fin du traitement entre les deux groupes de traitement (SC vs IV) était un critère secondaire de jugement.

Résultats

Un total de 127 patients a été inclus (63 patients dans le groupe SC et 64 dans le groupe IV)

Résultat sur le critère de jugement principal « Crésiduelle au 7ème cycle »

Au 7ème cycle, la moyenne géométrique de la Crésiduelle a été de 134,6 µg/mL dans le groupe rituximab SC versus 83,1 µg/mL dans le groupe rituximab IV. Le rapport de la moyenne géométrique des Crésiduelle correspondant ($C_{\text{résiduelle SC}} / C_{\text{résiduelle IV}}$) a été de 1,62 (IC90% : [1,36 ; 1,94]). La limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90% a été supérieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 0,8 ; en conséquence ce résultat permettait de conclure à la non-infériorité du rituximab SC par rapport au rituximab IV.

Critères secondaires pharmacocinétique (AUC) :

Cent treize patients (88,9%) étaient évaluables en termes d'AUC au 7ème cycle du traitement d'induction dont : 55 patients dans le groupe rituximab SC et 58 dans le groupe rituximab IV.

Au total, la moyenne géométrique de l'AUC au 7ème cycle était supérieure dans le groupe rituximab SC par rapport au groupe rituximab IV (respectivement 3 778 µg.jour/mL versus 2 734 µg.jour/mL) ; ce résultat était cohérent avec les résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal (Crésiduelle au 7ème cycle).

Le rapport de la moyenne géométrique des Crésiduelle correspondant ($AUC_{\text{SC}} / AUC_{\text{IV}}$) était de 1,38 (IC90% : [1,24 ; 1,53]).

Critère secondaires d'efficacité

A la fin de la période d'induction, la proportion de patients avec une réponse globale (ORR, incluant CR, CRu ou PR) a été de :

- 90,5% (57/63 ; IC95% : [80,4% ; 96,4%]) dans le groupe rituximab SC
 - 84,4% (54/64 ; IC95% : [73,1% ; 92,2%]) dans le groupe rituximab IV, ($p = 0,3002$)
- réponse complète (CR ou CRu) :
- 46,0% (29/63 ; IC95% : [33,4% ; 59,1%]) dans le groupe rituximab SC,
 - 29,7% (19/64 ; IC95% : [18,9% ; 42,4%]) dans le groupe rituximab ($p = 0,0575$).

Au total, il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre rituximab SC et rituximab IV.

08.2 Tolérance

8.2.1 Tolérance - Etude de phase III : SABRINA (BO22334)

La majorité des événements indésirables (EI) a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2) dans chacun des deux groupes, respectivement 92% [57/62] et 88% [57/65] des EI dans les groupes rituximab SC et IV.

La proportion de patients ayant présenté des événements indésirables graves (EIG) a été identique entre les deux groupes respectivement, 23% [14/62] et 22% [14/65] dans les groupes rituximab SC et IV. Selon la classification SOC, les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence >5%), respectivement dans le groupe rituximab SC versus le groupe rituximab IV, étaient :

- les infections et les infestations : 4 (6%) patients versus 6 (9%) ;
- les affections hématologiques et du système lymphatique : 7 (11%) patients versus 3 (5%) ;
- les affections gastro-intestinales : 4 (6%) patients dans les deux groupes.

L'EIG le plus couramment rapporté était : neutropénie fébrile respectivement chez 6 patients (10%) traités par rituximab SC et 2 patients (3%) ayant reçu rituximab IV.

La proportion de neutropénie de grade ≥ 3 a été de 26% dans le groupe SC et de 22% dans le groupe IV.

Réaction à l'administration du traitement (ARR)

La proportion de patients ayant présenté des réactions liées à l'administration du traitement a été plus élevée dans le groupe rituximab SC (50% [31/62] des patients) que dans le groupe rituximab IV (32% [21/65]).

La majorité des ARR était d'intensité de grade 1 ou 2 dans les deux groupes de traitement (respectivement 94,5% [69/73] et 97,8% [45/46] des ARR dans les groupes rituximab SC et IV). Trois patients dans le groupe rituximab SC et un patient dans le groupe rituximab IV ont présenté des ARR de grade 3.

Immunogénicité

La nouvelle formulation de rituximab SC utilise la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui clive de façon temporaire l'acide hyaluronique et facilite la dispersion et l'absorption du produit administré.

L'étude SABRINA (BO22334) prévoyait dans ses critères d'évaluation secondaires des tests d'immunogénicité (dosage avant chaque administration, à chaque cycle et à chaque visite de suivi et au plus tard 96 semaines après la dernière dose de rituximab ou jusqu'à l'initiation d'un nouveau traitement anti-lymphome) des HACAs (Human AntiChimeric Antibodies) et des « anti-rHuPH20 antibodies » (HAHAs) afin d'évaluer le potentiel immunogène de la formulation rituximab SC par rapport à la formulation rituximab IV.

Lors de l'inclusion dans l'étude (pré-dose du cycle 1), les dosages des anticorps HACA étaient positifs pour 8,1% des patients testés (10 patients dont : 2 dans le groupe rituximab SC et 8 dans

le groupe rituximab IV). Quatre patients (deux dans chaque groupe) ont présenté des anticorps anti-rituximab positifs après l'inclusion. Dans l'ensemble, les résultats positifs pour les anticorps anti-rituximab n'ont pas eu d'impact sur les profils d'événements indésirables de ces patients.

Par ailleurs, 10,6% des patients (13/123 ; 6 patients dans le groupe rituximab SC et 7 patients dans le groupe rituximab IV) avaient les anticorps anti- rHuPH20 (HAHA), à l'inclusion (avant l'injection) ; ce taux de faux-positifs était celui attendu à savoir dans l'intervalle défini (4-11%) pour le test d'évaluation de détection initial des anticorps anti- rHuPH20. Au cours de l'étude (jusqu'au gel de la base au 12 juin 2012), le nombre de patients avec un test de détection positif pour les anticorps rHuPH20 était compris entre 4 et 8% pour le groupe rituximab SC et entre 9 et 17% pour le groupe rituximab IV. Les tests de détection d'activité neutralisante anti-rHuPH20 étaient négatifs lors de chaque évaluation pour ces patients.

Les données disponibles sont issues de la phase d'induction (8 cycles réalisés toutes les 3 semaines) qui correspond à la phase courte du traitement du LNH. Des données de suivi à plus long terme notamment à l'issue des deux ans de traitement d'entretien (rituximab administré tous les 2 mois pendant 2 ans) sont nécessaires pour évaluer :

- la proportion de neutropénie fébrile,
- la proportion d'arrêts de traitement pour événements indésirables,
- et le profil d'immunogénicité de rituximab SC par rapport à la voie IV.

8.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un plan de gestion du risque, daté du 30 août 2013, portant à la fois sur la forme intraveineuse et la forme sous-cutanée de MABTHERA, et concernant toutes les indications du produit (onco-hématologie et pathologies auto-immunes), a été soumis pour validation aux Autorités de Santé européennes (version n° 11). Le résumé ci-dessous porte sur la tolérance du produit dans les indications en onco-hématologie.

Risques identifiés :

- réactions aiguës à la perfusion,
- syndrome de lyse tumorale
- infections, y compris infections virales graves
- réactivation d'hépatite B
- leucoencéphalopathie multifocale progressive
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
- altération de la réponse immunitaire en cas de vaccination
- neutropénie (y compris neutropénie prolongée)
- perforation gastro-intestinale
- syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell
- réactions cutanées locales (concerne uniquement la forme sous-cutanée).

Risques potentiels (dont l'association avec le médicament a été évoquée, mais qui doit être confirmée) :

- infections opportunistes
- déplétion prolongée en cellules B (plus de 12 mois après la dernière administration de rituximab)
- événements indésirables hématologiques graves chez les patients âgés de plus de 70 ans traités par R-FC pour une leucémie lymphoïde chronique
- leucémie myéloïde aiguë et syndrome myélodysplasique- pathologies malignes secondaires
- utilisation hors AMM chez les enfants
- toxicité embryo-fœtale en rapport avec l'exposition systémique au rHuPH20 (concerne uniquement la forme sous-cutanée)
- utilisation hors AMM de la forme sous-cutanée

- erreur de voie d'administration (concerne uniquement la forme sous-cutanée)

Données manquantes (mais nécessaires pour appréhender le profil de sécurité d'emploi du médicament) :

- utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement
- immunogénicité associée à l'utilisation de la forme sous-cutanée (anticorps anti-rituximab et anticorps antiHuPH20)
- effet d'une exposition plus importante au produit avec la forme sous-cutanée chez les patients ayant une faible surface corporelle

Le plan de pharmacovigilance comprend pour l'ensemble de ces risques :

- la pharmacovigilance de routine,
- le suivi d'études cliniques à long terme,
- l'envoi d'un questionnaire spécifique au professionnel de santé ("guided questionnaire") pour documenter au mieux et de façon standardisée les cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, de cancer secondaire et d'hépatite B,
- une analyse supplémentaire portant sur les cytodéplétions B prolongées, prévue dans les études ML19514 et ML18434, dans l'indication leucémie lymphoïde chronique,
- un plan d'investigation pédiatrique évaluant l'efficacité et la tolérance de MabThera chez l'enfant de 6 mois à 18 ans dans certaines formes de lymphome, en cours d'élaboration. Par ailleurs un questionnaire spécifique est adressé au notificateur pour tout cas de pharmacovigilance chez un patient de moins de 18 ans.

Le plan de minimisation du risque de routine consiste en une mise à jour régulière des différentes rubriques du RCP concernant tous les risques identifiés, potentiels et les informations manquantes (cf. ci-avant). Les mesures additionnelles en oncologie comportent un matériel éducationnel destiné à :

- Minimiser le risque d'erreur de voie d'administration (particulièrement l'administration accidentelle de la forme sous-cutanée par voie IV)
- Rappeler que la forme sous-cutanée n'est à utiliser que dans le lymphome non-hodgkinien

08.3 Résumé & discussion

Une étude ouverte de phase III (nommée SABRINA) a évalué la non infériorité de la voie SC de MABTHERA (rituximab) par rapport à la voie IV chez 127 patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) non préalablement traités

Les résultats disponibles ont concerné uniquement la phase d'induction, la phase d'entretien étant toujours en cours.

L'indication AMM a été élargie au lymphome agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif, sans étude spécifique dans cette population (extrapolation des résultats observés dans le LF et considérée par l'EMA comme acceptable).

Les résultats de l'étude pivot SABRINA ont permis de démontrer la non-infériorité de MABTHERA SC par rapport à MABTHERA IV en termes de pharmacocinétique (critère principal à la fin du traitement d'induction) dans le traitement du lymphome folliculaire non prétraité : le rapport de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (CrésiduelleSC/CrésiduelleIV) a été de 1,62 (IC90% : [1,36 ; 1,94]). La limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90% a été supérieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 0,8 permettant de conclure à la non-infériorité.

D'un point de vue clinique, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les deux formulations SC et IV : les taux de réponse globale au traitement à la fin de la phase d'induction (critère secondaire) étaient comparables entre les formulations rituximab SC et rituximab IV : respectivement 90,5% vs. 84,4% (IC95% : [-6,3% ; 18,5%] ; p=0,3002).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours des deux études cliniques (étude de recherche de dose et étude SABRINA). La tolérance globale de MABTHERA SC semble comparable à celle de MABTHERA IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés à l'exception des neutropénies fébriles (10% dans le groupe SC et 3% dans le groupe IV).

Les données d'immunogénicité ont été cohérentes avec l'expérience antérieure de la voie IV et aucun nouveau signal n'est apparu vis-à-vis du nouvel excipient de la voie sous-cutanée (rHuPH20). Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de rituximab SC par rapport à la voie IV.

En l'absence de données d'immunogénicité, il apparaît préférable d'éviter les alternances de prescription entre forme IV et SC une fois le premier changement effectué.

Une attention particulière concernant la neutropénie devra être apportée dans la phase d'entretien du LNH compte tenu de la connaissance de cas de neutropénie retardée avec le MABTHERA IV et de paramètres pharmacocinétiques plus élevés (C résiduelle et AUC) avec le MABTHERA SC entraînant une exposition supplémentaire des patients au MABTHERA.

La Commission souligne que les données disponibles sont issues de la phase d'induction (8 cycles réalisés toutes les 3 semaines) qui correspond à la phase courte du traitement du LNH folliculaire en première ligne. Des données de suivi à plus long terme notamment à l'issue des deux ans de traitement d'entretien (rituximab administré tous les 2 mois pendant 2 ans) sont nécessaires pour évaluer de façon optimale la tolérance de la forme SC de MABTHERA selon le schéma de l'AMM.

Le RCP précise qu'avant de commencer les injections sous-cutanées de MABTHERA, tous les patients doivent toujours recevoir une dose complète de MABTHERA en perfusion intraveineuse, en utilisant la formulation intraveineuse de MABTHERA. Le risque le plus élevé de présenter une réaction liée à l'administration est généralement observé au cours du premier cycle. Commencer le traitement avec MABTHERA en perfusion intraveineuse permet de mieux gérer les réactions liées à l'administration, en ralentissant ou en interrompant la perfusion intraveineuse.

08.4 Programme d'études

L'étude de phase III SABRINA est toujours en cours, la 2ème étape qui visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de MABTHERA SC (1400mg) versus MABTHERA IV (375mg/m²) à raison d'un traitement tous les 2 mois pendant 2 ans.

Une étude de phase III MabEase (MO28107) est également en cours chez les patients non précédemment traités atteints de lymphome diffus à grandes cellules B. Les résultats seront disponibles en décembre 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lymphome folliculaire

Les recommandations de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) de 2011⁶ distinguent différents types de stratégies thérapeutiques dans le traitement de première ligne du lymphome folliculaire (LF):

- dans le cas d'une masse tumorale faible, les patients de stade I/II (classification d'Ann Arbor) seront traités par radiothérapie (la surveillance seule pourra suffire pour certains cas) et les patients de stade III/IV seront surveillés. Les cas symptomatiques des patients de stade III/IV pourront faire l'objet d'une prise en charge par rituximab en monothérapie ;

⁶ Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2011; 22 : vi59 - vi63.

- dans le cas d'une forte masse tumorale, les patients seront traités par immunochimiothérapie adaptée à l'âge. Dans certains cas, le rituximab pourra être administré seul.

Les recommandations de la SFH (*Société Française d'Hématologie*⁷) établissent différentes stratégies de première ligne à partir de trois grandes situations cliniques pouvant être rencontrées :
1/ les patients présentant une maladie localisée de stade I, dont il faudra distinguer les patients ne nécessitant pas de traitement systémique immédiat, de ceux devant initier un traitement pour le LF ;

2/ les patients présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat qui seront soumis à un suivi clinique et radiologique régulier ;

3/ les patients présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat constitué préférentiellement par l'association du rituximab à une chimiothérapie adaptée à l'âge et au volume tumoral.

Les associations thérapeutiques les plus courantes comprennent le rituximab associé à une polychimiothérapie de type : CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), bendamustine. Le traitement de choix en 1ère ligne repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

Les recommandations pour le traitement d'entretien

Les patients répondeurs au traitement d'induction vont bénéficier d'un traitement d'entretien par immunothérapie (anticorps monoclonal anti CD20) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. Ce traitement d'entretien par rituximab n'est pas indiqué dans les types histologiques de LNH indolents autres que le LNH folliculaire. Une fois la rémission post immuno-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.

Les recommandations pour le traitement de rechute

En cas de rechute, un traitement de consolidation par une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discuté par l'équipe spécialisée.

Une radio-immunothérapie par ibritumomab est indiquée pour les lymphomes folliculaires en traitement des rechutes après traitement par rituximab.

Lymphome diffus à grandes cellules B

Le traitement de référence repose sur une immunochimiothérapie de première intention. Elle associe 6 à 8 cycles d'une polychimiothérapie (habituellement de type CHOP) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab). Chaque cycle est séparé de 2 à 4 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté selon le score IPI (International Prognostic Index) du patient et l'état général de celui-ci. L'âge des patients doit également être pris en compte (60 ans et plus et les sujets plus jeunes). On rappellera que le traitement d'entretien par MABTHERA n'est pas validé dans les LNH agressif.

Place dans la stratégie thérapeutique

La nouvelle formulation sous-cutanée de MABTHERA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse de MABTHERA.

La formulation sous-cutanée de MABTHERA n'ayant été étudiée que dans les lymphomes non-hodgkiniens en première intention, sa place dans la stratégie dans cette situation est la même que MABTHERA par voie intraveineuse. Dans les autres cas, son utilisation en simple alternative à la formulation intraveineuse n'a pas été évaluée.

⁷ Référentiel SFH 2008 – 2009.

http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome non hodgkinien (LNH) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du lymphome à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique, MABTHERA par voie intraveineuse.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention en relais à la forme IV qui doit être administrée au premier cycle du traitement.

▶ Intérêt de santé publique :

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe hétérogène d'affections engageant le pronostic vital. Le fardeau de santé publique représenté par les LNH est modéré.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Toutefois, compte tenu des résultats des études démontrant la non-infériorité de MABTHERA, voie sous cutanée, par rapport à la présentation intraveineuse, il n'est pas attendu de MABTHERA sous-cutanée un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La mise à disposition de la forme à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins en permettant une réduction de la durée d'administration du traitement à environ 5 min au lieu de 2 à 4 heures. Il reste cependant nécessaire d'assurer une surveillance après l'administration, ce qui rend actuellement l'administration au domicile non recommandable et non réalisable.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact de MABTHERA SC sur la santé publique par rapport à la voie intraveineuse dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MABTHERA 1400 mg/15 ml, solution pour injection sous-cutanée, est important dans les indications de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La nouvelle formulation sous-cutanée de MABTHERA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse de MABTHERA actuellement disponible.

En conséquence, MABTHERA, par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à MABTHERA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).

010.3 Population cible

La population cible de MABTHERA SC correspond aux patients avec :

- un lymphome folliculaire de stade III-IV, en association à une chimiothérapie
- un lymphome folliculaire, en traitement d'entretien répondant à un traitement d'induction (étant donné qu'il s'agit des mêmes patients, ils seront comptabilisés qu'une seule fois)
- un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

- **Lymphome folliculaire**

Traitement de 1^{ère} ligne :

En 2011, en France, le nombre de nouveaux cas de LNH était estimé à 11 600⁸. Les lymphomes folliculaires représentent 25 à 30% des LNH⁹, soit 2900 à 3480 patients). Le diagnostic est posé dans près de 80% des cas à un stade III-IV (soit entre 2 320 à 2 720 patients). Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20% à 30% des cas), un traitement serait donc instauré dans 70 à 80% des cas (soit entre 1 624 et 2 176 patients).

La population cible de MABTHERA en première ligne de traitement dans le lymphome folliculaire serait donc estimée entre 1 620 et 2 180 patients par an.

- **Lymphome diffus à grandes cellules B**

Traitement de 1^{ère} ligne :

Le lymphome diffus à grandes cellules B compte pour 30 à 40% de l'ensemble des LNH⁹ (soit entre 3 480 et 4 640 nouveaux cas pour l'année 2011).

La population cible de MABTHERA 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 est donc estimée entre 3 480 et 4 640 patients par an.

Au total, la population cible de MABTHERA SC dans l'ensemble de ses indications dans le LNH est estimée entre 5 000 et 6 800 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de MABTHERA 1400 mg, solution pour injection sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements :

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission rappelle que l'administration de MABTHERA sous-cutanée, nécessite, tout comme la formulation intraveineuse, une surveillance post-administration en institution. Elle est d'au moins 15 min pour cette formulation et une période plus longue peut être appropriée chez les patients exposés à un risque majoré de réactions d'hypersensibilité.

⁸ Institut national du cancer INCa. La situation du cancer en France en 2012.

<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>

⁹ HAS. Guide des affections longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012.