



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

**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)**

Laboratoire ROCHE

rituximab

Code 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 juin 1998 – 21 mars 2002 – 2 août 2004 - 6 juillet 2006 – 18 janvier 2008 – 23 février 2009 et 21 août 2009.

Motif de la demande : Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu dans la LLC non précédemment traitée, à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données (conformément à l'article R 163-12 du code de la Sécurité Sociale).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rituximab

1.2. Indications

« 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).

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. »*

**l'ajout de l'effet structural n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence.*

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 par chimiothérapie avec ou sans MabThera.

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

Ancien libellé :

« MabThera est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie. »

Nouveau libellé :

« 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.** »

la présente demande ne concerne que les patients **non précédemment traités. L'extension d'indication obtenue le 21/08/2009 chez les patients atteints de LLC **en rechute ou réfractaires**, n'a pas encore été examinée par la Commission de la Transparence.

1.3. Posologie

« Leucémie lymphoïde chronique

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $> 25 \times 10^9/l$, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de MabThera, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

La posologie recommandée de MabThera en association à une chimiothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de MabThera. »

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

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- FLUDARA (fludarabine)
- ENDOXAN (cyclophosphamide) ;
- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- MABCAMPATH (alemtuzumab) uniquement chez les patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée ;
- ARZERRA (ofatumumab) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab
- LEVACT (bendamustine) chez les patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)...

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité :

3.1.1 Rappel des résultats de l'étude de phase III pris en compte dans l'avis du 27 janvier 2010

L'étude (ML17102) de phase III randomisée ouverte a comparé MABTHERA (rituximab) associé à un protocole de chimiothérapie fludarabine plus cyclophosphamide (R-FC) versus un protocole fludarabine plus cyclophosphamide seul (FC) chez 817 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non prétraités. Les patients ont reçu un protocole FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles ou MABTHERA en association à une chimiothérapie FC (R-FC) a été administré à la posologie de 375 mg/m² pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m² le premier jour des cycles suivants. Un traitement prophylactique des infections opportunistes comme la pneumocystose a été administré aux patients des deux groupes.¹

Une analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée après un suivi médian de 20,7 mois a montré une différence significative sur la survie sans progression² (critère principal). L'estimation de la durée médiane de survie sans progression³ a été de 39,8 mois dans le groupe R-FC versus 32,2 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 7,6 mois (HR = 0,56 [IC 95% : 0,43 ; 0,72] ; p < 0,0001). Une seconde analyse effectuée après 4,7 mois de suivi additionnel, soit un suivi médian de 25,4 mois, a confirmé le bénéfice sur le critère principal observé lors de la première analyse (42,8 mois dans le groupe R-FC versus 32,5 mois, soit un gain absolu de 10,3 mois).

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale (critère secondaire) n'était pas atteinte dans les deux groupes. Un total de 81 décès avait été noté : 48 patients (11,8%) dans le groupe FC et 33 patients (8,2%) dans le groupe R-FC (HR = 0,64 [IC 95% : 0,41 ; 1,00] ; p = 0,0487). L'analyse avec 4,7 mois de suivi supplémentaire n'a pas montré de différence entre les deux groupes pour la survie globale.

Les patients inclus avaient une moyenne d'âge au diagnostic inférieure à celle des patients atteints de LLC en France (59,5 ans versus 69 ans)⁴.

Pour rappel, sur la base de ces données, la Commission avait attribué en janvier 2010 à MABTHERA une ASMR mineure (IV) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule (fludarabine + cyclophosphamide).

3.1.2 Données complémentaires de suivi de l'étude de phase III ML17102

A l'appui de sa demande de réévaluation l'ASMR, le laboratoire a fourni une analyse complémentaire exploratoire non prévue au protocole de l'étude pivot de phase III. Lors de l'octroi de l'AMM en 2009, l'EMA avait demandé un suivi post-AMM du critère principal de survie sans progression et du critère secondaire de survie globale de l'étude de phase III à 5 ans avec dépôt d'un rapport annuel. L'analyse complémentaire fournie par le laboratoire est donc issue du 1^{er} rapport annuel complémentaire demandé par l'EMA. Ces données lui ont

¹ Hallek M et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2010; 376 : 1164-1174.

² Survie sans progression : définie comme le temps entre la randomisation et la première progression documentée de la maladie, une rechute ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier.

³ Le résultat disponible provient d'une estimation à partir de la courbe Kaplan-Meier et non pas d'une observation

⁴ Troussard et coll. Incidence et survie des hémopathies malignes : données générales et situation chez les plus de 75 ans, France, 1989-1997. Bulletin épidémiologique hebdomadaire BEH thématique, 2007 ;9-10 :76-79

été déposées en avril 2010, l'évaluation a été rendue le 20 octobre 2010, sans modification du RCP.

Cette analyse complémentaire a été effectuée après un suivi médian de 37,8 mois soit un suivi additionnel de 17,1 mois par rapport à celui de l'analyse principale⁵.

La population en intention de traiter était de 817 patients (les consentements signés ont pu être récupérés pour les 7 patients non inclus dans l'analyse principale). L'âge moyen des patients était de 59,5 ans (médian 61 ans), avec 70% des patients d'âge <65, 23% entre 65 et 70 ans, et 7% au-dessus de 70 ans.

Le stade B de Binet à l'inclusion a représenté 64% des patients, et le stade C 31% des patients.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 1. A noter qu'au cours du suivi, 16% (65/409) patients du groupe FC seuls ont également été traités par MABTHERA.

La durée médiane de survie sans progression (critère principal)⁶ estimée à partir de la courbe Kaplan-Meier a été de 51,8 mois dans le groupe R-FC versus 32,8 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 19 mois en faveur du groupe R-FC (HR = 0,56 [IC 95% : 0,45 ; 0,68]) qui correspond à un gain supplémentaire de 11,4 mois par rapport à celui de 7,6 mois observé lors de l'analyse principale

Après 37,8 mois de suivi médian 147 patients sont décédés : 63 (15,4%) dans le groupe R-FC et 84 (20,6%) dans le groupe FC (HR = 0,66 [IC 95% : 0,47 ; 0,91]), soit 62 décès supplémentaires depuis l'analyse principale (28 dans le groupe R-FC et 34 dans le groupe FC), p=0,0116. Cependant, la médiane de survie globale (critère secondaire) définie comme le délai entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause, de 50% des patients, n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Tableau 1. Résultats d'efficacité de l'étude ML17102 (37,8 mois de suivi médian)

| Critère | R-FC n = 408 | FC n = 409 | Gain absolu en médiane | p |
|---|---------------------|-----------------------|------------------------|------------|
| Survie sans progression Médiane (mois) [IC 95%] | 51,8 [46,5 ; na] | 32,8 [29,1 ; 35,7] | 19 | p < 0,0001 |
| Survie sans événement Médiane (mois) [IC 95%] | 49,3 [42,8 ; -] | 31,5 [27,7 ; 35,0] | 17,8 | p < 0,0001 |
| Durée de la réponse Médiane (mois) [IC 95%] | 56,5 [46,3 ; -] | 35,9 [31,8 ; 48,9] | 20,6 | p < 0,0001 |
| Survie sans maladie Médiane (mois) [IC 95%] | na [45,3 ; na] | 48,9 [48,9 ; na] | - | NS |
| Délai de recours à une alternative thérapeutique Médiane (mois) [IC 95%] | na [53,6 ; na] | 47,0 [41,9 ;] | - | p < 0,0001 |

na : non atteint

Données de qualité de vie :

Les données de qualité de vie (critère secondaire) de l'étude ML17102 n'avaient pas été versées au dossier initial. La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire EORTC-

⁵ Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2010; 376: 1164-1174.

⁶ Le résultat disponible provient d'une estimation à partir de la courbe Kaplan-Meier et non pas d'une observation

QLC30⁷ qui est composé d'une échelle de santé globale, de 5 échelles de fonctionnement (physique, activités quotidiennes, cognitif, émotionnel et social), de 3 échelles de symptômes (fatigue, douleur, nausée et vomissement) et de six échelles indépendantes (dyspnée, perte d'appétit, problèmes de sommeil, impact financier, constipation et diarrhées).

Elle a été évaluée chez 93% (763/817) patients inclus qui ont complété au moins une fois le questionnaire (387 dans le groupe R-FC et 376 dans le groupe FC).

L'état de santé global, le score fonctionnel et le score de symptômes n'ont pas été statistiquement différents entre R-FC et FC à 3, 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans de suivi. Cependant le détail des scores des différentes échelles n'a pas été fourni, des analyses complémentaires étant en cours selon la firme.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance issues de l'analyse complémentaire avec un suivi médian de 37,9 mois sont similaires à celles observées lors de l'analyse initiale (20,9 mois de suivi médian) notamment les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (18% dans le groupe R-FC et 17% dans le groupe FC).

Les événements indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 10\%$ dans l'un des groupes) ont été les complications hématologiques (58% dans le groupe R-FC et 41% dans le groupe FC). il s'agissait de : neutropénie (30% dans le groupe R-FC et 19% dans le groupe FC), leucopénie (23% dans le groupe R-FC et 12% dans le groupe FC), neutropénie fébrile (9% dans le groupe R-FC et 6% dans le groupe FC), thrombocytopénie (6% dans le groupe R-FC et 10% dans le groupe FC), anémie (4% dans le groupe R-FC et 7% dans le groupe FC).

La proportion de patients ayant eu au moins une infection de grade 3 ou 4 a été de 18% dans le groupe R-FC et 17% dans le groupe FC Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été :

- les complications hématologiques (12 % dans le groupe R-FC et 10% dans le groupe FC) comme une neutropénie (4% dans le groupe R-FC et 2% dans le groupe FC), une thrombocytopénie (2% dans le groupe R-FC et 3% dans le groupe FC), une leucopénie (2% dans le groupe R-FC et moins de 1% dans le groupe FC) ;
- les infections (2% dans les deux groupes) comme une pneumonie (moins de 1% dans le groupe R-FC et 1% dans le groupe FC) ;
- des troubles généraux et des douleurs au site d'injection (1% dans les 2 groupes).

⁷ Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993 ;85:365-376

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de MABTHERA (rituximab) associé au protocole FC (fludarabine plus cyclophosphamide) en première ligne de traitement de la LLC ont été comparées au protocole FC seul dans une étude de phase III (ML17102) ouverte, randomisée . Les 817 patients inclus avaient une moyenne d'âge au diagnostic inférieure à celle des patients atteints de LLC en France (59,5 ans versus 69 ans).

Une analyse intermédiaire prévue au protocole après un suivi médian de 20,7 mois, avait estimé la durée médiane de survie sans progression (critère principal) à 39,8 mois dans le groupe R-FC versus 32,2 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 7,6 mois (HR = 0,56 [IC 95% : 0,43 ; 0,72]). Une analyse complémentaire à 25,4 mois avait confirmé ce bénéfice sur la durée médiane de survie sans progression (42,8 mois dans le groupe R-FC versus 32,5 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 10,3 mois).

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'avait été atteinte dans aucun des deux groupes. Les 81 décès correspondaient à 48 patients (11,8%) du groupe FC et 33 patients (8,2%) du groupe R-FC (HR = 0,64 [IC 95% : 0,41 ; 1,00]). L'analyse complémentaire à 25,4 mois n'avait pas montré de différence en termes de survie globale entre les deux groupes. Les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, avaient été similaires dans les deux groupes (18%) et principalement hématologiques.

Ces données avaient été analysées dans l'avis de la Commission de la Transparence du 27/01/2010.

Les nouvelles données de suivi présentées sont issues d'une analyse non prévue dans le protocole et réalisée après un suivi médian de 37,8 mois soit après un suivi additionnel de 17,1 mois par rapport à l'analyse principale et suggère :

- un gain absolu est de 19 mois en termes de médiane de survie sans progression (critère principal), en faveur de R-FC (51,8 mois versus 32,8 mois, $p < 0,0001$),
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans aucun des deux groupes mais le nombre de décès a été plus faible avec R-FC qu'avec FC (15,4% versus 20,6% ; HR = 0,66 [IC 95% : 0,47 ; 0,91])

Le profil de tolérance de l'association R-FC n'a pas différé par rapport à l'analyse initiale : les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (18% dans le groupe R-FC versus 17% dans le groupe FC) liés principalement à une toxicité hématologique.

La qualité de vie n'a été différente entre les deux groupes mais le détail des scores de chacune des échelles de qualité de vie n'a pas été indiqué.

Au total, les résultats de cette analyse complémentaire suggèrent un maintien de la supériorité de l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide sur la fludarabine + cyclophosphamide.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet) engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement qui vise à obtenir une réponse maximale;
Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique attendu : (en cours de validation)

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré. L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre du plan national de la lutte contre le cancer.

Au vu des données actualisées de l'étude pivot, l'impact attendu de l'ajout de MABTHERA à la chimiothérapie par Flurarabine et Cyclophosphamide, sur la morbi-mortalité associée aux LLC peut-être considéré comme modéré. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact de MABTHERA sur la qualité de vie des patients. La transposabilité des données de l'essai à la pratique courante est acceptable. MABTHERA apporte une réponse complémentaire au besoin identifié. L'impact sur le système de soins n'est pas quantifiable.

En conséquence, un intérêt de santé publique faible est attendu pour la spécialité MABTHERA.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC) ,
- de la place de cette association R-FC comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités,

La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{8,9}

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend de son état général (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, β 2- μ globuline

8 [http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).doc](http://hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).doc)

9 EPAR CEPLNE 2008

élevée, mutation p53,...). Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Pour les patients qui doivent recevoir un traitement en général stade B tumoral ou stade C et qui n'ont pas de facteurs de comorbidités **l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (R-FC)** est considérée comme le traitement de référence en première ligne (Recommandations ESMO 2010¹⁰ et SFH 2009¹¹).

Une antibioprophylaxie liée à l'utilisation d'un analogue des bases purines dans le protocole R-FC par valaciclovir, sulfaméthoxazole et triméthoprine est recommandée en prévention des infections opportunistes zoostériennes et à pneumocystis⁸

4.4. Population cible

Inchangée par rapport à l'avis de janvier 2010.

Pour rappel, « la population cible de MABTHERA dans cette indication est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en première ligne de traitement.

En 2005, l'incidence de la LLC¹² en France a été estimée à 3 224.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas¹³.

Sur ces bases, la population cible de MABTHERA dans la LLC au stade B ou C de Binet en première ligne est estimée à 1 450 patients par an. »

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités.

10 Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M : Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010 ;21 : v162-v164,

11 Société Française d'Hématologie, Référentiel 2009

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 Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-206.