

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal

En association à une chimiothérapie FC, progrès thérapeutique modéré par rapport à cette chimiothérapie seule dans la leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée

L'essentiel

- ▶ MABTHERA en association à une chimiothérapie associant fludarabine et cyclophosphamide (FC) est indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), non précédemment traitée.
- ▶ L'ajout de rituximab à l'association fludarabine/cyclophosphamide est, selon les recommandations, le traitement de référence en première ligne de la LLC.

Indications préexistantes

- MABTHERA était déjà indiqué dans le lymphome non-hodgkinien et dans la polyarthrite rhumatoïde.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La décision de traiter un patient atteint de LLC 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-microglobuline élevée, mutation p53, ...).
Les cas les plus nombreux, 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 justifient d'un traitement et qui sont dépourvus de facteur de comorbidités, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide est le traitement de référence en première ligne.

Données cliniques

Une étude randomisée ouverte a comparé chez 817 patients en première ligne de traitement de la LLC l'ajout de rituximab (R) à l'association FC (soit R-FC) à l'association FC seule (sans R).

- 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 demandée par l'EMA, non prévue dans le protocole, a été réalisée après un suivi médian de 37,8 mois, soit après un suivi additionnel de 17,1 mois par rapport à l'analyse principale :
 - la médiane de survie sans progression est de 51,8 mois avec R-FC *versus* 32,8 mois avec FC ($p < 0,0001$), soit un gain absolu de 19 mois.
 - la médiane de survie globale n'a 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]).
- La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables, quel que soit leur grade, a été similaire dans les deux groupes (18 % dans le groupe R-FC *versus* 17 % dans le groupe FC) et liés principalement à une toxicité hématologique.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MABTHERA reste important dans la LLC.
- Compte tenu :
 - des données actualisées de l'étude ci-dessus suggérant, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), le maintien de la supériorité de l'ajout de MABTHERA à fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide seule (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 (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association fludarabine/cyclophosphamide seule, chez les patients atteints de LLC non précédemment traités.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

