

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****MABTHERA** (rituximab), anticorps monoclonal**Progrès thérapeutique majeur de l'association MABTHERA + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de première ligne du lymphome folliculaire de stade III-IV****L'essentiel**

- ▶ MABTHERA était déjà indiqué en association à une chimiothérapie CVP dans le traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été pré-traité.
- ▶ Son indication a été étendue en association à toute chimiothérapie.
- ▶ Un progrès thérapeutique majeur en termes de médiane de survie sans progression et de survie globale a été démontré avec MABTHERA associé à une chimiothérapie, par rapport à une chimiothérapie seule, quel que soit le protocole utilisé.

**Indications préexistantes**

La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

MABTHERA est déjà indiqué :

- D'une part, en hématologie :
  - pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
  - 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.
  - en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.
- D'autre part, en rhumatologie :
  - pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

**Stratégie thérapeutique**

- Les lymphomes folliculaires sont souvent d'évolution lente et peuvent être compatibles avec une vie normale même sans traitement pendant plusieurs mois ou années. La médiane de survie est d'environ 8 à 10 ans. Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une guérison.

Les critères amenant à traiter 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/ou l'existence d'une masse tumorale importante. Le traitement est une chimiothérapie adaptée à l'âge et à l'importance de la masse tumorale.

La classique combinaison CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et prednisone), traitement de base des lymphomes, reste utilisée (quelquefois à doses réduites, chez les sujets âgés) du fait de son efficacité rapide. Cependant, d'autres traitements sont plus souvent prescrits du fait d'un meilleur rapport efficacité/tolérance, comme l'association CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) ou des combinaisons utilisant la fludarabine. L'ajout de l'interféron alpha à une chimiothérapie de type CHVP a amélioré les taux de réponse, la survie sans rechute et la survie globale (résultat toutefois non confirmé dans d'autres études), mais ce traitement est souvent mal toléré et certains malades doivent l'interrompre prématurément.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

L'association de MABTHERA à une chimiothérapie standard de première intention représente aujourd'hui le traitement de choix en première ligne.

## Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de MABTHERA en association à une chimiothérapie sont issues de quatre études randomisées qui ont montré une amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse. Ces résultats ont été observés quel que soit le protocole de chimiothérapie utilisé (CHOP, CVP,...). Dans l'étude pivot qui a comparé MABTHERA associé à une chimiothérapie par CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) *versus* CVP seul, le temps jusqu'à échec de traitement (critère principal) a été amélioré de 20 mois par l'adjonction de MABTHERA (27 mois *versus* 6,6 mois,  $p < 0,0001$ ) avec un gain absolu de survie globale à 53 mois de 10 % (81 % *versus* 71 %,  $p = 0,029$ ).
- Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients recevant MABTHERA ont été des réactions d'hypersensibilité, des réactions liées à la perfusion (rash, frissons, symptômes pseudo-grippaux...) et des leuco/neutropénies.

## Conditions particulières de prescription

- 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.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par MABTHERA est important.
- En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traité, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu\*\* majeure (ASMR I) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* 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 ».

