

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal

En association, progrès thérapeutique mineur dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique

L'essentiel

- ▶ MABTHERA est indiqué, en association à une chimiothérapie, dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- ▶ En association à la chimiothérapie fludarabine/cyclophosphamide (FC), la survie sans progression est supérieure à celle sous FC seul, mais il n'y a pas d'avantage démontré sur la survie globale.

Indication préexistante

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

Stratégie thérapeutique

- La décision de traiter ou non un patient atteint de LLC dépend d'abord 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, bêta 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.
- Le traitement de première ligne de la LLC fait appel :
 - aux alkylants : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide.
 - aux analogues des purines, en particulier la fludarabine (seule ou, de préférence, associée), qui peut être utilisée en première ou en seconde intention.
 - à des combinaisons associant cyclophosphamide, vincristine, prednisone ou cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone.
- L'autogreffe de cellules souches est une option thérapeutique, notamment pour des sujets jeunes. Elle nécessite une collecte de cellules souches lors d'une rémission complète.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
MABTHERA en association à une chimiothérapie FC représente une meilleure option en première ligne par rapport à cette chimiothérapie utilisée seule chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Les recommandations 2009 de l'ESMO et de la SFH proposent d'associer le rituximab à la chimiothérapie FC (R-FC).

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance du rituximab associé à fludarabine/cyclophosphamide (FC) en première ligne de traitement de la LLC ont été évaluées dans une étude de phase III ouverte randomisée *versus* protocole FC seul. 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).

- Après un suivi de 20,7 mois, la durée médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 39,8 mois dans le groupe rituximab-FC (R-FC) vs 32,2 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 7,6 mois (HR = 0,56 [IC 95 % : 0,43 - 0,72] ; $p < 0,0001$). L'analyse à 25,4 mois a confirmé ce bénéfice sur la durée médiane de survie sans progression (42,8 mois vs 32,5 mois, soit un gain absolu de 10,3 mois). Le pourcentage de réponse complète a été de 36,0 % dans le groupe R-FC vs 17,2 % dans le groupe FC ($p < 0,0001$).
Le nombre de décès a été de 33 (8,2 %) dans le groupe R-FC et de 48 (11,8 %) dans le groupe FC (HR = 0,64 [IC 95 % : 0,41 - 1,00] ; $p = 0,0487$). L'analyse à 25,4 mois n'a pas montré de différence entre les deux groupes pour la survie globale. Dans l'analyse des sous-groupes en fonction du stade de Binet, la survie sans progression a été améliorée par l'ajout de rituximab à la chimiothérapie FC comparativement à FC seul au stade B mais pas au stade C. Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.
- Les arrêts de traitement pour événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (18 %) et sont liés principalement à une toxicité hématologique.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, aux médecins compétents en cancérologie ou 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.
- Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA, en association à une chimiothérapie par FC, apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par FC 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 ».

