

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique important dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire répondeur à une immuno-chimiothérapie d'induction

L'essentiel

- ▶ MABTHERA a désormais l'AMM en traitement d'entretien du lymphome folliculaire après réponse à une immuno-chimiothérapie d'induction.
- ▶ Dans une étude ouverte, lors de l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 47,9 mois, le pourcentage de patients dont le lymphome folliculaire a progressé, qui ont rechuté ou qui sont décédés a été inférieur dans le groupe MABTHERA par rapport au groupe observation, mais sans impact démontré sur la survie globale.

Indications préexistantes

- MABTHERA était déjà indiqué dans :
 - le lymphome folliculaire chimio résistant ou en rechute ;
 - le lymphome non hodgkinien ;
 - la leucémie lymphoïde chronique ;
 - la polyarthrite rhumatoïde.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les lymphomes folliculaires sont souvent d'évolution lente et compatibles avec une vie normale sans traitement pendant plusieurs mois ou années. Aucun traitement, y compris les intensifications avec autogreffe, ne permet d'espérer une guérison.
- Les critères amenant à un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire ou retentissement sur l'état général) et l'existence d'une masse tumorale importante.
- Le traitement d'induction repose sur une immuno-chimiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone). Lorsque la rémission est obtenue, le traitement n'est répété qu'en cas de rechute. Un changement de cytotoxique est alors envisagé et peut à nouveau induire une rémission. Cependant, la résistance au traitement augmente au fil des rechutes.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - MABTHERA était déjà utilisé hors AMM dans cette nouvelle indication (traitement d'entretien au décours d'une rémission du lymphome folliculaire) pour laquelle il n'existait pas de médicament ayant une AMM.
 - Chez les patients ayant un lymphome folliculaire répondeurs à un traitement d'induction de première ligne (rituximab associé à une polychimiothérapie : R-CHOP, R-CVP et R-FCM), un traitement d'entretien par MABTHERA est désormais une stratégie thérapeutique validée.

Données cliniques

- Dans une étude, 1 193 patients ayant un lymphome folliculaire ont été traités par un traitement d'induction de première ligne laissé au choix de l'investigateur (R-CHOP 74 %, R-CVP 22 % ou R-FCM 4 %). Les patients répondeurs (âge médian 57 ans), définis comme ceux ayant une réponse complète, complète non confirmée (RC/RCnc) ou partielle (RP), ont ensuite été randomisés pour recevoir en ouvert soit MABTHERA 375 mg/m² toutes les 8 semaines pendant 2 ans (n = 506), soit aucun traitement (groupe observation, n = 513 patients).

- Une analyse intermédiaire prévue au protocole après un suivi médian de 25,5 mois ayant montré une différence significative sur la survie sans progression (critère principal : temps entre la randomisation et la survenue d'une première progression, d'une rechute ou d'un décès) a conduit à l'arrêt de l'étude. Une seconde analyse a été effectuée après un suivi médian total de 47,9 mois.
 - Après un suivi médian de 25,5 mois :
 - les médianes de survie sans progression n'ont pas été atteintes ;
 - le pourcentage de patients ayant progressé, rechuté, ou étant décédés a été inférieur dans le groupe MABTHERA par rapport au groupe observation (18,4 % vs 33,9 % (HR = 0,54 [0,42 ; 0,70] ; p < 0,0001). Ces résultats sont vraisemblablement surestimés, compte tenu de l'arrêt de l'essai après une analyse intermédiaire.
 - Après un suivi médian de 47,9 mois, le bénéfice observé sur la survie sans progression a été du même ordre (médiane non atteinte avec MABTHERA vs 48,4 mois dans le groupe observation).
 - La survie globale n'a pas été différente avec un recul de 25,5 mois (HR = 0,89 [0,45 ; 1,74]) comme de 47,9 mois (HR = 1,02 [0,63 ; 1,66]).
- Dans le groupe MABTHERA par rapport au groupe observation, après un suivi médian de 25,5 mois :
 - le délai de recours à une chimiothérapie a été plus long (HR = 0,60 [0,44 ; 0,82] ; p < 0,0001) ;
 - une chimiothérapie a été moins souvent prescrite (12,9 % vs 20,7 %) ;
 - les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents (4 % vs 2 %), en particulier ceux de grades 3-4 (23 % vs 16 %), principalement les neutropénies (4 % *versus* < 1 %) et les infections (4 % *versus* < 1 %).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie et 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 dans le cadre du traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien folliculaire répondant à un traitement d'induction est important.
- En traitement d'entretien du lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu** importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'extension d'indication.

* 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 ».

