



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 6 JANVIER 2021

*rituximab*

**MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion (IV)**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de MABTHERA (rituximab) en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie seule.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement standard de 1<sup>ère</sup> ligne du LNH pédiatrique à cellules B matures à un stade avancé, non précédemment traité, est constitué par l'association de plusieurs chimiothérapies.

Le pronostic des enfants et adolescents ayant un LNH a été significativement amélioré depuis les dernières décennies grâce à l'utilisation de cures courtes et intensives de chimiothérapies systémiques et intrathécales.

En France, le taux de survie brute à 5 ans est estimé chez les enfants de moins de 15 ans à 88,3% (IC95% : 85,1-90,8) dans le cas des LNH (à l'exception du lymphome de Burkitt) et à 92,6% (IC95% : 89,7-94,7) dans le cas du lymphome de Burkitt selon l'Observatoire Régional de Santé.

Cependant, des facteurs pronostiques comme l'envahissement extra-ganglionnaire en particulier du système nerveux central (SNC) et de la moelle osseuse, ainsi que l'augmentation du taux de LDH, permettent d'identifier une catégorie d'enfants de pronostic moins favorable (survie de 70 à 80%). En cas de rechute précoce, les traitements de rattrapage sont moins efficaces avec une survie de l'ordre de 30%.

Il n'existe pas de consensus récent en France sur la prise en charge du LNH à cellules B matures en pédiatrie. Le traitement fait appel à des chimiothérapies incluant notamment les corticoïdes, anthracyclines, cyclophosphamide, vinca-alkaloides, étoposide, cytarabine, méthotrexate administrés en combinaisons, par blocs successifs, et en respectant un principe de « dose-intensité ».

Dans les dernières recommandations américaines du NCCN mises à jour en 2020, la prise en charge thérapeutique des patients pédiatriques atteints d'un lymphome agressif à cellules B matures est constituée de plusieurs phases de cycles de polychimiothérapie (préphase, induction et consolidation) et associe le rituximab à cette polychimiothérapie séquentielle (R-COPADM, R-CYM, R-CYVE).

### **Place du médicament**

**MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention en association à la chimiothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).**

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication chez l'enfant</b>
<b>Indication concernée</b>	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de $\geq 6$ mois à $< 18$ ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de l'apport majeur chez l'adulte du rituximab notamment dans le lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif, en association à une chimiothérapie</li> <li>- de la place établie depuis près de deux décennies de l'association rituximab chimiothérapie dans les lymphomes non hodgkiniens à la fois chez l'adulte et l'enfant ;</li> <li>- d'un profil de tolérance de MABTHERA (rituximab) connu et comparable à celui chez l'adulte ;</li> <li>- des résultats de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010 qui suggèrent en terme de survie sans événement, lors de l'analyse intermédiaire un HR=0,33 (IC90% [0,16-0,69]) ;p=NS du groupe Rituximab en association à la chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule et un HR=0,32 (IC90% [0,17-0,58]) à l'analyse dite « principale », avec un seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale;</li> </ul> <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de nombreuses limites méthodologiques limitant l'interprétabilité des résultats de l'étude académique multicentrique (Inter-B-NHL Ritux 2010) dont le choix du seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale et l'interruption prématurée de la randomisation (lors de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire) compromettant ainsi l'interprétation des résultats de cette étude ;</li> <li>- une toxicité accrue dans le groupe MABTHERA en association à la chimiothérapie notamment infectieuse ;</li> </ul> <p>la Commission de Transparence considère que MABTHERA (rituximab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule chez les enfants et adolescents (âgés de <math>\geq 6</math> mois à <math>&lt; 18</math> ans) non précédemment traités ayant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).</p>
<b>ISP</b>	MABTHERA (rituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention en association à la chimiothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de $\geq 6$ mois à $< 18$ ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).
<b>Population cible</b>	Environ 124 patients par an
<b>Recommandation</b>	La Commission considère que le rituximab doit être accessible pour les patients pédiatriques (âgés de $\geq 6$ mois à $< 18$ ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de **MABTHERA (rituximab) 100 et 500 mg solution à diluer pour perfusion** sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique obtenue le 3 mars 2020 : « MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement **des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans)** non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like) ».

MABTHERA (rituximab) est une immunoglobuline glycosylée qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B.

Pour rappel, chez l'adulte, la Commission de Transparence a rendu plusieurs avis relatifs à MABTHERA (rituximab) dans l'indication du lymphome non-hodgkinien (LNH), ces avis sont résumés ci-après (cf.07 Rappel des précédentes évaluations).

Dans son avis du 29/10/2003<sup>1</sup>, la Commission de Transparence a octroyé à MABTHERA (rituximab) chez l'adulte, dans l'indication du LNH agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif en association à une chimiothérapie « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) un SMR important et une ASMR majeure (I) par rapport à la chimiothérapie « CHOP » seule.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« MABTHERA est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

### Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

MABTHERA en traitement d'entretien est indiqué chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

MABTHERA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes 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 adultes présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

**MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).**

### Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

MABTHERA en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, 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.

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence relatif à MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion chez l'adulte. 29/10/2003. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031493.pdf>

Voir rubrique 5.1 du RCP pour plus d'informations.

#### 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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). 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.

#### Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives.

MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.

#### Pemphigus vulgaris

MABTHERA est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère. »

## 03 POSOLOGIE

---

« **MABTHERA doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles** (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### Prémédication et prophylaxie médicamenteuse

Une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit toujours être donnée avant chaque administration de MABTHERA.

Une prémédication par du paracétamol et un anti-histaminique H1 (= diphénhydramine ou équivalent) doit être administrée 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de MABTHERA chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien. De plus, la prednisone doit être administrée comme indiqué dans le tableau 1.

#### Posologie

Il est important de vérifier les étiquettes des médicaments afin de s'assurer que la formulation appropriée (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

#### *Population pédiatrique*

#### Lymphomes non-hodgkiniens

Chez les patients pédiatriques âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like, MABTHERA doit être utilisé en association avec une chimiothérapie systémique de type Lymphome Malin B (LMB) (voir tableaux 1 et 2). La posologie recommandée de MABTHERA est de **375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrés en perfusion IV**. Aucun autre ajustement posologique de MABTHERA n'est nécessaire.

La sécurité et l'efficacité de MABTHERA chez les patients pédiatriques âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans n'ont pas été établies dans des indications autres que le/la LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like de stade avancé, non précédemment traité(e). Les données disponibles chez les patients âgés de moins de 3 ans sont limitées. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

**MABTHERA ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques, de la naissance jusqu'à < 6 mois, présentant un lymphome diffus à grandes cellules B CD20 positif (voir rubrique 5.1). »**

**Tableau 1 : Schéma d'administration de MABTHERA chez les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien**

Cycle	Jour du traitement	Détails de l'administration
Préphase (COP)	Pas d'administration de MABTHERA	-
Cure d'induction 1 (COPADM1)	Jour -2 (correspondant au Jour 6 de la préphase) 1 <sup>ère</sup> perfusion de MABTHERA	Pendant la 1 <sup>ère</sup> cure d'induction, la prednisone est administrée dans le cadre de la cure de chimiothérapie et ce avant MABTHERA.
	Jour 1 2 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA	MABTHERA sera administré 48 heures après la première perfusion de MABTHERA.
Cure d'induction 2 (COPADM2)	Jour -2 3 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA	A la 2 <sup>e</sup> cure d'induction, la prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MABTHERA.
	Jour 1 4 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA	MABTHERA sera administré 48 heures après la 3 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA.
Cure de consolidation 1 (CYM/CYVE)	Jour 1 5 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MABTHERA.
Cure de consolidation 2 (CYM/CYVE)	Jour 1 6 <sup>e</sup> perfusion de MABTHERA	La prednisone n'est pas administrée au moment de l'administration de MABTHERA.
Cure d'entretien 1 (M1)	Jours 25 à 28 de la cure de consolidation 2 (CYVE) Pas d'administration de MABTHERA	Début lorsque la numération sanguine périphérique a retrouvé son niveau d'avant la cure de consolidation 2 (CYVE) avec un ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L et un nombre de plaquettes > 100 x 10 <sup>9</sup> /L
Cure d'entretien 2 (M2)	Jour 28 de la cure d'entretien 1 (M1) Pas d'administration de MABTHERA	-

ANC = nombre absolu de neutrophiles ; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; COPADM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicine, Méthotrexate ; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Méthotrexate ; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VPeside (VP16 ou étoposide)

**Tableau 2 : Schéma thérapeutique pour les patients pédiatriques atteints d'un lymphome non hodgkinien : Administration de MABTHERA en association avec une chimiothérapie**

Schéma thérapeutique	Stade de la maladie	Détails de l'administration
Groupe B	Stade III avec un taux de LDH élevé (> N x 2), Stade IV SNC négatif	Préphase suivie de 4 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 3 g/m <sup>2</sup> et 2 cures de consolidation (CYM)
Groupe C	Groupe C1 : LA-B SNC négatif, stade IV & LA-B SNC positif et LCR négatif	Préphase suivie de 6 cures : 2 cures d'induction (COPADM) avec MTX-HD 8 g/m <sup>2</sup> , 2 cures de consolidation (CYVE) et 2 cures d'entretien (M1 et M2)
	Groupe C3 : LA-B LCR positif, stade IV LCR positif	
Les cures consécutives doivent être administrées dès que la numération de la formule sanguine et l'état du patient le permettent, à l'exception des cures d'entretien qui sont administrées à intervalles de 28 jours		
LA-B = leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) ; LCR = liquide céphalo-rachidien ; SNC = système nerveux central ; MTX-HD = méthotrexate à haute dose ; LDH = lactate déshydrogénase		

Chez les enfants, les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) représentent 7% des cancers pédiatriques<sup>2,3</sup>. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) ne sont pas une seule et même maladie. Ils constituent un ensemble de maladies dont le principal point commun est d'être des cancers du des cellules lymphoïdes. La dernière classification internationale de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2016 définit un très grand nombre de sous-types de LNH (plus de 80). Pour différencier chaque type de LNH, cette classification s'appuie sur des caractéristiques morphologiques (aspect des cellules cancéreuses), immunologiques (identification des antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses), génétiques (anomalies présentes ou non au niveau de l'ADN), mais aussi sur des caractéristiques cliniques de la maladie (âge, rapidité d'évolution, localisation anatomique, présence de cellules cancéreuses dans le sang, etc.).

Chez l'enfant les 4 sous-types de lymphomes de type "non-Hodgkiniens" (LNH) les plus souvent diagnostiqués sont : le lymphome de Burkitt (à cellules B) forme la plus fréquente des LNH pédiatriques, le lymphome lymphoblastique (à cellules T ou Pré-B), le lymphome anaplasique à grandes cellules et le lymphome B diffus à grandes cellules (LDGCB).

Sous le lymphome de Burkitt sont également regroupés :

-la leucémie de Burkitt qui correspond à une forme disséminée du lymphome de Burkitt lorsque plus de 25% des cellules présentes dans la moelle osseuse sont des cellules du lymphome de Burkitt. La leucémie de Burkitt est aussi appelée leucémie aiguë à cellules B (LA-B).

-le lymphome de type Burkitt (ou Burkitt-like) dont les cellules du lymphome diffèrent un peu de celles du lymphome de Burkitt et ont des caractéristiques des cellules du LDGCB.

Les formes de LNH apparaissent dans des proportions différentes selon l'âge des enfants et des adolescents affectés<sup>4</sup>. Le lymphome de Burkitt et le lymphome de type Burkitt sont les types les plus courants de LNH chez l'enfant, en particulier chez les enfants âgés de 5 à 15 ans alors qu'il ne représente que 2% de l'ensemble des lymphomes non hodgkinien chez l'adulte<sup>5</sup>.

Contrairement aux lymphomes de Burkitt, les LDGCB de l'enfant et de l'adulte jeune diffèrent de ceux de l'adulte en raison notamment de différences biologiques (prédominance de cellules B cancéreuses provenant des centres germinatifs, absence d'anomalie génétique, caryotype plus homogène chez l'enfant...).

Les LNH surviennent dans les ganglions lymphatiques ou au niveau du tissu lymphoïdes présent dans de nombreux organes. Les organes les plus souvent atteints par un lymphome sont les amygdales, la rate, la moelle osseuse, le tube digestif (l'estomac par exemple), la peau et, plus rarement, le cerveau, le foie ou les poumons. Le lymphome de Burkitt se caractérise par une fréquence importante d'envahissement extra-nodal et notamment de la moelle osseuse et du système nerveux central/méninges.

L'évaluation de la sévérité des lymphomes à des fins pronostiques est habituellement effectuée chez l'adulte à l'aide de la classification d'Ann Arbor. Cependant, la valeur pronostique de cette classification est moins représentative en pédiatrie en raison principalement de l'incidence élevée de l'extension de la maladie au-delà du ganglion. Aussi la classification la plus couramment utilisée en pédiatrie est celle de Murphy du *St. Jude Children's Research Hospital*.

Le pronostic des enfants et adolescents ayant un LNH a été significativement amélioré depuis les 35 dernières années avec l'utilisation de cures courtes et intensives de chimiothérapie systémique.

<sup>2</sup> Kaatsch, P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4): 277-85.

<sup>3</sup> Comprendre les lymphomes non hodgkiniens. France Lymphome Espoir, en partenariat avec l'INCa, septembre 2019.

<sup>4</sup> Lymphome non hodgkinien chez l'enfant [en ligne]. Société canadienne du cancer; Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma-childhood/childhood-non-hodgkin-lymphoma/?region=qc>

<sup>5</sup> Institut National du Cancer (INCa). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Boulogne-Billancourt : INCa ; 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>

En France, le taux de survie brute à 5 ans<sup>6</sup> est estimé chez les enfants de moins de 15 ans à 88,3% (IC<sub>95%</sub> : 85,1-90,8) dans le cas des LNH (à l'exception du lymphome de Burkitt) et à 92,6% (IC<sub>95%</sub> : 89,7-94,7) dans le cas du lymphome de Burkitt selon l'Observatoire Régional de Santé<sup>7</sup>.

A l'exception des stades peu avancés, la chirurgie dans le LNH pédiatrique est uniquement utilisée pour le prélèvement de tissus à des fins diagnostiques. La radiothérapie n'est également pas couramment utilisée chez l'enfant contrairement à l'adulte même en cas d'envahissement du SNC<sup>8</sup>. La prise en charge thérapeutique standard du LNH pédiatrique repose ainsi sur des cures courtes de chimiothérapie associant plusieurs agents (alkylants, étoposide, anti-métabolites, vincristine, corticoïdes et méthotrexate à dose élevée) dont l'intensité du traitement est adaptée selon les facteurs de risques de complications présents au moment du diagnostic.

Selon les dernières recommandations américaines du NCCN mises à jour en 2020<sup>9</sup>, la prise en charge thérapeutique du lymphome agressif à cellules B mature en pédiatrie est constituée de plusieurs phases de cycles de polychimiothérapie (préphase, induction et consolidation) associant le rituximab et varie selon le risque de progression de la maladie.

**Le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) chez l'enfant repose actuellement sur des protocoles associant plusieurs chimiothérapies dont la durée et l'intensité dépendent du type de lymphome et de la sévérité de la maladie. Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de nouveaux médicaments permettant de prolonger la survie des patients avec une bonne qualité de vie notamment en diminuant les effets délétères de la chimiothérapie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MABTHERA (rituximab) dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités, ayant un stade avancé de LNH à cellules B matures, sont les polychimiothérapies utilisées en induction et en consolidation de la rémission chez l'enfant.

La prise en charge thérapeutique standard du LNH pédiatrique repose ainsi sur des cures courtes de chimiothérapies associant plusieurs agents alkylants, étoposide, anti-métabolites, vincristine, corticoïdes et méthotrexate à dose élevée<sup>10</sup>. On distingue principalement les protocoles de type COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), et associant également dans certains cas de lymphomes agressifs, du méthotrexate (COPADM : cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, doxorubicine, méthotrexate) et plus spécifiquement selon le protocole de l'étude FAB LMB96<sup>11</sup>.

En induction de la rémission, les médicaments utilisés sont :

- le cyclophosphamide ;
- la vincristine ;
- la doxorubicine ;
- le méthotrexate ;
- et des corticoïdes.

<sup>6</sup> Enfants atteints entre 2000 et 2008

<sup>7</sup> Observatoire Régional de Santé (ORS) Ile de France. Les cancers chez l'enfant de moins de 15 ans en Ile de France - Évolution de l'incidence et de la mortalité [en ligne]. Paris : ORS Ile de France ; 2018. Disponible sur: [https://www.orsidf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2018/Etude2018\\_1/Cancers\\_enfants\\_ile\\_de\\_france\\_complet\\_1\\_.pdf](https://www.orsidf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2018/Etude2018_1/Cancers_enfants_ile_de_france_complet_1_.pdf)

<sup>8</sup> Giulino-Roth, L. and Goldman, S. Recent molecular and therapeutic advances in B-cell non-Hodgkin lymphoma in children. Br J Haematol. 2016;173(4): 531-44.

<sup>9</sup> Davies, K., Barth, M., Armenian, S., et al. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Pediatric aggressive mature B-cell lymphomas. Version 1.2020. 2019.

<sup>10</sup> Giulino-Roth, L. and Goldman, S. Recent molecular and therapeutic advances in B-cell non-Hodgkin lymphoma in children. Br J Haematol. 2016 ;173(4): 531-44

<sup>11</sup> Cairo, M.S., Spoto, R., Gerrard, M., et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (>= 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol. 2012;30(4): 387-93

En consolidation de la rémission, les médicaments utilisés sont :

- l'étoposide ;
- le méthotrexate ;
- et des corticoïdes.

A noter que d'autres chimiothérapies comme l'aracytine (cytarabine) composent également certains de ces protocoles. Bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans le LNH, elles sont recommandées et sont donc considérées comme des CCP utilisées dans le cadre de ces protocoles.

## 05.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de MABTHERA (rituximab) sont les médicaments utilisés dans le cadre des protocoles de polychimiothérapies incluant ceux utilisés hors-AMM comme l'aracytine (cytarabine).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays*	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON / EN COURS Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non demandée	NA
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	Celle de l'AMM
Italie	En cours	Celle de l'AMM

Aux États-Unis : MABTHERA (rituximab) ne dispose pas d'AMM dans cette indication pédiatrique.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

MABTHERA a déjà été évalué par la Commission de Transparence dans le LNH chez l'adulte, non précédemment prétraités. Ces évaluations sont rappelées ci-après.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	29/10/03 Extension d'indication
<b>Indication</b>	« MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif »
<b>SMR</b> (libellé)	IMPORTANT Le niveau de service médical rendu par MABTHERA dans le lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B est important.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Le traitement des formes localisées du lymphome à grandes cellules B est basé sur une chimiothérapie par rituximab et protocole CHOP associé à une radiothérapie localisée. Les formes disséminées relèvent d'une chimiothérapie seule. En cas de rechute ou de forme de mauvais pronostic, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une chimiothérapie intensive peut être indiquée.

<b>ASMR (libellé)</b>	MABTHERA en association à une chimiothérapie "CHOP" apporte une <b>amélioration du service médical rendu majeure (ASMR de niveau I)</b> du service médical rendu par rapport à la chimiothérapie "CHOP" seule.
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	08/06/2005 Extension d'indication
<b>Indication</b>	« MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie "CVP" pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ».
<b>SMR (libellé)</b>	IMPORTANT Le service médical rendu par MABTHERA dans le lymphome non-hodgkinien folliculaire est important.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>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 aujourd'hui d'environ 9 à 10 ans. Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une éradication définitive.</p> <p>Les critères amenant à débiter un traitement 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 l'existence d'une masse tumorale importante. Le traitement comprend alors une chimiothérapie adaptée à l'âge et à l'importance de la masse tumorale. Si la classique combinaison CHOP, traitement de base des lymphomes agressifs, reste utilisée (quelquefois à doses réduites, chez les sujets âgés), du fait de son efficacité rapide, d'autres traitements sont plus souvent prescrits du fait d'un meilleur rapport efficacité/toxicité, comme l'association CVP (où l'on a retiré au CHOP l'adriamycine, drogue plus toxique), ou des combinaisons utilisant la fludarabine. En effet, autant l'utilisation de l'adriamycine est indispensable dans le traitement des LNH agressifs, sous peine d'obérer considérablement les chances d'obtenir une rémission complète (RC) qui est un passage obligé pour la guérison ou même une survie minimum de quelques années, autant l'adriamycine n'a pas permis d'allonger la survie des LNH folliculaires.</p> <p>Ces dernières années, l'ajout de l'interféron-alpha a amélioré les taux de réponse et la survie sans rechute des LNH folliculaires en association avec une chimiothérapie de type CHVP (proche du CHOP, mais à doses réduites), et même la survie globale (résultat toutefois non confirmé par d'autres travaux), mais ce traitement est souvent mal toléré, et certains malades doivent l'interrompre prématurément. Dans une étude randomisée ayant inclus 322 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III ou IV non prétraités, l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie CVP a permis un allongement du temps jusqu'à progression (critère principal) de 20 mois en comparaison au CVP seul (27 mois contre 7 mois ; p&lt;0,0001). Le recul de 30 mois dans cette étude, ne permet pas de conclure sur la survie globale.</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	MABTHERA en association à une chimiothérapie "CVP" apporte une <b>amélioration du service médical rendu importante (ASMR de niveau II)</b> dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	01/10/2008 Extension d'indication
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR (libellé)</b>	IMPORTANT Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'extension d'indication : en association à une chimiothérapie pour le traitement des

	patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	L'association de MABTHERA à une chimiothérapie standard de première intention représente le traitement de choix en première ligne5.
<b>ASMR (libellé)</b>	En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une <b>amélioration du service médical rendu majeure (ASMR de niveau I)</b> en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule.
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet.

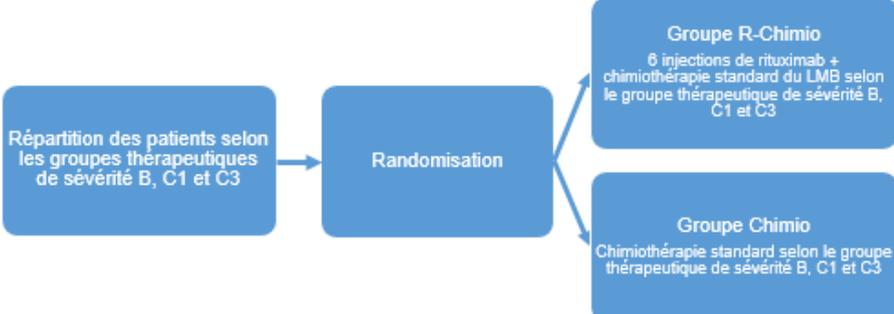
## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de MABTHERA (rituximab) dans cette nouvelle extension d'indication pédiatrique repose sur une étude clinique de phase III (Inter-B-NHL Ritux 2010), de supériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, réalisées chez 328 patients âgés de 6 mois à < 18 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par rituximab associé à une chimiothérapie par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des enfants et adolescents, naïfs de traitement et atteints d'un stade avancé de LNH à cellules B/Leucémie aiguë à cellules B (LA-B).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude Inter-B-NHL Ritux 2010

<b>Référence</b>	<b>Etude Inter-B-NHL-Ritux 2010</b> (Minard-Colin V., Aupérin A., Pilon M., et al. - Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. - N Engl J Med. 2020;382(23): 2207-2219
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01516580
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité d'un traitement par rituximab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule chez des enfants et adolescents (âgés de 6 mois à < 18 ans), naïfs de traitement et atteints d'un stade avancé de LNH à cellules B/LA-B en termes de survie sans événement.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert et en groupe parallèles <i>versus</i> la chimiothérapie seule. La randomisation selon un ratio 1 : 1 a été stratifiée sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le pays ;</li> <li>- le type histologique (grande cellule (LDGCB), non grande cellule (Burkitt, Burkitt atypique, LA-B ou L3-AL) ;</li> <li>- et le groupe thérapeutique au moment de la randomisation (B, C1, C3).</li> </ul>
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 19 décembre 2011 Date de l'extraction des données pour la 1 <sup>ère</sup> analyse intermédiaire : 24 juillet 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 décembre 2017.  Au total 141 centres ont participé à l'étude en Europe, Hong-Kong, Etats-Unis, Canada et Australie (dont 27 centres en France ont participé à l'étude et ont recruté 117 patients)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants et adolescents âgés de 6 mois à &lt; 18 ans, naïfs de traitement ;</li> <li>- Tumeurs malignes à cellules B prouvées histologiquement ou cytologiquement : Lymphome de Burkitt ou leucémie aiguë à cellules B (LA-B =leucémie de Burkitt = LAL3), LDGCB ou LNH à cellules B matures agressif non sous classable ;</li> <li>- Stade avancé de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade III avec un taux élevé de Lactate déshydrogénase (LDH) : « B élevé », LDH &gt; 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ;</li> <li>• ou stade IV ;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ou LA-B</li> </ul> <p>A noter que les patients avec un lymphome primitif du médiastin n'étaient pas inclus dans cette étude.</p>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome folliculaire, tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou zone marginale ganglionnaire ;</li> <li>- Immunodéficiences congénitales, syndrome de rupture chromosomique, transplantation d'organe, précédent cancer, sérologie positive connue au virus de l'immunodéficiences humaine (VIH) ;</li> <li>- Traitement anti-cancéreux précédent ou actuel à l'exception d'un traitement par corticoïdes pendant moins de 7 jours ;</li> <li>- Tumeur CD20 négative. L'absence de résultats en raison de problèmes techniques dans la présence d'autres caractéristiques suggérant un lymphome de Burkitt / LDGCB, incluant des caractéristiques génétiques et phénotypiques, n'était pas un critère de non-inclusion ;</li> <li>- Précédente exposition au rituximab ;</li> <li>- Infection virale active sévère, incluant l'hépatite B en particulier. Les infections sévères (septicémie, pneumonie, etc.) devaient être contrôlées cliniquement au moment de la randomisation ;</li> <li>- Antécédent de statut de porteur du virus de l'hépatite B ou sérologie positive. Un patient sans antécédent connu d'hépatite B pouvait être randomisé dans l'étude si les résultats de sérologie n'étaient pas disponibles au moment de la randomisation. Cependant, si les résultats de la sérologie étaient positifs ou non disponibles au 6<sup>ème</sup> jour de l'étude (1<sup>er</sup> jour d'administration du rituximab pour les patients randomisés dans le groupe recevant du rituximab), le patient était retiré de l'étude quel que soit le groupe de traitement.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie positive au virus de l'hépatite B après la randomisation ;</li> <li>- Retrait du consentement du patient ou du parent.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Avant la randomisation les patients étaient répartis en 3 groupes de schéma thérapeutique, selon le stade de sévérité (tel que défini dans l'étude FAB/LMB 96 hormis pour le groupe C3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe B</u> : Lymphome de stade III avec un niveau élevé de LDH (&gt; 2 x LSN) ou lymphome de stade IV sans envahissement du système nerveux central (SNC) ;</li> <li>- <u>Groupe C1</u> : LA-B sans envahissement du SNC ; lymphome de stade IV et LA-B avec envahissement du SNC mais sans cellules lymphomateuses dans le liquide cébrospinal (LCS) ;</li> <li>- <u>Groupe C3</u> : LA-B et lymphome de stade IV avec cellules lymphomateuses dans le LCS.</li> </ul> <p><u>Schéma de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010</u></p>  <pre> graph LR     A[Répartition des patients selon les groupes thérapeutiques de sévérité B, C1 et C3] --&gt; B[Randomisation]     B --&gt; C[Groupe R-Chimio 6 injections de rituximab + chimiothérapie standard du LMB selon le groupe thérapeutique de sévérité B, C1 et C3]     B --&gt; D[Groupe Chimio Chimiothérapie standard selon le groupe thérapeutique de sévérité B, C1 et C3]   </pre> <p><b>A noter que, au final, une première analyse intermédiaire a été effectuée le 24 juillet 2015. La randomisation a été interrompue prématurément (25 novembre 2015) à la suite de l'avis du comité indépendant de contrôle des données. Des patients du groupe chimiothérapie seule ont alors été autorisés à recevoir le rituximab (cross-over). Plusieurs mois après l'interruption de la randomisation, le recrutement a repris pour inclure 120 patients supplémentaires (mono-bras rituximab + chimiothérapie).</b></p>

**L'analyse finale a été effectuée après une extraction des données au 31 décembre 2017. cf. schéma ci-après au niveau des « résultats ».**

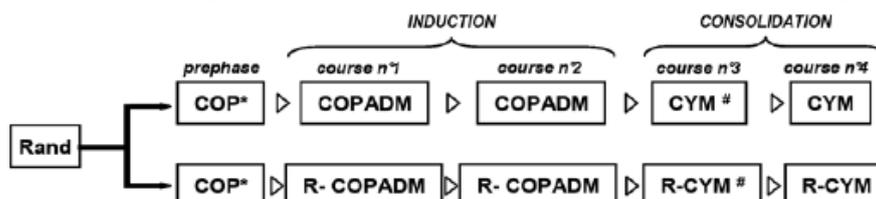
Les patients ont été randomisés (selon un ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe R-Chimio** : Rituximab administré par voie intraveineuse (IV), à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> selon la surface corporelle, avec 6 injections : 2 injections à 48h d'intervalle à J-2 et J1 au cours des 2 cycles d'induction « COPADM » et 1 injection à J1 au cours des 2 cycles de consolidation « CYM/CYVE » + chimiothérapie du groupe B, C1 ou C3.
- **Groupe Chimio** : Chimiothérapie du groupe B, C1 ou C3.

Le détail des protocoles de chimiothérapie selon le groupe thérapeutique de sévérité est présenté en annexe.

Protocole de chimiothérapie pour les patients du groupe B :

- **Schéma du groupe thérapeutique de sévérité B des patients (groupe B) :**



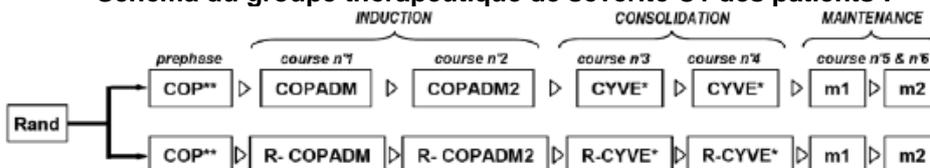
\* : Patients non répondeurs à J7, transférés dans le groupe C1 ;

# : Patients présentant des tumeurs résiduelles avec cellules viables (« faible répondeurs »), transférés dans le groupe C1 avec un traitement dans le groupe C1 à partir du 1er cycle de CYVE

- 1 cycle de préphase « COP » constitué de Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine) et Prednisolone + méthotrexate (MTX) et hydrocortisone en injection intrathécale (IT) ;
- puis 2 cycles d'induction « COPADM » constitués de Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone, Adriamycine (doxorubicine), MTX et acide folinique + MTX et hydrocortisone en injection IT ;
- puis 2 cycles de consolidation « CYM » constitués de Cytarabine (aracytine, ara-C), MTX + MTX, Cytarabine et hydrocortisone en injection IT.

Protocole de chimiothérapie pour les patients du groupe C1 :

- **Schéma du groupe thérapeutique de sévérité C1 des patients :**

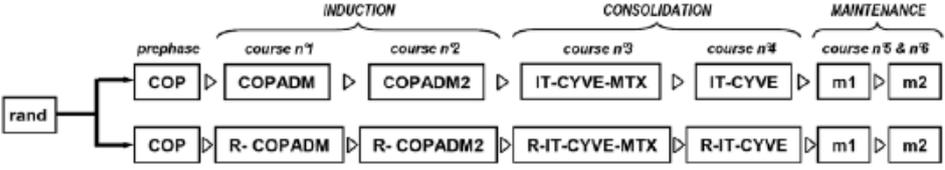


\* : Patients avec envahissement du SNC ; IT avant chaque CYVE et HDMTX entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>nd</sup> cycle de CYVE ;

\*\* : Patients non répondeurs à J7, transférés dans le groupe C3.

- 1 cycle de préphase « COP » constitué de Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone et acide folinique + MTX, hydrocortisone et cytarabine en injection IT ;
- 2 cycles d'induction « COPADM » constitués de Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone, Adriamycine (doxorubicine), MTX à dose élevée (HDMTX : 8mg/m<sup>2</sup> pendant 4h) et acide folinique + MTX et hydrocortisone en injection IT ;
- 2 cycles de consolidation « CYVE » constitués de Cytarabine, Vépéside (étoposide) + cytarabine HD (3 g/m<sup>2</sup>) ;
- 2 cycles de maintenance pour les patients répondeurs à la fin de la phase de consolidation :
  - 1 cycle « COPADM » ;
  - 1 cycle de cytarabine en sous cutané (SC) plus étoposide en IV.

Traitements étudiés

	<p>Les patients du groupe C1 présentant un envahissement du SNC recevaient un traitement complémentaire ciblant le SNC incluant une injection intrathécale (IT) avant chaque cycle « CYVE » et une injection de HDMTX entre chaque cycle « CYVE » ;</p> <p><u>Protocole de chimiothérapie pour les patients du groupe C3</u></p> <p>▪ <b>Schéma du groupe thérapeutique de sévérité C3 des patients :</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 cycle de préphase « COP » ;</li> <li>- 2 cycles « COPADM » d'induction avec une injection de HDMTX (8 g/m<sup>2</sup> pendant 4 h du 1<sup>er</sup> cycle et pendant 24 h du 2<sup>ème</sup> cycle) ;</li> <li>- 2 cycles « CYVE » de consolidation avec un traitement complémentaire ciblant le SNC ;</li> <li>- 2 cycles de maintenance identiques à ceux du groupe C1.</li> </ul> <p>La période prévue de suivi était de 5 ans.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b><u>Survie sans événement (SSE)</u></b><sup>12</sup> définie par le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression de la maladie, rechute, cancer secondaire, décès toutes causes confondues, absence de réponse mise en évidence par la détection de cellules viables dans la tumeur résiduelle après le 2nd cycle de CYVE (pour les patients du groupe C et pour les patients du groupe B qui ont été transférés dans le groupe C).</p> <p><i>A noter qu'une réponse insuffisante au régime de pré-phase COP ou une maladie résiduelle survenant après le 1er cycle de consolidation R-CYM (groupe B) n'était pas considérée comme un événement.</i></p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><b>Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole rendant ces critères exploratoires.</b></p> <p><u>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> définie par le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du décès quelle qu'en soit la cause ;</li> <li>- <b>Rémission complète (RC)</b> définie par la disparition complète de toutes les lésions mesurables ou évaluables (sauf osseuses), l'absence de blastes dans la moelle osseuse ou dans le LCS. La RC était évaluée au cours de la consolidation après le 1er cycle de CYM pour le groupe B, après le 2nd cycle de CYVE pour le groupe C1 et après le 2nd cycle de IT-CYVE pour le groupe C3.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Initialement, afin de mettre en évidence une différence de la SSE de 84% à 92% (soit une différence d'augmentation de 8%), avec une puissance de 90% <b>et un seuil de significativité de 10% (en bilatéral)</b>, 72 événements sur un total de 600 patients randomisés (300 par groupe de traitement) ont été jugés nécessaires à observer.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse principale des résultats du critère principal (SSE) consistait en une analyse non ajustée comparant les courbes de survie à l'aide d'un test log-rank non stratifié unilatéral et une analyse ajustée sur les facteurs de stratification comparant les HR ajustés à 1. La taille de l'effet de traitement ajusté a été estimé par le HR du groupe R-Chimio vs. Chimio seule, à l'aide d'un modèle multivarié à risque proportionnel de Cox, en contrôlant le pays, le type histologique et le groupe thérapeutique au moment de la stratification (HR estimé, Intervalle de confiance (IC) à 90% et p ajusté fournis (test de Wald unilatéral de type 3). L'analyse a été répétée avec un IC à 95%.</li> </ul> <p>Les données des patients sans événement au moment du cut-off pour l'ensemble des critères de jugement d'efficacité ont été censurées.</p>

<sup>12</sup> Tous les événements étaient revus par un comité aveugle au traitement

- Les critères secondaires : il n'y a pas eu de méthode d'ajustement du risque alpha pour l'analyse des critères secondaires : survie globale (SG) et réponse complète (RC). La SG a été analysée de la même façon que la SSE et le taux de rémission complète (RC) a été présenté avec un IC95% bilatéral selon la méthode exacte de Clopper-Pearson.
- L'analyse principale a été conduite sur la population ITT.
- Les analyses de sensibilité pour le critère principal et les critères secondaires ont été conduites sur la population ITT modifiée (mITT) et la population de tolérance étendue.

Analyses en sous-groupes : Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole selon : le pays, le type histologique et les groupes thérapeutiques de sévérité au moment de la randomisation (facteurs de stratification), le genre et le groupe d'âge (de 6 mois à < 12 ans et de 12 à < 18 ans). Elles sont exploratoires et les résultats seront présentés à visée descriptive en annexe.

Analyses intermédiaires : Au total trois analyse intermédiaires (AI) ont été prévues au protocole. L'ajustement du risque alpha pour tenir compte des analyses intermédiaires était obtenu par la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming. Les valeurs de p attendues pour rejeter l'hypothèse nulle étaient de 0,0035, 0,00764 et 0,02099 après l'observation de respectivement 24, 40 et 54 événements, soit respectivement 25%, 55% et 75% des événements attendus.

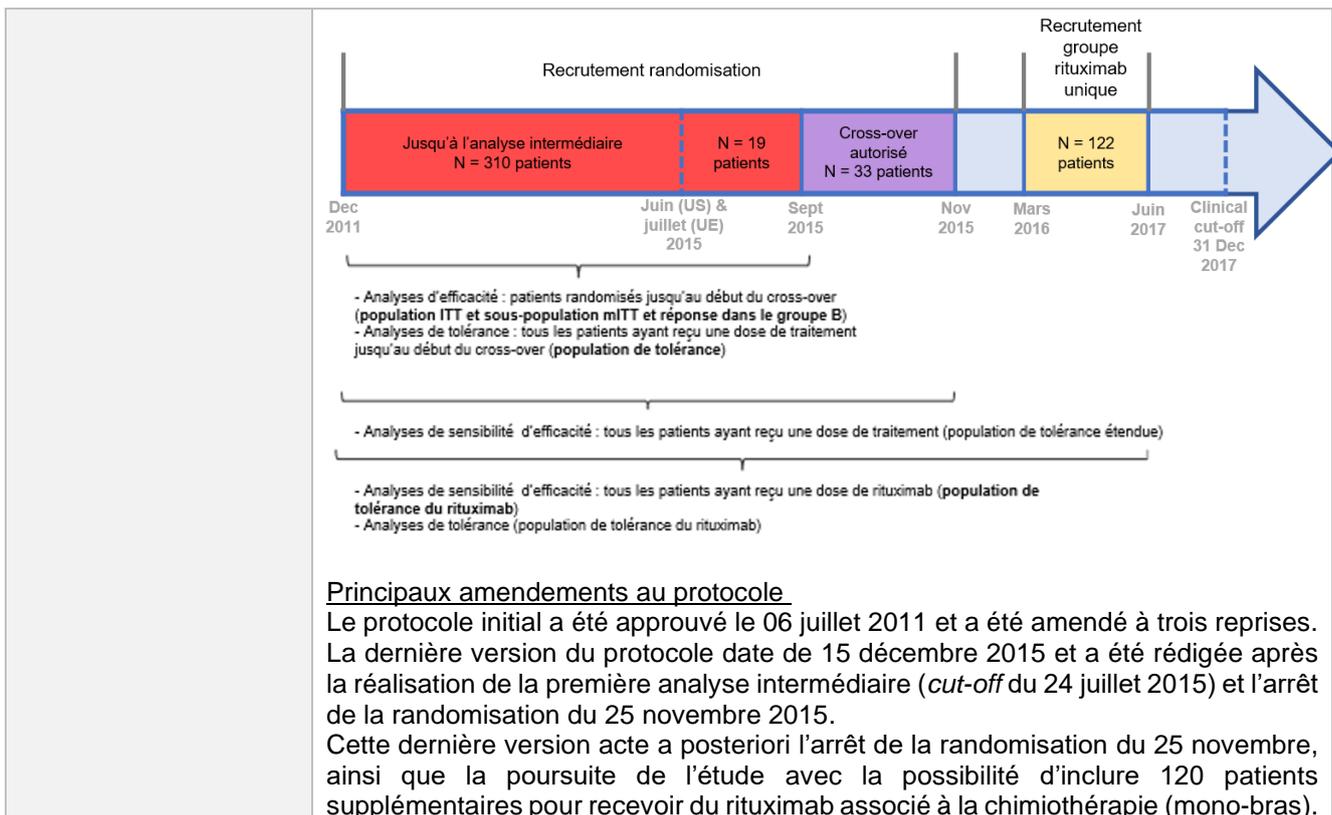
La 1<sup>ère</sup> AI était ainsi planifiée à 2,5 ans, la 2<sup>ème</sup> à 3,5 ans et la 3<sup>ème</sup> à 4,5 ans.

L'étude pouvait être stoppée pour futilité si l'hypothèse alternative (HR=0,5) était rejetée (approche de Fleming, Harrington et O'Brien avec  $p < 0,005$ ).

#### Population d'analyse (cf. schéma ci-après)

La population d'analyse a été séparée en 3 groupes selon la date de randomisation :

- Le groupe « Randomisation » incluait tous les patients randomisés avant le 27 août 2015 ;
  - Le groupe « Cross-over » incluait tous les patients randomisés à partir du 27 août 2015 jusqu'à l'arrêt du recrutement au 14 novembre 2015 ;
  - Le groupe « Rituximab bras unique » incluait tous les patients recrutés dans le mono-bras R-Chimio (de mars 2016 à juin 2017).
- La population ITT correspondait à tous les patients du groupe « Randomisation », incluant tous les patients randomisés jusqu'au début du cross-over ;
  - La population mITT correspondait à tous les patients ITT sauf les patients inéligibles (mauvais diagnostic, groupe à risque, sérologie HBV positive ou manquante à l'inclusion) ;
  - La population de tolérance correspondait à tous les patients ayant reçu une dose de traitement incluant le traitement standard du LNH-B dans le groupe « Randomisation » ;
  - La population de tolérance du rituximab correspondait à tous les patients ayant reçu une dose de rituximab dans les groupes « Randomisation », « Cross-over » ou « Rituximab Bras unique » ;



## Résultats :

Dans cette étude, une analyse intermédiaire effectuée par un comité indépendant a entraîné des changements au niveau de la randomisation et du traitement reçu (cross over). La « population ITT » correspond dans cette étude à tous les patients randomisés jusqu'au début du cross-over, ce qui ne correspond pas à la définition habituelle de l'ITT qui concerne l'ensemble des patients randomisés.

### Effectifs

Au total, 362 patients ont été randomisés dans l'étude et une stratification a été réalisée selon le pays, le type histologique (grande cellule (LDGCB), non grande cellule (Burkitt, Burkitt atypique, LA-B ou L3-AL) et le groupe thérapeutique au moment de la randomisation (B, C1, C3) :

- n= 181 patients dans le groupe R-Chimio (rituximab associé à la chimiothérapie)
- n= 181 patients dans le groupe Chimio (chimiothérapie seule).

Parmi les 362 patients randomisés (cf. schéma ci-dessous), 33 patients ont été recrutés après la première analyse intermédiaire (du 24 juillet 2015) et autorisés à changer de traitement (switch de 16 patients randomisés dans le groupe Chimio qui ont été autorisés à recevoir du rituximab). Ces patients ont été exclus de l'analyse principale considérée comme « en ITT ».

Une reprise des inclusions en mars 2016 a conduit au recrutement de 122 patients supplémentaires dans le groupe mono-bras rituximab associé à la chimiothérapie pour évaluer les objectifs secondaires (tolérance). Ces patients ont été exclus de l'analyse principale considérée comme « en ITT ».

Au final, l'étude a inclus 484 patients, 362 patients ont été randomisés et parmi eux 328 patients constituaient la population d'analyse dite « en ITT »<sup>13</sup>:

- n= 164 patients dans le groupe R-Chimio (rituximab associé à la chimiothérapie)
- n= 164 patients dans le groupe Chimio (chimiothérapie seule).

A noter que, après la randomisation, des patients ont eu la possibilité de changer de prise en charge thérapeutique d'un groupe de sévérité à l'autre en cas de réponse insuffisante lors de la phase

<sup>13</sup> La population dite « en ITT » de l'étude compte 329 patients correspondant aux 310 patients randomisés jusqu'à la première analyse intermédiaire et au 19 patients randomisés jusqu'au début du cross-over (cf. schéma en page 16)

d'induction de chimiothérapie dans les deux groupes B et C1 (cf. flow chart ci-après). Vingt-deux patients ont ainsi changé de traitement au cours de l'étude.

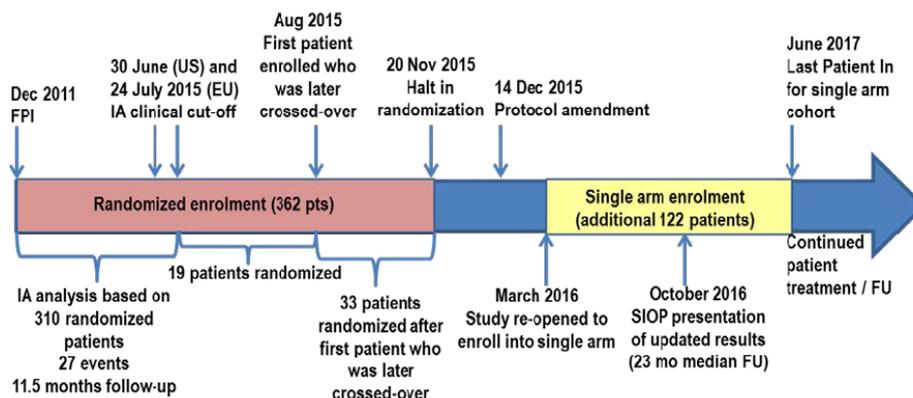
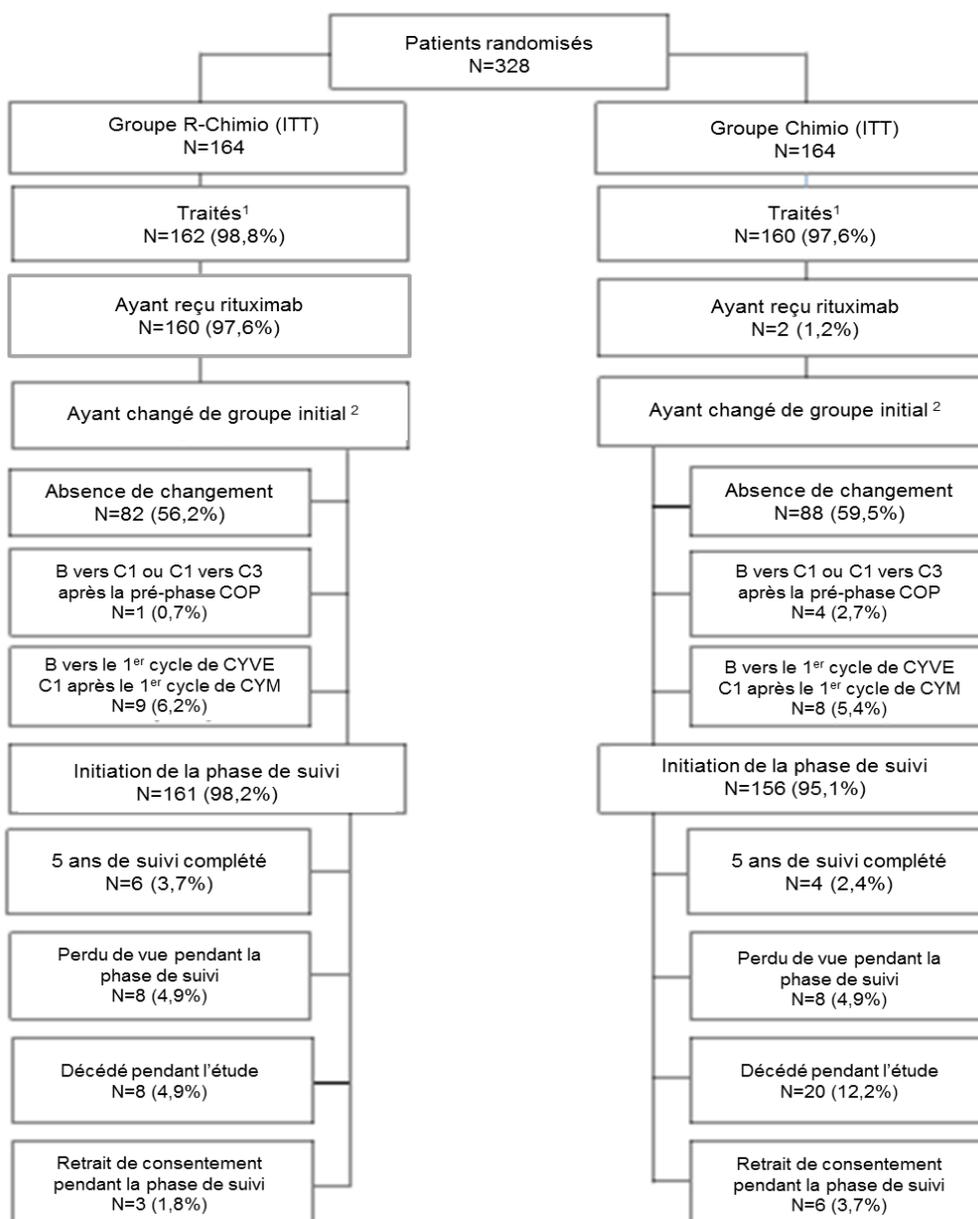


Figure : flow chart de répartition des patients dans l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010



1 : patients ayant reçu au moins une dose de traitement

2 : s'applique uniquement aux patients initialement dans les groupes thérapeutiques de sévérité B et C1

## ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus avaient un âge moyen de 8,7 ans dans le groupe R-Chimio et de 8,1 ans dans le groupe chimio et plus des deux tiers 116/164 (70,7%) dans chaque groupe se trouvaient dans la tranche d'âge comprise entre 3 ans et moins de 12 ans. Cette population incluse était à prédominance masculine (environ 80%) et avec un score de performance de Karnofsky de 90/100 chez environ un tiers des patients de chaque groupe. Dans les deux groupes, le site primaire retrouvé le plus fréquemment était l'abdomen et/ou rétropéritoine. Selon la classification de Murphy, il s'agissait de patients de stade III (avec un taux élevé de LDH) majoritairement pour 71/164 (43,3%) dans le groupe R-Chimio et 75/164 (45,7%) dans le groupe Chimio, de stade IV pour 32/164 (19,5%) patients dans le groupe R-chimio et 30/164 (18,2%) dans le groupe Chimio, et d'une LA-LB pour 61/164 (37,2%) patients dans le groupe R-chimio et 58/164 (35,3%) dans le groupe Chimio. Un envahissement de la moelle osseuse et du SNC était retrouvé respectivement chez environ 45% et 27% des patients de chaque groupe.

Au total, 83 patients dans le groupe Chimio et 81 patients dans le groupe R-Chimio ont été pris en charge dans le groupe thérapeutique B, 65 patients dans chaque groupe ont été pris en charge dans le groupe thérapeutique C1, et 16 patients dans le groupe Chimio et 18 patients dans le groupe R-Chimio ont été pris en charge dans le groupe thérapeutique C3.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients de l'étude Inter-BNHL Ritux 2010 (Population ITT et population de tolérance du rituximab)**

	Population ITT		Population de tolérance du rituximab (N=309)
	Groupe R-Chimio (N=164)	Groupe Chimio (N=164)	
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (ET)	8,7 (3,96)	8,1 (4,35)	8,5 (4,05)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
6 mois à < 3 ans	1 (0,6)	7 (4,3)	6 (1,9)
3 ans à < 12 ans	116 (70,7)	116 (70,7)	219 (70,9)
12 ans à < 18 ans	47 (28,7)	41 (25,0)	84 (27,2)
<b>Genre, n (%)</b>			
Masculin	135 (82,3)	137 (83,5)	250 (80,9)
Féminin	29 (17,7)	27 (16,5)	59 (19,1)
<b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (ET)	1,140 (0,4150)	1,098 (0,4276)	1,126 (0,3957)
<b>Score de performance de Karnofsky/Lansky<sup>1</sup>, n (%)</b>			
10	2 (1,2)	1 (0,6)	7 (2,3)
20	2 (1,2)	2 (1,2)	6 (2,0)
30	6 (3,7)	4 (2,4)	15 (5,0)
40	8 (4,9)	15 (9,1)	17 (5,6)
50	10 (6,1)	13 (7,9)	16 (5,3)
60	7 (4,3)	13 (7,9)	17 (5,6)
70	22 (13,4)	18 (11,0)	52 (17,2)
80	43 (26,2)	36 (22,0)	63 (20,8)
90	39 (23,8)	29 (17,7)	60 (19,8)
100	25 (15,2)	33 (20,1)	50 (16,5)

**Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie dans l'étude Inter-BNHL Ritux 2010 (Population ITT et population de tolérance du rituximab)**

	Population ITT		Population de tolérance du rituximab (N=309)
	Groupe R-Chimio (N=164)	Groupe Chimio (N=164)	
<b>Site primaire de la maladie, n (%)</b>			
Thorax	6 (3,7)	6 (3,7)	11 (3,6)
Abdomen et/ou rétropéritoine	96 (58,5)	95 (57,9)	176 (57,0)
Tête et cou (à l'exception de la peau et des ganglions)	20 (12,2)	9 (5,5)	32 (10,4)
Ganglions lymphatiques périphériques	2 (1,2)	6 (3,7)	13 (4,2)
Lymphome cérébral	2 (1,2)	3 (1,8)	5 (1,6)
Autres	7 (4,3)	10 (6,1)	14 (4,5)
LA-B (L3-AL) présentation clinique	30 (18,3)	34 (20,7)	56 (18,1)
Non spécifié	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)

<b>Stade de Murphy, n (%)</b>			
Stade III, LDH > LSN x 2	71 (43,3)	75 (45,7)	130 (42,1)
Stade IV, SNC négatif (envahissement de la moelle osseuse < 25%)	9 (5,5)	11 (6,7)	23 (7,4)
Stade IV, SNC positif, LCR négatif	18 (11,0)	14 (8,5)	35 (11,3)
Stade IV, SNC positif, LCR positif	5 (3,0)	5 (3,0)	10 (3,2)
LA-B, SNC négatif	40 (24,4)	35 (21,3)	69 (22,3)
LA-B, SNC positif, LCR négatif	10 (6,1)	11 (6,7)	16 (5,2)
LA-B, SNC positif, LCR positif	11 (6,7)	12 (7,3)	26 (8,4)
Lymphome à cellules B	0	1 (0,6)	0
<b>Envahissement de la moelle osseuse, n (%)</b>			
Oui	74 (45,1)	74 (45,1)	143 (46,3)
Non	90 (54,9)	90 (54,9)	166 (53,7)
<b>Envahissement du SNC, n (%)</b>			
Oui	44 (26,8)	44 (26,8)	87 (28,2)
Non	120 (73,2)	119 (72,6)	222 (71,8)
Non testé	0	1 (0,6)	0
<b>Utilisation de corticoïdes la semaine avant l'évaluation du stade</b>			
Oui	35 (21,3)	33 (20,1)	67 (21,7)
Non	129 (78,7)	131 (79,9)	242 (78,3)

## ► Critère de jugement principal : Survie sans événement (SSE)

### **Analyse intermédiaire (cut-off du 24 juillet 2015) :**

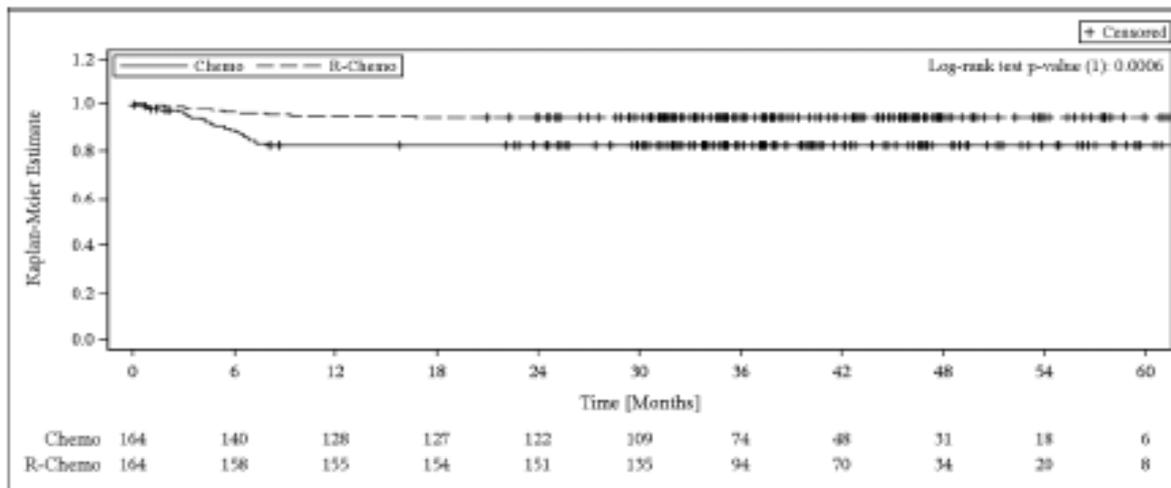
Lors de la première analyse intermédiaire prévue au protocole, 27 événements ont été observés chez 310 patients (37,5% du nombre total d'événements attendus chez 600 patients randomisés) dont 7 événements dans le groupe R-Chimio et 20 événements dans le groupe Chimio et **le Comité indépendant de contrôle des données (IDMC) a considéré que l'ajout de rituximab à la chimiothérapie était cliniquement supérieur à la chimiothérapie seule, en termes de SSE (HR=0,33 ; IC<sub>90%</sub> [0,16 - 0,69], p=0,006) alors que les résultats n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique prédéfini (p=0,00135 ; NS).**

Ces résultats ont entraîné un changement dans la conduite de l'étude. Le Comité indépendant de contrôle des données a recommandé l'arrêt de la randomisation (la randomisation a été stoppée le 20 novembre 2015) et a autorisé les patients du groupe chimiothérapie seule encore traités par cycles d'induction ou de consolidation (16 patients du groupe Chimio) à recevoir l'association rituximab-chimiothérapie durant une période de cross-over. Les analyses intermédiaires suivantes ont été annulées. Un nouveau protocole a été rédigé en décembre 2015 et l'inclusion des patients a repris en mars 2016 uniquement dans le groupe R-Chimio.

### **Analyse principale (cut-off du 31 décembre 2017) :**

Lors d'une analyse considérée comme l'analyse principale, avec un suivi médian de 39,40 mois pour les patients du groupe R-Chimio et de 37,40 mois pour les patients du groupe Chimio, la médiane de SSE n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. A cette date, une analyse non ajustée fondée sur 38 événements recensés (10 événements dans le groupe R-Chimio et 28 événements dans le groupe Chimio correspondant à 52,8% du nombre total d'événements attendus) suggère une significativité en faveur de l'ajout du rituximab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. *Figure ci-après :*

Figure 1 : Résultats de l'analyse non ajustée de la SSE- Courbes de Kaplan Meier (Population ITT)



Il a été suggéré un HR de 0,32 ; IC90% [0,17 - 0,58] selon l'analyse ajustée sur les facteurs de stratification.

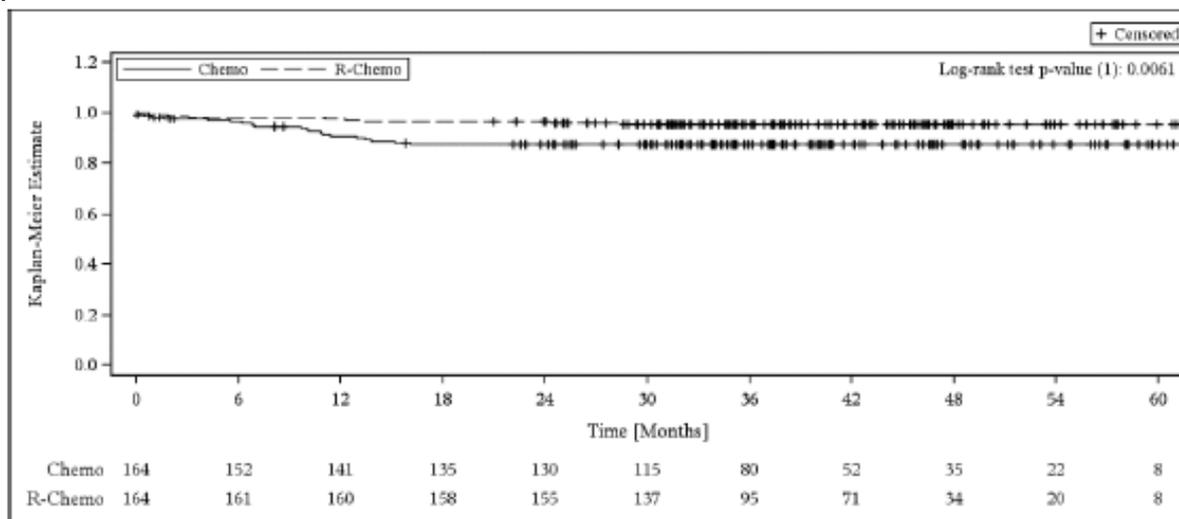
► **Critères de jugement secondaires exploratoires**

Aucune méthode d'ajustement du risque alpha n'a été prévue pour l'analyse des critères secondaires ce qui confère à ces critères un caractère exploratoire.

**Survie globale**

A la date du 31 décembre 2017, 8 décès ont été rapportés dans le groupe R-Chimio et 20 décès dans le groupe Chimio. Le taux de SG suggéré à 3 ans a été de 95,1% dans le groupe R-Chimio versus 87,3% dans le groupe Chimio.

Figure 2 : Résultats de l'analyse non ajustée de la survie globale- Courbes de Kaplan Meier (Population ITT)



**Rémission complète**

A la date du 31 décembre 2017, un taux de 94,0% a été rapporté dans le groupe R-Chimio, et de 93,6% dans le groupe Chimio.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude clinique de phase III (Inter-B-NHL Ritux 2010).

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010

La population de tolérance du rituximab (n=309) correspond à tous les patients ayant reçu une dose de rituximab, randomisés et inclus dans la partie mono-bras de l'étude dans les groupes « Randomisation » (n=162), « Cross-over » (n= 31) ou « Rituximab Bras unique » (n=116).

La presque totalité des patients de cette étude a eu au moins un événement indésirable (EI) : 97,5% dans le groupe R-Chimio et 96,7% dans le groupe Chimio.

Tous les EI aigus les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$ ) étaient principalement les affections hématologiques et du système lymphatique (neutropénies fébriles) 92,6% dans le groupe R-Chimio *versus* 90,8%, dans le groupe Chimio, les affections gastro-intestinales (stomatites et entérites) 80,9% *versus* 76,5%, les infections (septicémie, infection liée au dispositif, infection pulmonaire, infections à entérocolites) 42,4% *versus* 35,3%.

Les données de tolérance issues de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Proportion de patients avec n(%)	Population de tolérance		Population de tolérance du rituximab N=309
	Groupe R-Chimio N = 162	Groupe Chimio N = 153	
<b>Au moins un EI</b>	158 (97,5)	148 (96,7)	300 (97,1)
au moins un EI de grade $\geq 4$	69 (42,6)	57 (37,3)	128 (41,4)
un événement fatal*	5 (3,1)	6 (3,9)	8 (2,6)
un événement fatal toxique**	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,6)
un cancer secondaire	2 (1,2)	0	2 (0,6)

\* Inclus EI de grade 5 ou un cancer secondaire s'il est la principale cause du décès.

\*\* EI fatal dont la principale cause de décès était un syndrome de lyse tumorale, une toxicité liée à la 1ère ligne de traitement, un cancer secondaire ou encore s'il était impossible de déterminer si le décès était causé par un lymphome ou une toxicité.

#### ► Événement indésirables de grades 4-5

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI aigu de grade  $\geq 4$  étaient plus élevée dans le groupe R-Chimio (42,6%) que dans le groupe Chimio (34,6%).

Les EI aigus de grade  $\geq 4$  les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  dans l'un des groupes de traitement) étaient les suivants :

- Infections : 19,1% dans le groupe R-Chimio vs. 12,4% dans le groupe Chimio (et 18,4% dans la population de tolérance du rituximab) dont septicémie 16% vs. 11,8 (et 15,5%) ;
- Anomalies biologiques (ALA, ASAT, plaquettes, neutrophiles, globules blancs) : 14,8% vs. 10,5% (et 11,7%) ;
- Affections gastro-intestinales : 13,0% vs. 7,8 (et 13,9%) ;
- Affections hématologiques et du système lymphatique : 13,6% vs. 6,5% (et 13,3%) dont neutropénie fébrile : 12,3% vs.6,5% (et 10,7%).

Un EI de grade  $\geq 4$  tardif a été rapporté chez 3 (1,9%) patients du groupe R-Chimio, 4 (2,6%) patients du groupe Chimio et 5 (1,6%) patients de la population de tolérance du rituximab.

Chacun de ces EI de grade  $\geq 4$  s'est produit chez 1 seul patient à l'exception de l'EI « néoplasme » qui a été rapporté chez 3 patients (2,0%) du groupe Chimio. Un patient du groupe R-Chimio a développé un cancer secondaire (sarcome histiocytaire d'issue fatale considéré comme non lié aux traitements par l'investigateur).

#### ► Evènements indésirables graves (EIG)

Les EIG étaient plus fréquents dans le groupe R-Chimio par rapport au groupe Chimio (49,5% versus 39,3%)<sup>14</sup>. L'incidence des EIG dans la population de tolérance du rituximab était de 54,7%.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$  dans un groupe) étaient dans le groupe R-chimio versus Chimio respectivement :

- Infections (31,6% vs.18%) dont Septicémie (6,3% vs.1,1%)
- Affections gastro-intestinales (12,6% vs.5,6%)
- Affections hématologiques et du système lymphatique (10,1% vs. 9,5%) dont neutropénie fébrile (9% vs. 8,4%)

Au total, 7 (4%) patients ont eu au moins 1 EIG ayant conduit à l'arrêt du traitement par rituximab. Les motifs d'arrêt rapportés ont été : 1 cas de septicémie et arrêt cardiaque considéré comme possiblement liés au rituximab par l'investigateur, 1 cas d'hypotension de grade 4 considéré comme non lié au traitement par l'investigateur, et 5 autres cas considérés comme liés au traitement par l'investigateur (1 cas de réaction anaphylactique (de grade 3), 1 cas de décès par septicémie, 1 cas de pneumonie interstitielle bilatérale, 1 cas d'évènements d'infections pulmonaire et urinaire et de cystite hémorragique virale, 1 cas de diagnostic de leucoencéphalopathie de grade 1.

#### ► Décès

Au total, 8 décès sont survenus dans le groupe R-Chimio et 17 dans le groupe Chimio. Les causes de décès étaient les suivantes : le lymphome (3 patients dans le groupe R-Chimio *versus* 13 patients dans le groupe Chimio), la toxicité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du lymphome (2 patients dans chaque groupe), la toxicité d'une ligne de traitement consécutive à la 1<sup>ère</sup> ligne (1 patient dans chaque groupe), un cancer secondaire (1 patient dans le groupe R-Chimio), une septicémie (1 patient dans le groupe R-Chimio), une cause inconnue (1 patient dans le groupe Chimio).

#### ► Evénements d'intérêt spécifiques

Parmi les EI d'intérêt spécifique du rituximab identifiés dans la population adulte ont été rapportés plus fréquemment chez les patients du groupe R-Chimio :

- L'infection : 64,8% des patients dans le groupe R-Chimio et 52,3% dans le groupe Chimio
- Une réaction liée à la perfusion : 39,5% dans le groupe R-Chimio versus 35,1% dans la population de tolérance du rituximab).
- Deux cas de cancers secondaires ont été rapportés dans le groupe R-Chimio (un mélanome considéré comme lié au traitement par l'investigateur et un sarcome histiocytaire considéré comme non lié au traitement).
- L'incidence d'une cardiotoxicité<sup>15</sup> était plus élevée dans le groupe R-Chimio (16 patients ,10,0%) que dans le groupe Chimio (4 patients, 2,7%).
- Une diminution des IgG, IgA et IgM était plus fréquente dans le groupe R-Chimio vs. le groupe Chimio respectivement : 10 (14,1%) vs. 1 (2,0%) pour les IgG, 39 (53,4%) vs. 12 (24,5%) pour les IgA et 15 (21,1%) vs. 5 (10,0%) pour les IgM.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

MABTHERA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen définissant les risques liés à l'utilisation du rituximab. La dernière version de ce PGR (version 21.1) qui a reçu une opinion positive du CHMP le 30 janvier 2020 est résumée ci-après :

<sup>14</sup> : Seuls les patients de l'IGR ont été inclus pour l'identification des EIG dans la population de tolérance. Les patients de l'IGR et des COG ont été inclus pour l'identification des EIG dans la population de tolérance du rituximab.

<sup>15</sup> La cardiotoxicité était définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 55%, une fonction systolique ventriculaire gauche (FSVG) < 28% ou une diminution > 20% de la FEVG ou FSVG par rapport à l'inclusion

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections, y compris les infections graves<sup>(a)</sup></li> <li>- Leucoencéphalopathie multifocale progressive<sup>(a)</sup></li> <li>- Réactivation d'hépatite B<sup>(a)</sup></li> <li>- Hypogammaglobulinémie<sup>(c)</sup></li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections malignes<sup>(c)</sup></li> <li>- Impact sur les maladies cardiovasculaires<sup>(c)</sup></li> <li>- Rechutes<sup>(d)</sup></li> <li>- Usage hors AMM de la forme sous-cutanée<sup>(b)</sup></li> <li>- Erreur de la voie d'administration<sup>(b)</sup></li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usage pendant la grossesse et l'allaitement<sup>(a)</sup></li> <li>- Utilisation à long terme<sup>(d)</sup></li> </ul>

(a) Toutes les indications ; (b) LNH/LLC ; (c) PR, GPA et PAM ; (d) GPA/PAM

Aucune mesure additionnelle de minimisation des risques n'a été mise en place concernant l'utilisation de la forme intraveineuse de MABTHERA (rituximab) dans les indications onco-hématologiques. Toutefois, les risques importants potentiels relatifs à l'utilisation hors-AMM ou au risque d'erreur médicamenteuse avec la forme sous-cutanée dans les indications onco-hématologiques sont respectivement encadrés par une brochure à destination des professionnels de santé.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Les données internationales disponibles sont présentées dans le PBRER n°1097681 couvrant la période du 18 novembre 2018 au 17 novembre 2019.

Seules celles concernant l'utilisation de rituximab (hors forme sous-cutanée) dans l'indication LNH de l'adulte sont décrites ci-après.

Pendant la période concernée, les effets indésirables rapportés appartiennent majoritairement aux System Organ Class (SOC) :

- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (13,7%)
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » (12,5%)
- « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (12,3%)
- « Infections » (10,3%)

Les SOC les plus fréquemment concernés par les effets indésirables graves sont :

- « Affections hématologiques et du système lymphatique » (20,2%)
- « Infections » (16,0%)
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (9,5%)

Il est conclu dans le PBRER que les données recueillies sur cette période ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de rituximab, qui reste favorable dans le traitement des LNH.

### 8.3.4 Données issues du RCP

La présentation des effets indésirables sélectionnés ci-dessous est extraite du RCP.

#### « Expérience acquise en pédiatrie dans le/la LDGCB/LB/LA-B/LB-like

##### *Résumé du profil de sécurité*

Une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant la chimiothérapie de type Lymphome Malin B (LMB) seule ou en association avec MABTHERA a été conduite chez des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like.

Au total, 309 patients pédiatriques ont reçu MABTHERA et ont été inclus dans la population évaluée pour la tolérance. Les patients pédiatriques randomisés dans le bras chimiothérapie de type LMB avec MABTHERA ou inclus dans la partie mono-bras de l'étude ont reçu MABTHERA à une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle et ils ont reçu un total de six perfusions IV de MABTHERA (deux

perfusions au cours de chacune des deux cures d'induction et une perfusion au cours de chacune des deux cures de consolidation du schéma de chimiothérapie de type LMB).

Le profil de tolérance de MABTHERA chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé un(e) LDGCB CD20 positif/LB/LA-B/LB-like a été généralement cohérent en termes de type, nature et sévérité avec le profil de tolérance connu chez les patients adultes atteints d'un LNH ou d'une LLC. L'association de MABTHERA à la chimiothérapie a présenté un risque plus élevé de survenue de certains événements, dont des infections (y compris des septicémies), comparée à la chimiothérapie seule. »

## 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de MABTHERA (rituximab) dans sa nouvelle indication pédiatrique dans les lymphomes non hodgkiniens en association à une chimiothérapie repose sur les résultats de l'étude de phase III, Inter-B-NHL ritux 2010.

Cette étude randomisée, ouverte a comparé l'association du rituximab à la chimiothérapie à cette même chimiothérapie seule chez 328 enfants (population d'analyse de l'efficacité). Les patients étaient âgés de  $\geq 6$  mois à moins de 18 ans, n'avaient pas été précédemment traités, avaient des tumeurs malignes à cellules B de type lymphome de Burkitt, leucémie aiguë à cellules B (LA-B = leucémie de Burkitt = LAL3), lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou LNH à cellules B matures agressif non classable, et avaient un stade avancé. Le stade avancé était défini par un stade III avec un taux élevé de Lactate déshydrogénase (LDH), un stade IV ou une LA-B. Les patients ont reçu une chimiothérapie définie en fonction du degré de sévérité de la maladie (groupe thérapeutique B, C1 et C3).

Sur le plan méthodologique, **le seuil choisi pour le risque alpha global concernant le test de supériorité de l'étude a été de 0,1** en situation bilatérale, ce qui est particulièrement élevé.

Au total, 362 patients ont été randomisés dans l'étude et une stratification a été réalisée selon le pays, le type histologique (grande cellule (LDGCB), non grande cellule (Burkitt, Burkitt atypique, LA-B ou L3-AL) et le groupe thérapeutique au moment de la randomisation (B, C1, C3) :

-n= 181 patients ont reçu du rituximab à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> en 6 injections associé à une polychimiothérapie (B, C1 ou C3)

-n= 181 patients ont reçu la même polychimiothérapie chimiothérapie (B, C1 ou C3) seule.

Au final, la population d'analyse en ITT a inclus 328 patients (patients inclus durant la phase de randomisation en excluant les patients du cross over) :

-n= 164 patients dans le groupe R-Chimio (rituximab associé à la chimiothérapie)

-n= 164 patients dans le groupe Chimio (chimiothérapie seule).

L'objectif principal de cette étude était de démontrer que l'addition de 6 injections de rituximab à la chimiothérapie standard du LNH améliore la survie sans événement (SSE) en comparaison à une même chimiothérapie seule.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans événements (SSE).

A la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole, effectuée en août 2015, 27 événements ont été observés (37,5% du nombre total d'événements attendus) chez 310 patients.

**La différence en termes de survie sans événement SSE (HR=0,33 IC<sub>90%</sub> [0,16 - 0,69], NS) n'était pas statistiquement significative.**

Alors même que les résultats de cette analyse intermédiaire ne permettaient pas de conclure à une différence significative, le Comité indépendant de contrôle des données a conclu à une efficacité de l'association de MABTHERA à la chimiothérapie et a recommandé l'arrêt de la randomisation et l'annulation des analyses intermédiaires suivantes. L'inclusion des patients a repris ultérieurement, en mars 2016, uniquement dans le groupe R-Chimio pour poursuivre l'évaluation des objectifs secondaires (tolérance).

Lors d'une analyse considérée comme l'analyse principale, après l'observation de 38 événements (52,8% du nombre total d'événements attendus) et une durée médiane de suivi de 39,40 mois pour

les patients du groupe R-Chimio et de 37,40 mois pour les patients du groupe Chimio, les médianes de SSE n'ont pas été atteintes dans les deux groupes.

Les résultats de l'analyse non ajustée suggèrent une significativité en faveur du groupe expérimental et l'analyse ajustée sur les facteurs de stratification a suggéré en termes de SSE un HR de 0,32 IC<sub>90%</sub> [0,17 ; 0,58].

Dans la mesure où cette étude a été réalisée avec un seuil pour le risque alpha global de 10% loin des standards acceptables pour tirer des conclusions sur le critère de jugement principal, les critères secondaires comme la survie globale sont de fait de nature exploratoire et ne permettent de tirer aucune conclusion sur l'effet du traitement dans cette situation clinique.

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible dans cette étude.

## ► Tolérance

Concernant la tolérance, la fréquence des événements indésirables (EI) a été comparable dans le groupe R-Chimio par rapport au groupe Chimio (97,5% versus 96,7%). Au total, 8 décès sont survenus dans le groupe R-Chimio et 17 dans le groupe Chimio.

En revanche le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI de grades  $\geq 4$  a été plus élevée dans le groupe R-Chimio que dans le groupe Chimio (42,6% versus 37,3%), les EIG ont été plus fréquents dans le groupe R-Chimio par rapport au groupe Chimio (49,5% versus 39,3%). Deux cas de cancers secondaires ont été rapportés dans le groupe R-Chimio (un mélanome considéré comme lié au traitement par l'investigateur et un sarcome histiocytaire considéré comme non lié au traitement. A noter également une baisse des IgG, IgA et IgM chez les patients du groupe R-Chimio par rapport au groupe Chimio : 10 (14,1%) vs. 1 (2,0%) pour les IgG, 39 (53,4%) vs. 12 (24,5%) pour les IgA et 15 (21,1%) vs. 5 (10,0%) pour les IgM et une cardiotoxicité plus fréquente dans le groupe R-Chimio (16 patients, 10,0%) que dans le groupe Chimio (4 patients, 2,7%).

## ► Discussion

La portée des résultats est à analyser au regard des éléments de discussion et réserves suivants :

- le caractère ouvert de l'étude est discutable, une méthodologie en double-aveugle était réalisable. Il peut introduire un biais de mesure compte tenu du choix du critère de jugement principal (SSE).
- l'étude n'a inclus que les patients de stade III avec un taux élevé de Lactate déshydrogénase, LDH > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), associé à un risque plus élevé de rechute.
- la comparabilité des groupes n'est pas assurée dans la mesure où les patients randomisés après la première analyse intermédiaire (n=33) ont été autorisés à recevoir du rituximab dans le groupe chimiothérapie et ont été exclus de l'analyse considérée « en ITT ».
- le seuil choisi pour le risque alpha global a été de 10% en situation bilatérale, au-delà du seuil standard de 5% pour les essais de phase III de supériorité. En conséquence, il est difficile de tirer des conclusions formelles de cette étude.
- les nombreuses censures observées précocement dans les deux groupes de traitement malgré un suivi minimal prévu de 6 mois.
- le comité indépendant de contrôle des données (IDMC) a interrompu prématurément l'étude et a apporté des modifications à l'étude sur la base de résultats intermédiaires (1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire) jugés cliniquement pertinents mais n'ayant pas atteint la significativité statistique, ce qui est discutable et compromet l'interprétation des résultats de cette étude.
- compte tenu de la méthodologie choisie, l'effet sur la survie globale n'est à ce jour pas démontré.
- les événements indésirables graves (34,6% dans le groupe R-Chimio versus 28,7% dans le groupe Chimio), les événements indésirables de grades 4-5 et en particulier les neutropénies et les infections (46,2% versus 37,3%) et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement (22,8% versus 13,4%) ont été plus fréquents dans le groupe chimiothérapie + rituximab que dans le groupe chimiothérapie seule.
- aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée dans cette étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées disponibles, il est difficile d'apprécier l'impact du rituximab en association à la chimiothérapie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients pédiatriques traités pour un lymphome non-hodgkinien à cellules B matures.

Toutefois, prenant en compte :

- l'expérience de l'utilisation de ce médicament chez l'adulte datant aujourd'hui de deux décennies ainsi que,
- sa place dans la stratégie thérapeutique en association à la chimiothérapie déjà établie chez l'enfant et l'adulte,

la Commission de la Transparence considère que le rituximab (en association à la chimiothérapie) contribue déjà à la couverture du besoin et qu'il est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin identifié.

## 08.5 Programme d'études

### Dans l'indication revendiquée

Aucune étude dans l'indication des lymphomes non hodgkiniens pédiatriques n'est en cours.

### Dans d'autres indications

Etudes en cours avec le rituximab dans les vascularites et en particulier les GPA/PAM :

Description	Date
RITAZAREM - Etude de Phase III, randomisée, en ouvert, ayant pour objectif de comparer le rituximab avec l'azathioprine comme traitement d'entretien des vascularites avec ANCA	Septembre 2020
RIVAS - Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Registre pour recueillir des données sur les événements indésirables graves sur 5 ans afin de déterminer la sécurité du rituximab à long terme pour le traitement de GPA/PAM	Rapports annuels de sécurité (PBRER) et rapport final : 31 décembre 2021

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement standard de 1<sup>ère</sup> ligne du LNH pédiatrique à cellules B matures à un stade avancé, non précédemment traité, est constitué par l'association de plusieurs chimiothérapies.

Le pronostic des enfants et adolescents ayant un LNH a été significativement amélioré depuis les dernières décennies grâce à l'utilisation de cures courtes et intensives de chimiothérapies systémiques et intrathécales.

En France, le taux de survie brute à 5 ans est estimé chez les enfants de moins de 15 ans à 88,3% (IC95% : 85,1-90,8) dans le cas des LNH (à l'exception du lymphome de Burkitt) et à 92,6% (IC95% : 89,7-94,7) dans le cas du lymphome de Burkitt selon l'Observatoire Régional de Santé.

Cependant, des facteurs pronostiques comme l'envahissement du système nerveux central (SNC) et de la moelle osseuse, ainsi que l'augmentation du taux de LDH, permettent d'identifier une catégorie d'enfants de pronostic moins favorable (survie de 70 à 80%). En cas de rechute précoce, les traitements de rattrapage sont moins efficaces avec une survie de l'ordre de 30%.

Il n'existe pas de consensus récent<sup>16</sup> en France sur la prise en charge du LNH à cellules B matures en pédiatrie. Le traitement fait appel à des chimiothérapies incluant notamment les corticoïdes, anthracyclines, cyclophosphamide, vinca-alkaloïdes, étoposide, cytarabine, méthotrexate

<sup>16</sup> Référentiel Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes. Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) de l'enfant et de l'adolescent [en ligne]. Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes ; 2014. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2016/06/LMNH-trame-RESC.pdf>

administrés en combinaisons, par blocs successifs, et en respectant un principe de « dose-intensité ».

Dans les dernières recommandations américaines du NCCN mises à jour en 2020<sup>17</sup>, la prise en charge thérapeutique des patients pédiatriques atteints d'un lymphome agressif à cellules B matures est constituée de plusieurs phases de cycles de polychimiothérapie (préphase, induction et consolidation) et associe le rituximab à cette polychimiothérapie séquentielle (R-COPADM, R-CYM, R-CYVE)<sup>18</sup>.

#### **Place de MABTHERA (rituximab) dans la stratégie thérapeutique :**

**MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention en association à la chimiothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).**

## **010** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **010.1** Service Médical Rendu

#### **10.1.1** Lymphomes non hodgkiniens

► Le lymphome non-hodgkinien pédiatrique à cellules B matures, à un stade avancé, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Son rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques représentées par les protocoles de polychimiothérapie.

► MABTHERA (rituximab) en association à la chimiothérapie est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités ayant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie tout particulièrement chez les enfants et adolescents, à un stade avancé, engageant le pronostic vital à court terme,
- de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par MABTHERA (rituximab) au besoin médical identifié malgré les limites des données d'efficacité et de tolérance disponibles mais prenant en compte l'expérience de son utilisation chez l'adulte datant aujourd'hui de deux décennies ainsi que sa place déjà établie chez l'enfant,
- de l'impact de l'administration de MABTHERA (rituximab) en perfusion IV associé à la chimiothérapie non évalué sur l'organisation des soins;

<sup>17</sup> NCCN Guidelines Version 1.2020. Pediatric aggressive mature B-cell lymphomas

<sup>18</sup> COPADM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicine, Méthotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Méthotrexate ; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VPeside (VP16 ou étoposide) et R = rituximab

- de l'absence de données de qualité de vie collectées ;  
MABTHERA (rituximab) en association à la chimiothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MABTHERA (rituximab) en association à la chimiothérapie est **important** dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de l'apport majeur chez l'adulte du rituximab notamment dans le lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif, en association à une chimiothérapie
- de la place établie depuis près de deux décennies de l'association rituximab chimiothérapie dans les lymphomes non hodgkiniens à la fois chez l'adulte et l'enfant ;
- d'un profil de tolérance de MABTHERA (rituximab) connu et comparable à celui chez l'adulte ;
- des résultats de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010 qui suggèrent en terme de survie sans événement, lors de l'analyse intermédiaire un  $HR=0,33$  (IC90% [0,16-0,69]) ;  $p=NS$  du groupe rituximab en association à la chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule et un  $HR=0,32$  (IC90% [0,17-0,58]) à l'analyse dite « principale », avec un seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale;

malgré :

- de nombreuses limites méthodologiques limitant l'interprétabilité des résultats de l'étude académique multicentrique (Inter-B-NHL Ritux 2010) dont le choix du seuil du risque alpha de 10% en situation bilatérale et l'interruption prématurée de la randomisation (lors de la 1ère analyse intermédiaire) compromettant ainsi l'interprétation des résultats de cette étude ;
- une toxicité accrue dans le groupe MABTHERA en association à la chimiothérapie notamment infectieuse ;

la Commission de Transparence considère que MABTHERA (rituximab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule chez les enfants et adolescents (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités ayant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

## 010.3 Population cible

La population cible de MABTHERA (rituximab) correspond aux patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) ayant un LNH à cellules matures B à un stade avancé (LDGCB, lymphome de Burkitt, LA-B ou un LB-like), naïfs de traitements.

Selon les données d'incidence et de mortalité par hémopathies malignes disponibles, publiées dans le rapport de l'INCA en 2019<sup>19</sup> :

- dans la tranche d'âge < 15 ans, le nombre de nouveaux cas de lymphome de Burkitt était estimé à 57 cas en 2018 et celui de lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) à 23 cas, soit un total de 80 patients ;
- dans la tranche d'âge ≥ 15 ans, le nombre de nouveaux cas de lymphome de Burkitt était estimé à 10 cas en 2018 et celui de lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) à 34 cas, soit un total de 44 patients.

**Au vu de ces données épidémiologiques, la population cible incidente de MABTHERA (rituximab) dans l'indication des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like) est estimée à environ 124 patients par an.**

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission considère que le rituximab doit être accessible pour les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).**

---

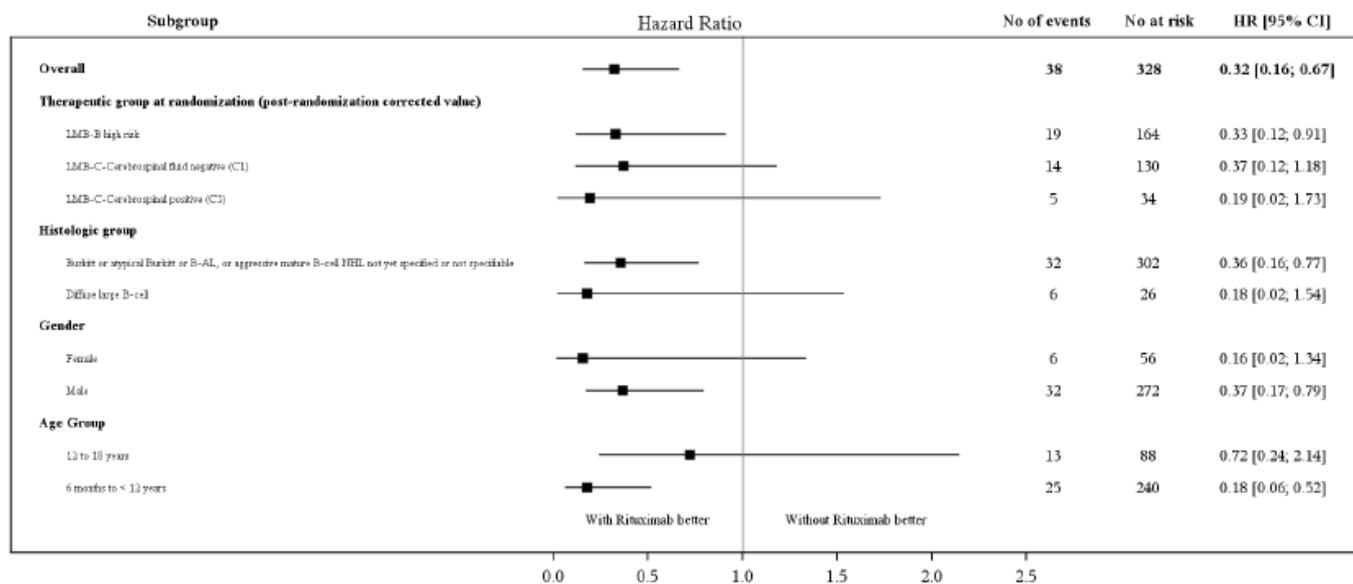
<sup>19</sup> Institut National du Cancer (INCa). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Boulogne-Billancourt : INCa ; 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 3 juillet 2020 Date d'examen : 2 décembre 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 6 janvier 2021
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 2 flacons en verre (CIP : 34009 560 600 3 0)  <u>MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 560 602 6 9)
<b>Demandeur</b>	ROCHE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	02/06/1998 (procédure centralisée) Extension d'indication : 03/03/2020 PGR (cf. section 8.3.2)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier
<b>Code ATC</b>	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 Rituximab

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► Analyses en sous-groupes du critère de jugement principal (dans la population ITT)

Figure : Analyse en sous-groupes pour la SSE (Population ITT)



Source : CSR de l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010.