



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion

B/2 (CIP 560 600-3)

MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 (CIP 560 602-6)

ROCHE

rituximab

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Code ATC : L01XC02 (anticorps monoclonaux)

Date de l'AMM (européenne centralisée) et de ses rectificatifs : 2 juin 1998 – 21 mars 2002 – 2 août 2004 - 6 juillet 2006 – 18/01/2008 - 21/08/2009

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication «leucémie lymphoïde chronique en rechute et réfractaire en association à une chimiothérapie ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rituximab

1.2. Indications

« Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

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.

MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MabThera.

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

Leucémie lymphoïde chronique

MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, 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.

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

1.3. Posologie

« Leucémie lymphoïde chronique

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $> 25 \times 10^9/l$, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de MabThera, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

La posologie recommandée de MabThera en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m^2 de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m^2 de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de MabThera. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC02	rituximab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas de médicament strictement comparable à MABTHERA, possédant la même indication en association à une chimiothérapie, pour le traitement des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaires.

Chez les patients présentant une LLC réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab, l'ofatumumab (ARZERRA), appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique, possède une indication en monothérapie.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- FLUDARA (fludarabine)
- ENDOXAN (cyclophosphamide) ;
- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- LEVACT (bendamustine) chez les patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- MABCAMPATH (alemtuzumab) uniquement chez les patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée ;
- Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)...

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'apport thérapeutique de MABTHERA dans la LLC réfractaire ou en rechute est fondée principalement sur une étude pivot (BO17072) ainsi que sur deux études non comparatives issues de la littérature. D'autres études de phase II non comparatives citées dans le dossier ont porté sur l'évaluation de l'efficacité de MABTHERA en seconde ligne de traitement et plus, cependant, en raison du profil des patients inclus (patients non prétraités par MABTHERA en première ligne) non conforme aux recommandations actuelles de prise en charge de la LLC ou d'un effectif réduit, elles ne seront pas détaillées dans ce document.

3.1. Efficacité

Etude (BO17102)¹ de phase III randomisée ouverte ayant comparé MABTHERA (rituximab) associé à un protocole de chimiothérapie FC (fludarabine plus cyclophosphamide) versus protocole FC seul chez 552 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B CD20 positives précédemment traités, en rechute ou réfractaires.

Les traitements étudiés :

- protocole FC (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 250 mg/m², jours 1 à 3) toutes les 4 semaines, pour un total de 6 cycles.
- MABTHERA en association à une chimiothérapie FC (R-FC) a été administré à la posologie de 375 mg/m² pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m² le premier jour des cycles suivants pour un total de 6 cycles.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression définie comme le temps entre la randomisation et la première progression documentée de la maladie, une rechute ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant en premier.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- la survie sans événement, définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie, ou la rechute, ou la prise d'un nouveau traitement pour la LLC, ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- le pourcentage de réponse globale : un patient était défini comme répondeur s'il présentait une réponse complète, ou une réponse partielle nodulaire ou une réponse partielle confirmée (selon les critères NCI-WG CLL 1996). Les patients sans réponse documentée (quelle qu'en soit la raison) étaient considérés comme non-répondeurs ;
- la durée de la réponse, définie comme le temps entre la première réponse confirmée et documentée (réponse complète, réponse nodulaire partielle, réponse partielle) et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- la survie sans événement définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première progression documentée de la maladie, ou la date de rechute après réponse, ou de la prise d'un nouveau traitement pour la LLC, ou du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événement ont été censurés à la date de la dernière évaluation tumorale ;

¹ Robak et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology 2010; 28 (10): 1756-1765.

- la survie sans maladie définie comme la durée entre la date de première réponse complète documentée et la date de progression de la maladie documentée, de la rechute ou du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événement ont été censurés à la date de la dernière évaluation tumorale ;
- la réponse moléculaire définie comme l'absence de réarrangement des gènes IgVH, évaluée dans le sang et la moelle osseuse après traitement chez les patients en réponse complète ;
- le délai de recours à une alternative thérapeutique défini comme le temps entre la randomisation et la prise d'un nouveau traitement pour la LLC ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- la qualité de vie : évaluée avec l'échelle FACT-G version 4 (Functional Assessment of Cancer Therapy – General).
- la tolérance

Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les patients inclus devaient être âgés de 18 ans ou plus, être atteints d'une LLC à cellules B CD20 positives selon les critères NCI-Working group de stade Binet A, B ou C, avoir un indice de performance ECOG PS de 0 ou 1 et une clairance de la créatine ≥ 60 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).

Les patients devaient avoir été précédemment traités par un des traitements suivants :

- chlorambucil en monothérapie +/- prednisolone / prednisone ;
- fludarabine ou autre analogue nucléosidique en monothérapie ;
- polychimiothérapie avec agent alkylant (CHOP, CVP).

Les patients devaient être sensibles à la fludarabine (rechute) mais pouvaient être sensibles aux agents alkylants (rechute) ou réfractaires aux agents alkylants.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- traitement antérieur par l'association fludarabine + cyclophosphamide (concomitante ou séquentielle) ;
- LLC réfractaire à la fludarabine (ou à un autre analogue nucléosidique) ;
- traitement antérieur par interféron, du rituximab ou un autre anticorps monoclonal ;
- patients ayant subi ou candidats à une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches autologues ou allogéniques ;
- une cytopénie auto-immune liée à la fludarabine ou à un analogue.

Résultats :

Au total, 552 patients ont été randomisés (276 patients dans chaque groupe) et constituent la population en Intention de Traiter (ITT). Dans cette population, 6 patients (2 patients dans le bras R-FC et 4 dans le bras FC) n'ont pas reçu de traitement².

Tableau 1 : Principaux caractéristiques des patients à l'inclusion

	R-FC N = 276	FC N = 276
Sexe (Homme / Femme, %)	68 / 32	66 / 34
Age médian en années (extrêmes)	63 (35-83)	62 (35-81)
Tranches d'âge		
< 65 ans	56%	59%
≥ 65 ans ≤ 70 ans	27%	25%
> 70 ans	17%	17%
Stade de Binet au diagnostic		
A	48%	50%
B	33%	29%
C	9%	6%
Inconnu	11%	14%
Temps médian depuis le premier diagnostic (années)	3,8	3,7
Temps médian depuis la dernière progression (mois)	1,6	1,6
Stade de Binet à l'entrée de l'étude		
A	9%	11%
B	60%	58%
C	31%	31%
Symptômes B	26%	31%
Indice de performance ECOG		
0	61%	59%
1	39%	41%
Masse tumorale	8%	8%
Lésions extra-ganglionnaires	7%	7%
Hépatomégalie	n = 275 24%	n = 274 30%
Splénomégalie	n = 274 70%	n = 275 64%
Chimiothérapie antérieure		
Réfractaires aux agents alkylants	27%	26%
Sensibles aux agents alkylants	55%	56%
Fludarabine	16%	17%
Séquentiel	2%	1%

La majorité des patients était des hommes (67%), l'âge médian était de 63 ans, et 40% des patients avaient un score ECOG égal à 1.

La population de l'étude à l'inclusion était composée de 10% de patients avec un stade Binet A, de 59% de patients avec un stade Binet B et de 31% de patients avec un stade Binet C. Les patients ayant des symptômes B³ étaient plus nombreux dans le groupe FC (31%) que dans le groupe R-FC (26%).

² FC : 3 patients ont refusé le traitement et 1 patient ne répondait pas à un critère d'inclusion

R-FC : 1 patient a été malade (anémie hémolytique auto-immune) avant de recevoir le traitement et le second patient présentait une violation des critères

³ Les symptômes B correspondent aux manifestations cliniques suivantes :

Les données d'efficacité présentées résultent d'une analyse finale prévue au protocole après un suivi médian de 25,3 mois. Une seconde analyse a été effectuée après 18,1 mois de suivi additionnel, soit un suivi médian total de 43,4 mois.

Tableau 2 : principaux résultats d'efficacité

Critère	R-FC n = 276	FC n = 276	Gain absolu (mois)	P (test Log- Rank) non stratifié	Hazard Ratio non stratifié [IC 95%] p (Wald test)
Survie sans progression Médiane (mois) [IC 95%]	30,6 [26,0 ; 38,2]	20,6 [18,1 ; 24]	+10	p = 0,0002	0,65 [0,51 ; 0,82] p = 0,0002
Survie sans progression actualisée* Médiane (mois) [IC 95%]	31,5 [26,5 ; 39,0]	22,4 [18,2 ; 26,2]	+9,1	p < 0,0001	0,65 [0,53 ; 0,80] p < 0,0001
Survie globale Médiane (mois) [IC 95%]	na [51,0 ; -]	51,9 [46,3 ; -]	-	p = 0,2874	0,83 [0,59 ; 1,17] p = 0,2871
Survie globale actualisée Médiane (mois) [IC 95%]	75,2 [66,2 ; 83,2]	64,3 [59,6 ; -]	-	p=0,4131	0,89 [0,68 ; 1,17] p= 0,4124

L'estimation de la durée médiane de survie sans progression (critère principal)⁴ a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC vs 20,6 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 10 mois (HR = 0,65 [IC 95% : 0,51 ; 0,82] ; p < 0,0002).

L'analyse à 43,4 mois a montré un bénéfice sur le critère principal de 9,1 mois en valeur absolue (31,5 mois dans le groupe R-FC versus 22,4 mois dans le groupe FC).

Résultats sur les critères secondaires :

➤ survie globale

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale était atteinte dans le groupe FC (51,9 mois) mais pas dans le groupe R-FC (HR = 0,83 ; IC 95% : [0,59 ; 1,17] ; p = 0,2871, test de Wald).

L'analyse avec un recul de 43,4 mois n'a pas montré de différence entre les deux groupes sur la survie globale (75,2 mois dans le groupe R-FC versus 64,3 mois dans le groupe FC ; HR = 0,89 [0,68 ; 1,17], p= 0,4124).

➤ survie sans événement

Le temps médian de survie sans événement a été de 28,7 mois dans le groupe R-FC contre 19,3 mois dans le bras FC, soit un gain absolu de 9,4 mois en faveur du traitement R-FC (HR = 0,64 [IC 95% : 0,51 ; 0,81] ; p = 0,0002). Le résultat du suivi actualisé a montré un gain similaire (9,6 mois).

-
- Amaigrissement 10 % en moins de 6 mois (non intentionnel)
 - Asthénie invalidante empêchant de travailler ou d'exercer les activités habituelles de la vie quotidienne
 - Fièvre > 38 °C pendant plus de 2 semaines sans infection
 - Sueurs nocturnes pendant plus de 1 mois sans infection

⁴ Le résultat disponible provient d'une estimation à partir de la courbe Kaplan-Meier et non pas d'une observation

➤ pourcentage de réponse

Le pourcentage de réponse globale a été supérieur dans le groupe R-FC à celui du groupe FC : 69,9% versus 58%, $p = 0,0034$).

Les données étaient manquantes ou non évaluées par les investigateurs pour 10,5% des patients dans le groupe R-FC et pour 14,5% des patients dans le groupe FC.

Le résultat du suivi actualisé sur le pourcentage de réponse globale a montré un gain similaire (70,3% versus 58,0%).

L'évaluation de la réponse moléculaire⁵ n'a concerné qu'une faible proportion de patients ayant présenté une réponse complète soit 67 patients dans le groupe R-FC et 36 patients dans le groupe FC. Elle ne permet pas de tirer de conclusion sur la maladie résiduelle.

➤ durée de la réponse

La durée médiane de la réponse a été de 39,6 mois dans le groupe R-FC versus 27,6 mois dans le groupe FC, $p = 0,0252$. Le suivi actualisé a montré un résultat similaire (42,9 mois versus 28,0 mois).

➤ survie sans maladie

La médiane de survie sans maladie n'a pas différé entre les deux groupes (39,6 mois dans le groupe R-FC versus 42,2 mois dans le groupe FC, $p = 0,8842$).

➤ qualité de vie

Les données suggèrent une absence de différence entre les deux groupes. S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de tirer de conclusion fiable.

➤ délai de recours à une alternative thérapeutique

Au moment de l'analyse finale, 32% des patients du groupe R-FC et 40% des patients du groupe FC avaient débuté un nouveau traitement pour leur LLC ou étaient décédés.

Le délai médian de recours à une nouvelle alternative thérapeutique a été de 34,2 mois dans le groupe FC et non atteint dans le groupe R-FC ($p = 0,0024$).

On note que l'âge moyen des patients de l'étude était de 61,7 ans, avec 26% entre 65 et 70 ans, et seulement 17% au-dessus de 70 ans. En France, pour l'année 2000, l'âge moyen des sujets atteints de LLC était de 69 ans et 37% des nouveaux cas concernaient des sujets de plus de 75 ans⁶.

Autres données issues de la littérature :

a/ Etude rétrospective évaluant l'efficacité de la bendamustine en association ou non au rituximab (R-B)⁷ :

Cette étude avait pour objectif d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la tolérance de la bendamustine seule (B) ou de l'association bendamustine et rituximab (R-B) chez des patients atteints de LLC en rechute. Au total 109 patients ont été inclus. Les patients avaient reçu avant l'inclusion en médiane 3 lignes de traitement (1-8). Environ un tiers des patients avaient reçu un traitement par fludarabine en association avec un agent alkylant et/ou rituximab. Chez les patients ayant reçu l'association R-B, il a été rapporté 32,5% de réponses complètes et 33,7% de réponses partielles. Chez les patients ayant reçu B seul, 13,6% de réponses complètes et 68,2% de réponses partielles ont été observées.

⁵ La rémission moléculaire correspond à une absence de signes de maladie résiduelle. Elle peut être mesurée notamment par cytométrie de flux.

⁶ Troussard et coll. Incidence et survie des hémopathies malignes : données générales et situation chez les plus de 75 ans, France, 1989-1997. Bulletin épidémiologique hebdomadaire BEH thématique 9-10, 13 mars 2007, 76-79

⁷ Iannitto E et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. British Journal of Haematology, 2011, 153; 351-357

b/ Etude⁸ non comparative évaluant l'efficacité de la fludarabine associée au cyclophosphamide et au rituximab :

Cette étude de phase II réalisée entre décembre 1999 et avril 2008 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association FCR chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Au total 284 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 60 ans et le nombre médian de lignes de traitement précédemment reçu était de 2 (1-10). Environ 46 % des patients présentaient un stade avancé de la maladie et un tiers des patients (34,4%) avaient précédemment été traités par rituximab. Le taux de réponse globale a été de 74% (210 patients) dont 30% (86 patients) de réponses complètes, 14% (41 patients) de réponses partielles nodulaires et 30% (84 patients) de réponses partielles. Les patients ayant été précédemment traités par rituximab ont eu un taux de réponse de 71%.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude pivot, les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (26% dans le groupe R-FC et 25% dans le groupe FC).

Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été les hématologiques (17% dans le groupe R-FC et 19% dans le groupe FC), comme la neutropénie (5% dans le groupe R-FC et 7% dans le groupe FC), la thrombopénie (4% dans chaque groupe) ; et les infections (3% dans chaque groupe).

Sur les 149 événements indésirables qui ont conduit à un arrêt de traitement (73 dans le groupe R-FC et 76 dans le groupe FC), 126 étaient de grades 3-4 (62 dans le groupe R-FC et 64 dans le groupe FC).

Les patients du groupe R-FC ont présenté une incidence légèrement plus élevée d'événements indésirables de grade 3 ou 4 (80% versus 74%), graves (50% versus 48%) et fatals (13% versus 10%) que ceux du groupe FC.

3.3. Conclusion

En seconde ligne de traitement de la LLC, MABTHERA (rituximab) associé à fludarabine/cyclophosphamide (protocole FC) a été comparé au protocole FC seul dans une étude, randomisée, ouverte ayant inclus 552 patients (276 patients dans chaque groupe).

Un traitement antérieur par un anticorps monoclonal tel que le rituximab était un critère de non inclusion.

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était inférieure à celle des patients atteints de LLC en France (61,7 ans versus 69 ans).

Après un suivi médian de 25,3 mois (analyse principale) l'estimation de la durée médiane de survie sans progression (critère principal)⁴ a été de 30,6 mois dans le groupe R-FC vs 20,6 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 10 mois (HR = 0,65 [IC 95% : 0,51 ; 0,82] ; $p < 0,0001$).

L'analyse à 43,4 mois (après un suivi supplémentaire de 18 mois) a montré un bénéfice sur le critère principal de 9,1 mois en valeur absolue (31,5 mois dans le groupe R-FC versus 22,4 mois dans le groupe FC).

Le pourcentage de réponse globale a été supérieur dans le groupe R-FC à celui du groupe FC : 69,9% versus 58%, $p = 0,0034$).

L'évaluation de la réponse moléculaire n'a concerné qu'une faible proportion de patients ayant présenté une réponse complète soit 67 patients dans le groupe R-FC et 36 patients dans le groupe FC. Elle ne permet pas de tirer de conclusion sur la maladie résiduelle.

⁸ Badoux XC et al. Fludarabine, cyclophosphamide is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011; 117(11): 3016-3024

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale était atteinte dans le groupe FC (51,9 mois) et non atteinte dans le groupe R-FC (HR = 0,83 ; IC 95% : [0,59 ; 1,17] ; p = 0,2871, test de Wald).

L'analyse avec un recul de 43,4 mois n'a pas montré de différence entre les deux groupes sur la survie globale (75,2 mois dans le groupe R-FC versus 64,3 mois dans le groupe FC ; HR = 0,89 [0,68 ; 1,17], p= 0,4124).

Les données des études de phase II issues de la littérature ont montré qu'un retraitement par MABTHERA aboutissait à un taux de réponse global du même ordre que celui observé en première ligne, soit 66 à 71% selon les études.

Dans l'étude pivot, les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (environ 25% dans les deux groupes), liés principalement à des effets hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et d'infections.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet) engage le pronostic vital ;
Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important ;

Intérêt de santé publique attendu :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau des LLC aux stades B ou C de Binet, en deuxième ligne de traitement, est faible.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des LLC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des données disponibles, l'impact de MABTHERA sur la morbidité des patients traités est modéré. L'impact de MABTHERA sur la mortalité n'est pas clairement démontré et MABTHERA n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients traités. En l'absence de données, aucun impact sur l'organisation des soins n'est attendu pour Mabthera dans cette indication.

Aussi, MABTHERA apporte une réponse complémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

Au total, l'intérêt de santé publique de MABTHERA est faible en deuxième ligne de traitement des LLC.

Il s'agit d'un traitement de seconde intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations de l'ESMO de septembre 2011⁹ distinguent deux types de stratégies thérapeutiques dans le traitement de seconde ligne de la leucémie lymphoïde chronique :

- Si la rechute ou la progression intervient au moins 12 à 24 mois après une monothérapie et au moins 24 à 36 mois après une chimio-immunothérapie, la première ligne de traitement peut être répétée. L'association R-FC est recommandée en première ligne de traitement chez les patients en bon état général ;
- Si la rechute intervient dans un délai inférieur à 12 mois après une monothérapie ou dans un délai inférieur à 24 mois après une chimio-immunothérapie, ou s'il n'y a pas eu de réponse à une monothérapie de première ligne, le protocole thérapeutique est changé pour l'une des options suivantes :
 - traitement contenant de l'alemtuzumab suivi par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients en bon état général ;

⁹ Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia; ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22 Suppl 6iv50-iv54

- R-FC pour les patients en rechute ou réfractaire à une première ligne comportant un agent alkylant ;
- traitement à base d'alemtuzumab ou de bendamustine chez les patients en mauvais état général sans délétion 17p
- traitement incluant alemtuzumab chez les patients avec délétion 17p.

Selon ces recommandations, la réutilisation du rituximab en seconde ligne paraît comme une option en cas de rechute survenue au-delà de 2 ans (hors délétion 17p).

4.4. Population cible

La population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en deuxième ligne de traitement.

La projection InVS de l'incidence de la LLC estime le nombre de cas en 2011 à 3 798 nouveaux cas de LLC¹⁰.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas¹¹ soit 1 700 patients par an.

Parmi ces patients, environ trois quarts (78%)¹² évolueront vers une LLC en rechute ou seront réfractaires au traitement.

Sur ces bases, le nombre de patients en seconde ligne est estimé à 1 280 patients par an.

En accord avec les recommandations actuelles de prise en charge de la LLC, la part des patients avec délétion 17p (10% des cas) doit être déduite de cette quantification.

La population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication est estimée à 1 150 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

¹⁰ Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Leucémie Lymphoïde Chronique. InVS. Rapport technique. Juillet 2011

¹¹ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981; 48:198-206.

¹² Donnée issue d'une étude de marché réalisée par la firme en 2011 et non publiée