



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

27 janvier 2010

**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.

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

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « en traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) 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. Originalité

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique murin/humain obtenu par génie génétique.

### 1.3. 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 est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) 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). »

### 1.4. 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 est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m<sup>2</sup> 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. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

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

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- FLUDARA (fludarabine)
  - ENDOXAN (cyclophosphamide) ;
  - CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
  - 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

Le dossier déposé comporte 4 études de phase II et une étude de phase III comparative (ML17102). Seule l'étude de phase III est analysée ci-après.

#### 3.1. Efficacité

Etude (ML17102) de phase III randomisée ouverte ayant comparé MABTHERA associé à un protocole de chimiothérapie FC (fludarabine plus cyclophosphamide) versus protocole FC seul chez 817 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non prétraités.

Les traitements étudiés :

- protocole FC (fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> pendant le premier cycle, le jour précédant la chimiothérapie, puis à la posologie de 500 mg/m<sup>2</sup> le premier jour des cycles suivants.

Le critère principal d'efficacité 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 : 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 maladie définie comme le temps entre la première documentation de la réponse complète confirmée et la documentation de la rechute ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- 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 ;
- la tolérance

Résultats :

La population en intention de traiter était de 810 patients, 7 patients ont été exclus de l'analyse pour absence de consentement signé.

L'âge moyen des patients était de 59,5 ans (médian 61 ans) avec 70% des patients d'âge <65, 23% entre 65 et 70 ans, et 7% au-dessus de 70 ans.

Le stade B de Binet a représenté 64% des patients et le stade C 31% des patients. A noter : 5% de patients au stade A de Binet initialement inclus dans l'étude ont été exclus après le premier amendement du protocole.

Les données d'efficacité présentées résultent d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après un suivi médian de 20,7 mois. Cette analyse a montré une différence significative sur le critère principal qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Une seconde analyse a

été effectuée après 4,7 mois de suivi additionnel, soit un suivi médian de 25,4 mois. Elle a porté sur le critère principal et sur la survie globale.

L'estimation de la durée médiane de survie sans progression (critère principal)<sup>1</sup> a été de 39,8 mois dans le groupe R-FC vs 32,2 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 7,6 mois (HR = 0,56 [IC 95% : 0,43 ; 0,72] ; p < 0,0001).

L'analyse à 25,4 mois a confirmé le bénéfice sur le critère principal observé lors de la première analyse (42,8 mois dans le groupe R-FC vs 32,5 mois, soit un gain absolu de 10,3 mois).

Résultats sur les critères secondaires :

- survie globale

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes.

Un total de 81 décès a été noté : 48 patients (11,8%) dans le groupe FC et 33 patients (8,2%) dans le groupe R-FC (HR = 0,64 [IC 95% : 0,41 ; 1,00] ; p = 0,0487).

L'analyse avec 4,7 mois de suivi supplémentaire n'a pas montré de différence entre les deux groupes pour la survie globale.

- survie sans événement

Le temps médian de survie sans événement a été de 39,8 mois dans le groupe R-FC contre 31,1 mois dans le bras FC, soit un gain absolu de 8,7 mois en faveur du traitement R-FC (HR = 0,55 [IC 95% : 0,43 ; 0,70] ; p < 0,0001).

- pourcentage de réponse globale et durée de réponse

Le pourcentage de réponse globale (réponse complète + réponse partielle) a été de 86,1% dans le groupe R-FC vs 72,7% dans le groupe FC (p < 0,0001).

Le pourcentage de réponse complète a été de 36,0% dans le groupe R-FC vs 17,2% dans le groupe FC (p < 0,0001).

L'analyse de la rémission moléculaire<sup>2</sup> n'a concerné qu'une faible proportion de patients répondeurs : 37% dans le groupe FC (110/296) et 21% dans le groupe R-FC (74/347). Elle ne permet pas de tirer de conclusion sur la maladie résiduelle.

La durée médiane de la réponse a été de 40,2 mois dans le groupe R-FC vs 34,7 mois dans le groupe FC (p = 0,004).

- survie sans maladie

La survie sans maladie n'a pas différencié entre les deux groupes : peu d'événements (rechute ou décès) sont survenus chez les patients ayant eu une réponse complète : 12,4% dans le groupe R-FC vs 12,1% dans le groupe FC).

- délai de recours à une alternative thérapeutique

Un autre traitement de la LLC a été prescrit à 10,9% des patients du groupe R-FC vs 14,5% pour les patients du groupe FC. (HR = 0,65 [IC 95% : 0,47 ; 0,90] ; p = 0,0082).

Le délai médian de recours à une alternative thérapeutique n'a pas été atteint dans les deux groupes.

---

<sup>1</sup> Le résultat disponible provient d'une estimation à partir de la courbe Kaplan-Meier et non pas d'une observation

<sup>2</sup> La rémission moléculaire correspond à une absence de signes de maladie résiduelle. Elle peut être mesurée notamment par cytométrie de flux

Analyse en sous-groupe :

L'efficacité a été analysée en termes de survie sans progression et de survie globale en fonction de l'âge, du stade de Binet, des caractéristiques des patients à l'inclusion (score ECOG, date du diagnostic, symptômes B), des anomalies cytogénétiques et du statut mutationnel de ZAP-70, CD38 + et IgVH.

Un bénéfice clinique de MABTHERA évalué sur la survie sans progression a été observé dans la majorité des sous-groupes analysés, excepté celui des patients âgés de plus de 70 ans à l'entrée de l'étude et des patients diagnostiqués 6 à 12 mois avant l'entrée dans l'étude.

Dans les sous-groupes analysés en fonction du stade de Binet, la survie sans progression a été améliorée par l'ajout de MABTHERA à la chimiothérapie FC comparativement à FC seul dans le stade B mais pas dans le C :

- patients Binet B (n=516) : HR = 0,45 [IC 95%: 0,32 ; 0,63] ; p = 0,0001
- patients Binet C (n=251) : HR = 0,88 [IC 95%: 0,58 ; 1,33] ; p = 0,5406.

Une réduction du risque de décès en faveur de R-FC a été observée dans la majorité des sous-groupes analysés, excepté ceux de 56 à 64 ans et du stade C de Binet.

La commission note que l'âge moyen des patients était de 59,5 ans, avec 23% entre 65 et 70 ans, et seulement 7% au-dessus de 70 ans. En France, pour l'année 2000, l'âge moyen des sujets atteints de LLC était 69 ans, et 37% des nouveaux cas concernaient des sujets de plus de 75 ans<sup>3</sup>.

### 3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (18% dans les deux groupes).

Les événements indésirables ayant conduit fréquemment à un arrêt de traitement ont été :

- les complications hématologiques (12 % dans le groupe R-FC et 10% dans le groupe FC) comme une neutropénie (4% dans le groupe R-FC et 2% dans le groupe FC), une thrombocytopénie (2% dans le groupe R-FC et 3% dans le groupe FC), une leucopénie (2% dans le groupe R-FC et moins de 1% dans le groupe FC) ;
- les infections (2% dans les deux groupes) comme une pneumonie (moins de 1% dans le groupe R-FC et 1% dans le groupe FC) ;
- des troubles généraux et des douleurs au site d'injection (1% dans les 2 groupes).

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de MABTHERA associé au protocole FC (fludarabine plus cyclophosphamide) en première ligne de traitement de la LLC ont été évaluées dans une étude de phase III ouverte, randomisée versus protocole FC seul, ayant inclus 817 patients. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge au diagnostic inférieure à celle des patients atteints de LLC en France (59,5 ans versus 69 ans).

Après un suivi de 20,7 mois, l'estimation de la durée médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 39,8 mois dans le groupe R-FC vs 32,2 mois dans le groupe FC, soit un gain absolu de 7,6 mois (HR = 0,56 [IC 95% : 0,43 ; 0,72] ; p < 0,0001).

L'analyse à 25,4 mois a confirmé ce bénéfice sur la durée médiane de survie sans progression (42,8 mois dans le groupe R-FC vs 32,5 mois, soit un gain absolu de 10,3 mois). Le pourcentage de réponse complète a été de 36,0% dans le groupe R-FC vs 17,2% dans le groupe FC (p < 0,0001).

L'analyse de la rémission moléculaire n'a concerné qu'une faible proportion de patients répondeurs : 37% dans le groupe FC (110/296) et 21% dans le groupe R-FC (74/347). Elle ne permet pas de tirer de conclusion sur la maladie résiduelle.

---

<sup>3</sup> 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

La survie sans maladie n'a pas différé entre les deux groupes : peu d'événements (rechute ou décès) sont survenus chez les patients ayant eu une réponse complète : 12,4% dans le groupe R-FC vs 12,1% dans le groupe FC).

Au moment de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes. Un total de 81 décès a été relevé : 48 patients (11,8%) dans le groupe FC et 33 patients (8,2%) dans le groupe R-FC (HR = 0,64 [IC 95% : 0,41 ; 1,00] ; p = 0,0487). Cependant, l'analyse avec 4,7 mois de suivi supplémentaire (soit une durée totale de 25,4 mois) n'a pas montré de différence en termes de survie globale entre les deux groupes.

Dans les sous-groupes analysés en fonction du stade de Binet, la survie sans progression a été améliorée par l'ajout de MABTHERA à la chimiothérapie FC comparativement à FC seul dans le stade B et pas dans le C.

Aucune donnée de qualité de vie.

Les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables, quel que soit le grade, ont été similaires dans les deux groupes (18% dans les deux groupes) liés principalement à une toxicité hématologique.

## 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 ;  
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important ;  
Il s'agit d'un traitement de première intention ;  
Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;  
Intérêt de santé publique attendu :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré. L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des données de l'étude pivot, l'impact attendu de l'ajout de MABTHERA à la chimiothérapie par fludarabine et cyclophosphamide, sur la morbi-mortalité associée aux LLC peut-être considéré comme modéré. La durée de suivi des patients dans cet essai, relativement courte au regard de cette pathologie lentement évolutive, ne permet pas d'évaluer l'impact de MABTHERA à long terme sur la morbi-mortalité. Par ailleurs, il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'impact de MABTHERA sur la qualité de vie des patients traités.

En conséquence, un intérêt de santé publique faible est attendu pour la spécialité MABTHERA.

Le service médical rendu est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend d'abord de l'état général du patient (son âge et ses comorbidités), ensuite du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois,  $\beta 2$ - $\mu$ globuline élevée, mutation p53,...). Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Le traitement de première ligne de la LLC fait appel :

- aux alkylants : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide
- aux analogues des purines, en particulier le phosphate de fludarabine (seul ou associé), qui peut être utilisé en première ou en seconde intention. Une étude récente a montré qu'un traitement par fludarabine seule n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en survie globale par rapport à une monothérapie par chlorambucil chez les sujets de plus de 65 ans<sup>4</sup>.
- à des combinaisons de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)
- aux anticorps monoclonaux (ex : MabCampath dans le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne).

<sup>4</sup> Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, Kranzhöfer N, Rohrberg R, Söling U, Burkhard O, Westermann A, Goede V, Schweighofer CD, Fischer K, Fink AM, Wendtner CM, Brittinger G, Döhner H, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009 ;114(16):3382-91.



L'autogreffe de cellules souches est une des options thérapeutiques notamment chez des sujets jeunes. Elle nécessite une collecte de cellules souches chez des patients en rémission complète.

Les recommandations de l'ESMO de 2008 préconisaient en première ligne chez les patients en bon état général (avec peu de comorbidités) l'association Fludarabine + cyclophosphamide (FC). L'actualisation de ces recommandations en 2009<sup>5</sup> (ainsi que celles de la SFH<sup>6</sup>) propose d'y associer le rituximab selon le schéma R- FC.

MABTHERA en association à une chimiothérapie FC représente donc une nouvelle modalité de prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en première ligne.

#### **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 première ligne de traitement.

En 2005, l'incidence de la LLC<sup>7</sup> en France a été estimée à 3 224.

Le stade B et C représentent près de 45% des cas<sup>8</sup>.

Sur ces bases, la population cible de MABTHERA dans cette extension d'indication est estimée à 1 450 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.

---

<sup>5</sup> Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M: Chronic lymphocytic leukemia : ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 20, may 2009

<sup>6</sup> Société Française d'Hématologie

<sup>7</sup> Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008. INVS/Hôpitaux de Lyon/Francim/INCA

<sup>8</sup> Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981; 48:198-206.