

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**MABTHERA** (rituximab), anticorps monoclonal**Progrès thérapeutique modéré
dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire****L'essentiel**

- ▶ MABTHERA a désormais l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire.
- ▶ Dans une étude ouverte, après un suivi médian de 25,3 mois, la durée médiane estimée de survie sans progression a été supérieure avec MABTHERA associé à une chimiothérapie par comparaison à la chimiothérapie seule, mais sans impact démontré sur la survie globale.

Indications préexistantes

- MABTHERA avait déjà l'AMM dans la leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, le lymphome non hodgkinien et la polyarthrite rhumatoïde.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- En seconde ligne de traitement de la LLC, deux stratégies thérapeutiques sont proposées :
 - Si la rechute ou la progression interviennent au moins 12 à 24 mois après une monothérapie et au moins 24 à 36 mois après une chimio-immunothérapie, cette première ligne de traitement peut être répétée. L'association rituximab/fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) est alors recommandée chez les patients en bon état général.
 - Si la rechute intervient dans un délai inférieur à 12 mois après une monothérapie ou 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 modifié pour l'une des options suivantes, en fonction des situations :
 - chez les patients en bon état général : traitement incluant l'alemtuzumab suivi par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
 - chez les patients en rechute ou réfractaires à une première ligne comportant un agent alkylant : R-FC ;
 - chez les patients en mauvais état général sans délétion 17p : traitement incluant alemtuzumab ou bendamustine ;
 - chez les patients avec délétion 17p : traitement incluant alemtuzumab.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En seconde ligne de traitement de la LLC, la répétition du traitement par rituximab peut être une option en cas de rechute survenue au-delà de 2 ans (hors délétion 17p).

Données cliniques

Une étude randomisée ouverte a comparé R-FC à FC chez 552 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Un traitement antérieur par un anticorps monoclonal, dont 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) :
 - la durée médiane estimée de survie sans progression (critère principal) a été allongée de 10 mois dans le groupe R-FC par rapport au groupe FC : 30,6 mois *versus* 20,6 mois (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,51 ; 0,82], p < 0,0002).
 - le pourcentage de réponse globale (réponse complète, partielle nodulaire ou partielle confirmée) a été plus important dans le groupe R-FC que dans le groupe FC : 69,9 % *versus* 58 %, p = 0,0034).
 - les données issues de la littérature ont montré que le taux de réponse globale observé avec un retraitement par MABTHERA était du même ordre que celui observé en première ligne, soit 66 à 71 % selon les études.
- Après un suivi médian de 43,4 mois :
 - le surcroît de survie sans progression a été de 9,1 mois (31,5 mois *versus* 22,4 mois) ;
 - la survie globale n'a pas été différente entre les groupes R-FC et FC (75,2 mois *versus* 64,3 mois; HR = 0,89 [0,68 ; 1,17], p = 0,2871).
- Les arrêts de traitement pour événements indésirables, quel qu'en soit le grade, ont été d'environ 25 % dans les deux groupes. Ils ont été principalement d'ordre hématologique (neutropénie, thrombopénie) et infectieux.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie et aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MABTHERA dans le cadre du traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire est important.
- Dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans l'extension d'indication.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

