

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PIXUVRI (pixantrone), anthracycline et apparenté

Intérêt clinique faible en monothérapie du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne

L'essentiel

- ▶ Depuis 2012, PIXUVRI a une AMM conditionnelle en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire.
- ▶ Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement.
- ▶ Aucune nouvelle étude n'est disponible depuis la précédente évaluation. Son apport thérapeutique reste donc à confirmer compte-tenu :
 - du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité dans une seule étude,
 - du profil de tolérance marqué notamment par une toxicité hématologique (neutropénie) et cardiaque,
 - de l'absence de donnée de qualité de vie en particulier à ce stade avancé de la maladie.
- ▶ La place de ce cytotoxique apparenté aux anthracyclines en monothérapie est restreinte aux 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de la stratégie thérapeutique.

Stratégie thérapeutique

- En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, le traitement de choix repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).
- Entre 20 et 50% des patients ne répondent pas au traitement de première ligne (maladie réfractaire primaire) ou rechutent à l'issue de ce traitement. Chez ces patients, il convient de proposer un traitement dit de « rattrapage » (chimiothérapie de deuxième ligne). Si une réponse est obtenue avec ce traitement de rattrapage, les patients sont considérés comme chimiosensibles et un traitement de consolidation peut être proposé, représenté pour les patients éligibles par une intensification thérapeutique. Les autres patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe peuvent être redevables d'une chimiothérapie de troisième ligne comme pixantrone. A ce jour, à ce stade de la maladie, aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En l'état actuel des données, la monothérapie par PIXUVRI est une option de 3^{ème} ou de 4^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B chez des patients réfractaires aux traitements antérieurs ayant inclus une autogreffe si celle-ci était indiquée.

Données cliniques

- Lors de la demande de remboursement en 2013, les données d'efficacité et de tolérance reposaient sur une seule étude de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé PIXUVRI à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur chez 140 patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs. Le pourcentage de réponse complète ou de réponse complète non confirmée (critère principal) a été de 20% dans le groupe PIXUVRI versus 5,7% dans le groupe monochimiothérapie (p=0,021). Les données de qualité de vie n'étaient pas disponibles. Des réserves avaient été émises sur la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique du fait que seule la moitié des patients avaient été préalablement traitée par rituximab (55%) alors que l'immunochimiothérapie représente un standard en première ligne et au regard de la faible proportion patients (15%) ayant eu une transplantation de cellules souches lors des rechutes antérieures.

- Aucune nouvelle étude n'a été fournie. Seules sont disponibles des analyses post hoc, réalisées avec des effectifs très limités (20 patients traités par PIXUVRI) à partir de données déjà évaluées, dans le sous-groupe des patients correspondant spécifiquement au libellé de l'AMM (LNH agressif à cellules B, en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne) plus restrictif que les critères d'inclusion de l'étude pivot (LNH agressif à cellules B ou T, en 3^{ème} ligne et au-delà), avec un diagnostic histologique de LNH agressif confirmé rétrospectivement par une lecture centralisée et avec un traitement antérieur par rituximab.
- Les principales toxicités ont été d'ordre hématologique (neutropénie : 50% versus 23%), infectieux (42,6% versus 28,4%) et cardiaque : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (19,1% versus 10,4%) et insuffisance cardiaque (2,9% versus 1,5%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang et aux spécialistes en hématologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PIXUVRI reste faible.
- Considérant que :
 - aucune nouvelle étude n'a été fournie dans le cadre de cette réévaluation,
 - les incertitudes persistent sur la transposabilité des données, de l'étude initialement évaluée, à la pratique clinique, avec un niveau non optimal de la démonstration de l'efficacité, PIXUVRI en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 novembre 2016 (CT-15478) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »