

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2016

Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016

pixantrone

PIXUVRI 29 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 (CIP : 34009 583 972 4 0)

Laboratoire **SERVIER**

Code ATC	L01DB11 (anthracyclines et apparentés)
Motif de l'examen	Nouvel examen à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Pixuvri est indiqué 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. »

SMR	reste faible.
ASMR	<p>Considérant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>la Commission considère que PIXUVRI (pixantrone), 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.</p>
ISP	Pas d'ISP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM conditionnelle en date du 10/05/2012 (procédure centralisée), rectificatifs du 10/04/2014 et du 01/09/2014. <u>Engagement dans le cadre de l'AMM conditionnelle :</u> Le laboratoire s'est engagé fournir des données complémentaires sur l'efficacité de PIXUVRI chez des patients ayant reçu antérieurement du rituximab en réalisant l'étude PIX-306 comparant pixantrone-rituximab à gemcitabine-rituximab (fin 2018).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang et aux spécialistes en hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées L01DB Anthracyclines et substances apparentées L01DB11 Pixantrone

02 CONTEXTE

Le principe actif de PIXUVRI est la pixantrone base, qui est une aza-anthracènedione cytotoxique. La pixantrone induit dans les modèles animaux une cardiotoxicité moindre que celle de la doxorubicine ou de la mitoxantrone.

La spécialité PIXUVRI (pixantrone) dispose d'une AMM conditionnelle depuis le 10/05/2012 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.

Dans son avis du 10 juillet 2013, sur la base des résultats de l'étude PIX301, la commission de la Transparence a conclu à :

- un service médical rendu faible et
- une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de cette maladie, compte tenu du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité mais de l'absence d'alternative médicamenteuse validée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne du LNH agressif à cellules B.

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 3^{ème} ou 4^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B et avait souhaité réexaminer cette spécialité dans un délai de 2 ans après sa mise à disposition.

La présente réévaluation, à la demande de la Commission, repose sur l'évaluation d'analyses en sous-groupes de l'étude PIX301 (déjà évaluée par la Commission de la transparence).

Pour information, l'étude PIX-306 demandée dans le cadre de l'AMM conditionnelle, est en cours de réalisation chez des patients ayant un LNH agressif à cellules B, préalablement traités par au moins une polychimiothérapie associée au rituximab et porte sur l'association de PIXUVRI au rituximab versus gemcitabine-rituximab (avec des résultats reportés à fin 2018). Cette étude

concerne donc une utilisation hors du champs de l'indication AMM actuelle qui est validée en monothérapie et en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne (cf paragraphe 9.4 Programme d'études).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Pixuvri est indiqué 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. »

04 POSOLOGIE

« Pixuvri doit être administré par des médecins familiarisés avec l'utilisation d'agents antinéoplasiques et qui disposent des installations permettant d'assurer une surveillance régulière des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques pendant et après le traitement (voir rubrique 6.6 du RCP).

Posologie

La dose recommandée est de 50 mg/m² de pixantrone administrée aux jours 1, 8, et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à 6 cycles. »

Du fait d'un risque d'erreur de posologie en raison de l'expression différente de la dose recommandée de PIXUVRI dans le RCP comparativement à certaines publications, une lettre aux professionnels de santé a été adressée en mars 2014 et la rubrique Posologie du RCP a été modifiée pour expliciter la différence d'expression de la posologie entre le RCP (50 mg/m² en faisant référence à la base du principe actif) et les publications (85 mg/m² sous forme de sel de dimaléate de pixantrone).

« À noter :

Dans l'UE, la dose recommandée se rapporte à la base de la substance active (pixantrone). Le calcul de la dose individuelle à administrer à un patient doit être basé sur la concentration réelle de la solution reconstituée contenant 5,8 mg/ml de pixantrone et la dose recommandée de 50 mg/m². Dans certaines études ou publications, la dose recommandée est exprimée en pixantrone sous forme de sel (dimaléate de pixantrone).

La dose doit cependant être ajustée avant le début de chaque cycle, en fonction de la formule sanguine au nadir ou de la toxicité maximale observée au cours du cycle de traitement précédent. La quantité en milligrammes de Pixuvri à administrer à un patient sera déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. La SC doit être déterminée en utilisant la norme institutionnelle de calcul de la SC et à partir du poids du patient mesuré le 1^{er} jour de chaque cycle. Une certaine prudence est recommandée chez les patients obèses, dans la mesure où les données disponibles sur la posologie en fonction de la SC sont très limitées pour ce groupe.

Recommandations concernant la modification de la dose

La modification de la dose et le rythme d'administration des doses suivantes doivent être déterminés sur la base de critères cliniques, en fonction du degré et de la durée de la myélosuppression. Pour les traitements ultérieurs, la dose précédente peut en général être répétée, si les nombres de globules blancs et de plaquettes sont revenus à des niveaux acceptables.

Si au jour 1 de chaque cycle le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est $< 1,0 \times 10^9/l$ ou si le nombre de plaquettes est $< 75 \times 10^9/l$, il est recommandé de différer le traitement jusqu'à ce que le NAN revienne à $\geq 1,0 \times 10^9/l$ et le nombre de plaquettes à $\geq 75 \times 10^9/l$.

Il est recommandé d'utiliser les tableaux 1 et 2 comme guides pour les ajustements de la dose pour les jours 8 et 15 des cycles de 28 jours (cf tableaux 1 et 2 du RCP).

Populations spéciales

[...]

Sujets âgés

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés (65 ans ou plus).

Patients insuffisants rénaux

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était $> 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus de l'étude randomisée. Pixuvri doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Patients insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de Pixuvri n'ont pas été établies chez les patients insuffisants hépatiques. Pixuvri doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de Pixuvri n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction excrétrice du foie (voir rubrique 4.3).

Patients présentant un indice de performance bas

Il n'y a actuellement pas d'informations sur la sécurité et l'efficacité des patients présentant un indice de performance bas (ECOG > 2). Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients. »

05 BESOIN MEDICAL¹

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas). On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique. Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60% des LNH. Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont le type le plus courant de LNH agressifs (environ 60%). Le LDGCB peut être primitif ou secondaire à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé).

Les lymphomes agressifs sont caractérisés par leur présentation plus symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Ils requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic, car en l'absence de traitement leur pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint, une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, compte tenu des problèmes diagnostiques posés par la diversité des sous-types histologiques et pouvant impacter la prise en charge thérapeutique. Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes, LYMPHOPATH, a été structuré à cet effet.

En 2010, en France environ 10 800 nouveaux cas ont été diagnostiqués.

Des données épidémiologiques récentes ont estimé que la survie relative à 5 ans est proche de 50% chez des patients atteints d'un lymphome agressif LDGCB².

Le score IPI (International Prognostic Index) est utilisé comme index pronostique des LNH agressifs. Il tient compte de l'âge du patient, de l'indice de performance ECOG, du taux de LDH, du stade de la maladie et du nombre d'atteintes extra-ganglionnaires. De plus en plus, les lymphomes agressifs B sont segmentés après analyse immunohistochimique en LNH de type GC (germinative center) ou non GC (ABC, activated B Cell).

¹ HAS et INCA : Guide ALD 30 « Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte » - mars 2012

² Inca 2014 - Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014

Les options thérapeutiques proposées pour le traitement des LDGCB sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, en principe utilisée au moment de la rechute après un traitement de rattrapage. Le traitement de choix, en première ligne, repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

Pour les patients ne répondant pas au traitement de première ligne ou qui rechutent à l'issue de ce traitement, une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches peut être proposée chez des patients ayant un statut de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organe, âge < 70 ans).

A ce stade de la maladie, en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne, aucun traitement standard n'est recommandé en Europe et en France (ESMO et SFH). Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Diverses chimiothérapies sont indiquées dans le traitement du lymphome non hodgkinien mais aux stades avancés du lymphome non hodgkinien agressif à cellule B, à rechutes multiples ou réfractaire, aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle de PIXUVRI (pixantrone).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Il est à noter que la spécialité PIXUVRI n'a pas obtenu l'AMM aux Etats-Unis.

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Royaume-Uni	Oui (02/2014)	Lorsque PIXUVRI est commercialisé en Europe, sa prise en charge se fait dans le cadre du libellé des indications de l'AMM et selon les pratiques de mise à disposition du pays.
Allemagne	Oui (12/2012)	
Pays-Bas	Oui (10/2013)	
Espagne	Oui (03/2015)	
Belgique	Evaluation en cours	
Italie	Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	10 juillet 2013 (inscription)
Indication	Pixuvri est indiqué 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.
SMR	SMR <u>faible</u>
ASMR	« Compte tenu du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité mais de l'absence d'alternative médicamenteuse validée en 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, PIXUVRI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de cette maladie. »
Recommandation	La Commission réexaminera la spécialité PIXUVRI dans un délai de 2 ans après sa mise à disposition.
Date de l'avis (motif de la demande)	18 mars 2015 (modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP)
Conclusions	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la réévaluation, le laboratoire a fourni un dossier comportant :

- une analyse post-hoc des données, issues de l'étude pivot (PIX-301)³ déjà évaluée par la Commission, dans le sous-groupe des patients correspondant à la population validée par l'AMM de PIXUVRI,
- une étude observationnelle anglaise, non comparative (EYRE).

Il est à noter que l'étude observationnelle (PIXreal) mise en place en Allemagne pour évaluer l'utilisation de PIXUVRI dans la pratique clinique, a été arrêtée en 2016 compte tenu d'un recrutement insuffisant.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données évaluées dans l'avis du 10 juillet 2013

« Une étude PIX301 de phase III randomisée (1:1) ouverte a comparé PIXUVRI à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur chez 140 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif en rechute ou réfractaire, et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs.

La monochimiothérapie au choix de l'investigateur pouvait être un médicament parmi une liste de spécialités reconnues pour avoir une efficacité dans le traitement du LNH : vinorelbine, oxaliplatine, ifosfamide, étoposide, mitoxantrone, gemcitabine, rituximab.

L'âge médian des patients était de 60 ans dans le groupe PIXUVRI et de 58 ans dans le groupe monochimiothérapie.

³ Pettengell R et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 696-706

Pour l'ensemble des patients de l'étude, 76% avaient une maladie de stade III/IV selon la classification d'Ann Arbor, 74% un score ≥ 2 pour l'index pronostique international (IPI) et 60% avaient reçu au moins 3 chimiothérapies antérieures.

Le critère de jugement principal, évalué par un comité indépendant, était le pourcentage de réponse complète (RC) ou de réponse complète non confirmée (RCnc) selon les critères IWG LNH 1999 (cf annexe).

Le pourcentage de réponse complète (RC) ou de réponse complète non confirmée (RCnc) a été de 20,0% dans le groupe PIXUVRI versus 5,7% dans le groupe monochimiothérapie, $p = 0,021$.

PIXUVRI a été supérieur à la monochimiothérapie en termes de pourcentage de réponse globale (37,1% vs 14,3%, $p = 0,003$) et de survie sans progression médiane (5,3 mois versus 2,6 mois, $p = 0,005$). Cependant, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (10,2 mois vs 7,6 mois, $p = 0,251$), la proportion de réponse globale (RC/RCnc/RP) de durée ≥ 4 mois (17,1 % vs 8,6 %, $p = 0,206$) et la durée médiane des réponses objectives (7 mois vs 4,5 mois; $p = 0,226$)

Selon une analyse en sous-groupe, l'effet du traitement serait influencé par le nombre de lignes de traitement préalables. En effet, le bénéfice de PIXUVRI n'a pas été établi chez les patients réfractaires à une cinquième ligne ou plus de traitement. De plus, les données sont limitées chez les patients précédemment traités par le rituximab (38 patients dans le groupe PIXUVRI et 39 patients dans le groupe monochimiothérapie). Etant donné qu'en Europe, la plupart des patients qui ont eu des rechutes multiples ou sont réfractaires aux traitements ont déjà reçu du rituximab recommandé dès la première ligne, l'apport de PIXUVRI dans cette population reste donc à confirmer.

On ne dispose pas de donnée d'évaluation de la qualité de vie. »

La Commission avait souligné les points suivants :

« - un peu plus de la moitié (55%) des patients avaient été préalablement traités par rituximab alors que ce traitement est recommandé dès la première ligne en association à une chimiothérapie depuis une décennie (l'AMM de MABTHERA (rituximab) datant du 21 mars 2002),

- la transplantation cellules souches lors des rechutes antérieures n'a concerné que 15% des patients de l'étude. Les patients inclus avaient un âge médian compatible à un recours à la greffe de cellules souches (60 ans dans le groupe PIXUVRI et 58 ans dans le groupe monochimiothérapie) et un état général conservé dans la majorité des cas (environ 80% des patients inclus avaient une indice de performance de 0 à 1).

Au total, la Commission considère que les données disponibles soulèvent la question de transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique et considère de ce fait que le niveau de démonstration de l'efficacité de PIXUVRI dans cette indication n'est pas optimal. »

9.1.2 Actualisation des données

► Analyses en sous-groupes de l'étude pivot PIX-301

Le laboratoire a fourni une publication⁴ portant sur des analyses en sous-groupes de l'étude pivot PIX-301. S'agissant d'analyses en sous-groupes (rétrospectives, non prévues à priori, non stratifiées, non ajustées et sans correction de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des comparaisons, effectifs restreints), les résultats exploratoires sont présentés uniquement à titre descriptif.

Ces analyses ont été notamment réalisées :

- dans le sous-groupe des patients correspondant spécifiquement au libellé de l'AMM (lymphome non hodgkinien 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 (au lieu d'une lecture locale),
- en fonction du traitement antérieur par rituximab.

⁴ Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma : post-hoc analyses from a phase III trial. Br J Haematol. 2016

Ainsi, parmi les 140 patients inclus dans cette étude ayant un LNH agressif diagnostiqué localement, en 3^{ème} ligne et plus, l'analyse réalisée spécifiquement dans le sous-groupe de patients ayant un LNH agressif à cellules B diagnostiqué centralement, en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne, a porté sur un peu plus de la moitié de l'effectif de l'étude soit 78 patients (39 dans chaque groupe) dont 38 ayant reçu antérieurement du rituximab (20 dans le groupe pixantrone et 18 dans le groupe comparateur.

Dans les sous-groupes d'intérêt, les caractéristiques des patients en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne (n=78) et de ceux ayant reçu antérieurement du rituximab (n=38) ne sont pas décrites dans la publication.

Tableau : principaux résultats d'efficacité de l'étude PIX-301 en fonction des sous-groupes de patients

Population totale de l'étude : - LNH agressif B et non B - diagnostic par lecture locale - ≥ 3 ^{ème} ligne N=140		Sous-groupe de patients : - LNH agressif B - diagnostic par lecture centralisée N=97				
		en 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne N=78		N=38		
		avec ou sans antécédent de traitement par rituximab		avec un antécédent de traitement par rituximab		
		N=78		N=38		
	Pixantrone (n = 70)	Comparateur (n = 70)	Pixantrone (n = 39)	Comparateur (n = 39)	Pixantrone (n = 20)	Comparateur (n = 18)
Fin du traitement (analyse principale)						
RC/RCnc n (%)	14 (20,0%)	4 (5,7%)	Non disponible			
IC _{95%}	[11,4% ; 31,3%]	[1,6% ; 14,0%]				
	p=0,021					
Fin de l'étude						
RC/RCnc n (%)	17 (24,3%)	5 (7,1%)	9 (23,1%)	2 (5,1%)	6 (30%)	1 (5,6%)
IC _{95%}	[14,8%-36,0%]	[2,4%-15,9%]	Non disponible			
PFS	5,3 mois	2,6 mois				
	HR=0,60 IC _{95%} [0,42 ; 0,86]					
OS	10,2 mois	7,6 mois	Non disponible			
	HR=0,79 IC _{95%} [0,53 ; 1,18]					
					5,4 mois	2,8 mois
					HR=0,52 IC _{95%} [0,18 ; 0,73]	
					7,5 mois	5,4 mois
					HR=0,76 IC _{95%} [0,38 ; 1,55]	

► Etude observationnelle anglaise Eyre⁵

Etude observationnelle consistant à un recueil rétrospectif des données de 90 patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire et traités par PIXUVRI entre avril 2014 et octobre 2015, dans 33 centres au Royaume-Uni.

Dans cette enquête, l'âge médian des patients était de 65,9 ans. Le diagnostic (établi sans lecture centralisée) était un lymphome diffus à grandes cellules B *de novo* dans 63% des cas et un LNH indolent transformé dans 33% des cas.

Parmi les 90 patients, 85% des patients avait une maladie réfractaire et 15% était en rechute. La majorité des patients (90%) avaient un stade Ann Arbor III ou IV et un score IPI entre 3 et 5 (73%). Les patients avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement (1-6) avant PIXUVRI. La quasi-totalité des patients (99%) avait reçu antérieurement du rituximab et 14 patients (16%) avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches.

Le nombre médian de cycles de PIXUVRI reçu a été de 2 (1-6).

Les résultats d'efficacité ont été, chez les 90 patients sélectionnés pour cette enquête quel que soit la ligne de traitement (médiane de 2 (1-6)) :

- la médiane de survie sans progression a été de 2,0 mois IC_{95%} [1,5 ; 2,4 mois] ;
- la médiane de survie globale a été de 3,4 mois IC_{95%} [2,7 ; 4,5 mois] ;
- le pourcentage de réponse globale a été de 24% chez 80 patients évaluable parmi les 90.

⁵ Eyre TA, Linton KM, Rohman P et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 2016 ; 173(6):896-904

Outre les limites méthodologiques inhérentes à cette enquête rétrospective, les données d'efficacité ne sont pas disponibles spécifiquement en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne conformément à l'indication validée par AMM. Les résultats issus de cette étude observationnelle ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique de PIXUVRI dans cette indication AMM.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des données évaluées lors de l'avis du 10 juillet 2013

« Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 42,6% des patients du groupe PIXUVRI versus 37,3% des patients du groupe monochimiothérapie. »

« Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 plus fréquents dans le groupe PIXUVRI que dans le groupe monochimiothérapie ont été : neutropénie (50% vs 23%), infections (42,6% vs 28,4%), asthénie (23,5% vs 13,4%), anorexie (11,8% vs 6%), toux (22,1% vs 4,5%), décoloration de la peau (10,3% vs 0%), diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (19,1% vs 10,4%), insuffisance cardiaque (2,9% vs 1,5%). »

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

Depuis l'avis de la commission de la Transparence en date du 10/07/2013, le RCP a été modifié (cf avis CT du 18/03/2015) notamment :

- pour ajouter la mention suivante dans les sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables : « La survenue de cancers secondaires, notamment leucémie myéloïde aigue ou syndrome myélodysplasique, peut se produire pendant ou après le traitement par PIXUVRI » (rectificatif d'AMM du 01/09/2014) en raison de la déclaration de 3 cas de leucémie aigue myéloïde ou de syndrome myélodysplasique dans le cadre de la pharmacovigilance ;
- pour indiquer que la photosensibilisation est un risque potentiel (et non théorique) avec modification de la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », suite à l'évaluation par l'EMA du rapport de l'étude sur la phototoxicité in vivo (rectificatif d'AMM du 10/04/2014).

09.3 Données d'utilisation/de prescription et de vente

Le laboratoire indique que, depuis qu'il est le laboratoire exploitant de cette spécialité, le nombre d'unités vendues de la spécialité PIXUVRI d'août 2015 à juin 2016 a été de 138 unités.

A noter que l'étude observationnelle PIX-REAL, mise en place par CTI LS en Allemagne afin d'évaluer l'utilisation de PIXUVRI dans la pratique clinique, a été arrêtée en raison d'un recrutement insuffisant après l'inclusion de 23 patients sur les 100 prévus initialement.

09.4 Programme d'études

► En monothérapie :

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir.

► En association : étude PIX-306

L'AMM conditionnelle était accompagnée d'une demande d'étude complémentaire de phase III, randomisée comparative (pixantrone-rituximab versus gemcitabine-rituximab) chez des patients ayant un LNH agressif à cellules B, qui n'ont pas répondu à un traitement de première ligne par R-CHOP, qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS, 2^{ème} ligne) ou chez lesquels une GACS a échoué (3^{ème} ou 4^{ème} ligne). Le critère principal est la survie sans progression.

Cette étude est en cours. La date prévisionnelle de soumission du rapport, initialement prévue le 30/06/2015, puis le 30/11/2016 a été reportée au 31/12/2018.

09.5 Résumé et discussion

Lors de la demande d'inscription sur la liste collectivités en 2013, la Commission avait évalué les données d'efficacité et de tolérance de PIXUVRI (pixantrone), en monothérapie, dans le traitement du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire sur la base d'une seule étude (PIX301) de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé PIXUVRI à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (vinorelbine, oxaliplatine, ifosfamide, étoposide, mitoxantrone, gemcitabine, rituximab) 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, $p=0,021$.

Dans son avis du 10 juillet 2013, la Commission de la transparence avait émis des réserves 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. De ce fait, la Commission avait considéré que le niveau de démonstration de l'efficacité de PIXUVRI dans cette indication, restreinte à la 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement, n'était pas optimal et avait souhaité réexaminer la spécialité PIXUVRI dans un délai de 2 ans après sa mise à disposition.

Les principales toxicités de PIXUVRI observées dans l'étude pivot (versus monochimiothérapie) ont été d'ordre hématologique (neutropénie : 50% vs 23%), infectieux (42,6% vs 28,4%) et cardiaque : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (19,1% vs 10,4%) et insuffisance cardiaque (2,9% vs 1,5%).

Les données de tolérance disponibles n'ont pas fait état d'un nouveau signal.

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude n'a été fournie. Les données fournies reposent principalement sur des analyses de l'étude de phase III 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.

Compte-tenu des réserves méthodologiques, ces analyses post hoc en sous-groupes, réalisées avec des effectifs très limités (20 patients traités par PIXUVRI) à partir de données déjà évaluées, ne permettent pas de tirer de conclusions ni de lever les incertitudes qui demeurent sur la démonstration d'efficacité.

Au total, compte-tenu :

- du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité dans la seule étude PIX301,
 - 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,
- l'apport thérapeutique de PIXUVRI dans le traitement 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 reste à confirmer.

Enfin, dans le cadre de l'AMM conditionnelle, une étude de phase III (PIX-306) comparant pixantrone-rituximab à la gemcitabine-rituximab) est en cours chez des patients ayant un LNH agressif à cellules B afin de clarifier notamment l'intérêt de PIXUVRI chez des patients ayant été préalablement traités par rituximab et en échec ou inéligible à une greffe autologue de cellules souches.

En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, les schémas de chimiothérapie comprennent généralement le cyclophosphamide, une anthracycline (doxorubicine), la vincristine et des corticoïdes (protocole CHOP). L'ajout du rituximab a amélioré le pourcentage de réponse et la survie globale (protocole R-CHOP).

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 critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose (intensification) avec autogreffe de cellules souches sont : maladie chimiosensible, indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et âge < 65 à 70 ans.

Les autres patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, mais ont une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés, ceux qui n'ont pas répondu au traitement de rattrapage de deuxième ligne peuvent être redevables d'une chimiothérapie de troisième ligne comme le pixantrone.

A ce jour, à ce stade de la maladie, aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard.

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, les recommandations de l'ESMO ont été actualisées⁶ et citent PIXUVRI (en catégorie II, C)⁷ en précisant qu'il a démontré une certaine efficacité chez des patients lourdement prétraités mais qu'il est préférable d'inclure les patients à ce stade de la maladie dans un essai clinique.

PIXUVRI n'est pas cité dans les recommandations américaines NCCN 2016⁸ (ne dispose pas d'AMM aux USA).

Réévaluation de la place de PIXUVRI (pixantrone) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données, la monothérapie par pixantrone (PIXUVRI), cytotoxique apparenté aux anthracyclines, 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.

⁶ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) - ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015(5):116-25

⁷ Niveau de preuve II : essai randomisé avec suspicion de biais (faible qualité méthodologique) ; recommandation de grade C : niveau de preuve insuffisant pour l'efficacité

⁸ Non-Hodgkin's Lymphomas, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016, version 3

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome non hodgkinien agressif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du lymphome non hodgkinien à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- ▶ A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une AMM chez ces patients.
- ▶ PIXUVRI est une monothérapie de 3^{ème} ou 4^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
En l'absence de nouvelle donnée clinique pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PIXUVRI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du LNH agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIXUVRI reste faible.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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,

la Commission considère que PIXUVRI (pixantrone), 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.

011.3 Population cible

La population cible est représentée par les patients atteints de LNH agressif à cellules B à rechutes multiples ou réfractaire en seconde ou troisième rechute (après deux ou trois lignes de traitement).

Les dernières données épidémiologiques publiées pour les cancers hématologiques⁹ indiquent qu'en France, l'incidence estimée du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) a été de 4 096 cas pour l'année 2012.

Les lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. Cependant, bien que le taux de guérison des LNH agressifs soit d'environ 50 à 60% avec un traitement standard de première ligne, une rechute survient chez au moins 30% des patients habituellement dans les deux ans (1 230 patients par an).

⁹ Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M et al. Estimation de l'incidence des hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012. Revue d'épidémiologie et de Santé Publique 2016;103-12

Ces patients reçoivent un traitement de recours suivi, si faisable (âge, co-morbidités), d'une chimiothérapie à forte dose avec transplantation de cellules souches autologues. Bien que le risque de rechute soit moins important si les patients reçoivent une intensification, une seconde rechute survient chez pratiquement 90% des patients (1 100 patients par an). Parmi ces patients, en fonction de l'état général (indice de performance 3 à 4) et de facteurs de co-morbidités, une troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie ne pourra être envisagée que chez environ un tiers des patients (soit 330 patients).

Au regard de la place restreinte du PIXUVRI dans la stratégie thérapeutique en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne et conformément aux recommandations pour la pratique clinique⁶ qui privilégient l'inclusion des patients dans un essai clinique à ce stade de la maladie, la population pouvant être éligible à une monothérapie par un cytotoxique apparenté aux anthracyclines, la pixantrone (PIXUVRI), peut être estimée (sur avis d'experts) à moins de 100 patients par an.

Au total, la population cible de PIXUVRI est estimée à moins de 100 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 3^{ème} ou 4^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B.

ANNEXE

Définition des réponses selon les critères IWG LNH 1999 utilisés dans l'étude PIX-301

- **Réponse complète (RC) :**

- absence de symptôme clinique et radiographique et normalisation du bilan biochimique;
- régression des ganglions lymphatiques et des masses lymphatiques;
- diminution de la taille de la rate et des autres organes (par exemple, foie, reins);
- normalisation de la moelle osseuse, si atteinte initiale.

- **Réponse complète non confirmée (RCnc) :**

Le 1er et le 3ième critère ci-dessus et au moins un des critères suivants :

- régression de la masse lymphatique résiduelle;
- atteinte médullaire indéterminée.

- **Réponse partielle (RP) :**

- diminution $\geq 50\%$ de la somme des plus grands diamètres des six plus grands ganglions ou des masses lymphatiques ;
- absence d'augmentation de la taille des autres ganglions, du foie, de la rate ;
- régression de l'atteinte splénique et hépatique d'au moins 50% ;
- à l'exception de l'atteinte splénique et hépatique, l'atteinte d'autres organes est considérée comme évaluable et non comme mesurable ;
- absence d'atteinte de nouveaux sites.

- **Progression de la maladie :**

- augmentation de taille d'un ganglion $\geq 50\%$;
- apparition d'une nouvelle lésion pendant ou à la fin du traitement.