

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****10 juillet 2013**

**Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 3 avril 2013
a fait l'objet d'une audition le 10 juillet 2013**

PIXUVRI 29 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**Boîte de 1 flacon (CIP : 583 972-4)**

Laboratoire NOVEX PHARMA

DCI	pixantrone
Code ATC (2012)	L01DB11 (anthracyclines et apparentés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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	Le service médical rendu par PIXUVRI est faible.
ASMR	Compte tenu du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité mais de l'absence d'alternative médicamenteuse validée en 3eme ou 4eme 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, inexistante) dans la prise en charge de cette maladie.
Place dans la stratégie thérapeutique	PIXUVRI constitue un traitement de 3eme ou 4eme ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B chez des patients réfractaires aux traitements antérieurs ayant inclus une autogreffe sauf si celle-ci n'était pas indiquée.
Recommandation de la Commission	La Commission réexaminera la spécialité PIXUVRI dans un délai de 2 ans après sa mise à disposition.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM conditionnelle : 10 mai 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I Réservé à l'usage hospitalier, Prescription réservée aux spécialistes et services hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant traitement.
Classification ATC	2012 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01D antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB anthracyclines et apparentés 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 probablement en raison de sa structure chimique.

PIXUVRI a un statut de médicament orphelin et une AMM « conditionnelle » délivrée 10 mai 2012 dans l'attente de données supplémentaires. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 RCP).

Posologie

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

Les précédentes expériences des essais cliniques étaient basées sur une dose de 85 mg/m² de dimaléate de pixantrone, équivalente à 50 mg/m² de pixantrone base. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) 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.

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, ceux ayant un statut de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes, âge <65 à 70 ans) sont éligibles à une chimiothérapie à haute dose (intensification) avec autogreffe de cellules souches. Les autres patients reçoivent une chimiothérapie sans intensification ni autogreffe. A ce stade de la maladie, aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENT

06.1 Médicaments

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

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Date de début	Population
AUTRICHE	OUI	Dès obtention de l'AMM Population AMM
FINLANDE		
DANEMARK		
SUEDE		
ANGLETERRE	Pas de prise en charge	Pas d'évaluation par NICE

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant :

- une étude PIX-203 de phase II dans laquelle PIXUVRI a été utilisé à des posologies différentes de celle de l'AMM et par conséquent, ne sera pas prise en compte.
- une étude AZA-II-01 (PIX201) de phase II qui a inclus des patients avec un profil différent de celui retenu par l'indication de l'AMM (les patients inclus dans cette étude pouvaient avoir reçu 0 à 3 traitements antérieurs). Elle ne sera pas prise en compte.
- une étude (PIX301) de phase III analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude PIX301¹ de phase III randomisée (1:1) ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de PIXUVRI versus une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute ou réfractaire, et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse complète (RC, cf Annexe) ou de réponse complète non confirmée (RCnc, cf Annexe) selon les critères IWG LNH 1999. La réponse tumorale a été évaluée en aveugle par un comité indépendant.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- survie sans progression, définie comme le temps entre le début du traitement et la progression de la maladie ou le décès,
- survie globale, définie comme le temps entre le début du traitement et le décès quelle que soit la cause,
- pourcentage de réponse d'une durée d'au moins 4 mois
- durée de la réponse définie comme le temps entre la réponse initiale et la progression de la maladie ou le décès quelle que soit la cause,
- pourcentage de réponse globale, définie comme une réponse complète (RC) ou une réponse complète non confirmée (RCnc) ou une réponse partielle (RP) selon les critères IWG LNH 1999 (cf annexe).

Parmi les critères d'inclusion :

1. LNH agressif (de novo ou transformé) confirmé par l'histologie conformément à la classification REAL/OMS. Les types de lymphome autorisant l'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- lymphome folliculaire de grade III
- lymphome indolent transformé (zones de folliculite autorisées)
- lymphome diffus à grandes cellules B
- lymphome médiastinal à grandes cellules B
- lymphome primitif avec épanchement (y compris précédemment dénommé lymphome immunoblastique)
- lymphome T périphérique non autrement classé (comporte le lymphome diffus à cellules mixtes)
- lymphome anaplasique à grandes cellules et type T/nul primitif

¹ Cancer. 2008; 113: 3192-3198.

Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, Hurtado de Mendoza F, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer J. 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. Epub 2012 May 30.

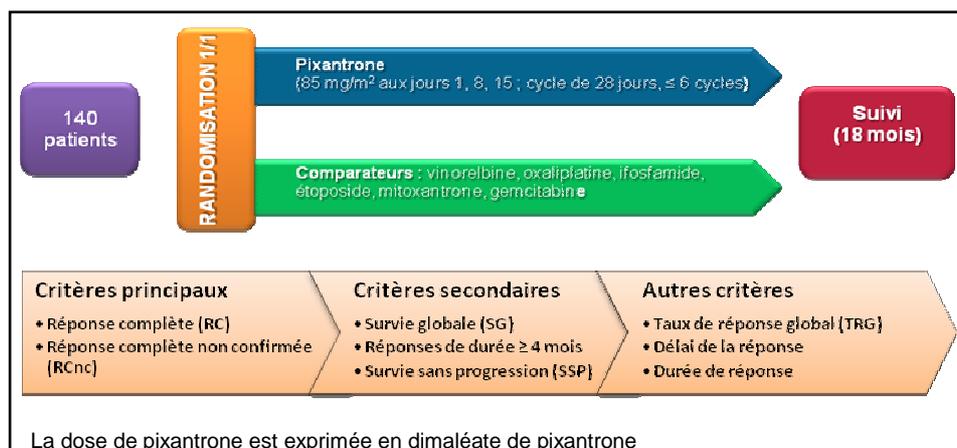
2. Les patients devaient avoir reçu du rituximab dans le cadre des traitements précédents dans les pays où cet agent était considéré comme le traitement recommandé, et si les cellules néoplasiques exprimaient CD20.
3. Au moins une lésion objective mesurable identifiée par TDM, TDM spiralée ou IRM et pouvant être suivie à titre de lésion cible pour détermination de la réponse. Les patients ayant des lésions cutanées, des ganglions lymphatiques palpables, la rate ou la moelle osseuse à titre de seul site atteint n'étaient pas éligibles.
4. Rechute (avec signes de progression de la maladie) après au moins deux protocoles de chimiothérapie précédents, dont un traitement de première ligne par un protocole standard contenant une anthracycline tel que CHOP ou équivalent, et au moins un protocole supplémentaire de polychimiothérapie. Une chimiothérapie à forte dose ou une radiochimiothérapie avec soutien par cellules souches autologues a été décomptée comme un traitement précédent. Une transplantation allogène a été décomptée comme un traitement précédent. Les patients ayant précédemment reçu une allogreffe ne devaient pas avoir présenté une maladie du greffon contre l'hôte grave ou active nécessitant un traitement immunosuppresseur.
5. Les patients devaient avoir été sensibles au dernier protocole contenant une anthracycline/anthracènedione. La sensibilité était définie comme une réponse (RP ou RC confirmée ou non confirmée, cf Annexe) à une anthracycline/anthracènedione d'une durée ≥ 6 mois, suivie d'une rechute.
6. Âge ≥ 18 ans
7. Indice de performance de l'ECOG ≤ 2
9. Hb ≥ 8 g/dl, neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$; en cas d'atteinte de la moelle osseuse, une numération des neutrophiles $> 0,5 \times 10^9/l$, une numération plaquettaire $> 10 \times 10^9/l$.
10. Bilirubinémie sérique $1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'établissement, créatinine $1,5 \times$ LSN, phosphatase alcaline $2 \times$ LSN et ASAT ou ALAT $2 \times$ LSN pour l'établissement. En cas d'atteinte hépatique due au lymphome, les ASAT ou ALAT pouvait être $5 \times$ la LSN pour l'établissement.
12. FEVG ≥ 50 % déterminée par MUGA.

Traitements :

- Pixantrone (PIXUVRI) 85 mg/m² perfusion IV les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 4 semaines pendant 6 cycles.
- Monochimiothérapie au choix de l'investigateur parmi une liste de spécialités reconnues pour avoir une efficacité dans le traitement du LNH : vinorelbine, oxaliplatine, ifosfamide, étoposide, mitoxantrone, gemcitabine (États-Unis) pour un maximum de 6 cycles ou rituximab (États-Unis).

Plan général de l'étude

Figure 1 : Plan général et critères principaux de l'étude PIX301



Après l'arrêt du traitement, les patients ont été suivis pendant 18 mois. L'analyse principale était prévue à la fin du traitement et l'analyse finale de la survie était prévue deux ans après l'inclusion du dernier patient dans l'étude.

Résultats :

Un total de 140 patients a été randomisé. L'âge médian des patients était de 60 ans dans le groupe PIXUVRI et de 58 ans dans le groupe monochimiothérapie.

Environ 80% des patients avaient un état général conservé (indice de performance de l'ECOG de 0 à 1). Pour l'ensemble des patients de l'étude, 76% avaient une maladie de stade III/IV selon la classification de Ann Arbor, 74% un score ≥ 2 pour l'index pronostique international (IPI) et 60% avaient reçu au moins 3 chimiothérapies antérieures.

Résultats du critère de jugement principal

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

Tableau 1 : PIX301 – Analyse de l'efficacité : pourcentage de RC/RCnc

	Pixantrone (n = 70)	Comparateur (n = 70)
Fin du traitement (date de l'analyse principale)		
RC/RCnc, n (%)	14 (20,0 %)	4 (5,7 %)
IC à 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 %)
IC à 95 %	(14,8 %, 36,0 %)	(2,4 %, 15,9 %)
	p = 0,009	

Résultats sur les critères de jugement secondaires

- le pourcentage de réponse globale a été de 37,1% dans le groupe pixantrone vs 14,3% dans le groupe monochimiothérapie, $p = 0,003$.
- la survie sans progression médiane a été de 5,3 mois dans le groupe pixantrone et de 2,6 mois dans le groupe de comparaison ($p = 0,005$).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur :

- la survie globale : 10,2 mois vs 7,6 mois, $p = 0,251$. Les données des patients en vie ont été censurées à 24 mois pour cette analyse.

- la proportion de réponse globale (RC/RCnc/RP, cf Annexe) de durée ≥ 4 mois : 17,1 % vs 8,6 %, $p = 0,206$.
- la durée médiane des réponses objectives (RC/RCnc/RP) : 7 mois vs 4,5 mois; $p = 0,226$.
- la durée médiane des RC/RCnc : médiane 9,6 mois vs 4,0 mois, $p = 0,081$.

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

► Résultats des analyses en sous groupes :

Les résultats du traitement ont été influencés par le nombre de lignes de traitement préalables. Le bénéfice de PIXUVRI administré en traitement de cinquième ligne ou plus n'a pas été établi chez les patients réfractaires à leur dernier traitement. Les données sont limitées pour les patients précédemment traités par le rituximab (38 patients dans le groupe PIXUVRI et 39 patients dans le groupe monochimiothérapie) et ne permettent pas de tirer de conclusion.

Tableau 1 : PIX301 – Résumé des analyses selon la ligne de traitement et l'exposition précédente au rituximab (ITT, n = 140, évaluation du CEI)

Sous-groupe	RC/RCnc (PIX vs comparateur)	TRG (PIX vs comparateur)	SSG (PIX vs comparateur)	Survie globale (PIX vs comparateur)
Traitement précédent par rituximab				
Tous	15,8 % (6/38) vs 7,7 % (3/39) $p = 0,310$	31,6 % (12/38) vs 17,9 % (7/39) $p = 0,194$	RR = 0,83 (0,51, 1,34) $p = 0,438$	RR = 0,95 (0,57, 1,59) $p = 0,843$
3 ^{ème} ligne	30,0 % (3/10) vs 0,0 % (0/9) $p = 0,211$	50,0 % (5/10) vs 0,0 % (0/9) $p = 0,033$	5,7 vs 2,8 mois RR = 0,28 (0,08, 0,94) $p = 0,029$	--
4 ^{ème} ligne	20,0 % (3/15) vs 6,3 % (1/16) $p = 0,333$	40,0 % (6/15) vs 18,8 % (3/16) $p = 0,252$	3,3 vs 2,8 mois RR = 1,44 (0,66, 3,15) $p = 0,360$	--
3 ^{ème} ou 4 ^{ème} ligne	24,0 % (6/25) vs 4,0 % (1/25) $p = 0,098$	44,0 % (11/25) vs 12,0 % (3/25) $p = 0,025$	4,3 vs 2,8 mois RR = 0,83 (0,46, 1,50) $p = 0,529$	10,2 vs 6,1 mois RR = 0,90 (0,47, 1,75) $p = 0,765$
≥ 5 ^{ème} ligne	7,7 % (1/13) vs 21,4 % (3/14) NS	7,7 % (1/13) vs 28,6 % (4/14) NS	--	--
Pas de traitement précédent par rituximab**				
Tous	25,0 % (8/32) vs 3,2 % (1/31) $p = 0,026$	43,8 % (14/32) vs 9,7 % (3/31) $p = 0,004$	RR = 0,40 (0,23, 0,69) $p = 0,001$	RR = 0,63 (0,34, 1,17) $p = 0,142$
3 ^{ème} ligne	37,5 % (6/16) vs 6,7 % (1/15) $p = 0,083$	56,3 % (9/16) vs 13,3 % (2/15) $p = 0,023$	6,1 vs 1,9 mois RR = 0,36 (0,16, 0,80) $p = 0,009$	--
4 ^{ème} ligne	22,2 % (2/9) vs 0,0 % (0/9) $p = 0,471$	44,4 % (4/9) vs 11,1 % (1/9) $p = 0,294$	6,5 vs 3,4 mois RR = 0,25 (0,08, 0,77) $p = 0,010$	--
PIX = PIXUVRI Comparateur = monochimiothérapie *Ligne de traitement = nombre de lignes précédentes de traitement + traitement dans l'étude PIX301. Troisième ligne signifie deux traitements précédents plus le traitement à l'étude. Quatrième ligne signifie trois traitements précédents plus le traitement à l'étude. Les pourcentages de réponse incluent toutes les réponses jusqu'à la fin de l'étude PIX301. Les valeurs de p issues d'un test exact bilatéral de Fisher sont présentées pour les comparaisons des taux de réponse, et les valeurs de p issues d'un test du log-rank le sont pour les analyses de Kaplan-Meier. L'intervalle de confiance à 95 % est mentionné pour les risques relatifs. **Un seul patient non précédemment traité par rituximab a été traité en ≥ 5 ^{ème} ligne. Ce patient du groupe PIXUVRI a présenté une réponse partielle.				

08.2 Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 42,6% des patients du groupe PIXUVRI versus 37,3% des patients du groupe monochimiothérapie. Parmi ceux-ci les plus fréquents dans le groupe PIXUVRI ont été :

- une neutropénie 10,3% vs 1,5%,
- une atteinte cardiaque (7,4% vs 1,5%, dont une insuffisance cardiaque notée chez 2,9% dans le groupe PIXUVRI vs 1,5% dans le groupe comparateur)
- une asthénie : 7,4% vs aucun cas dans le groupe comparateur

L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe PIXUVRI que dans le groupe monochimiothérapie : neutropénie (50% vs 23%), leucopénie (25% vs 10,4%), asthénie (23,5% vs 13,4%), infections (42,6% vs 28,4%), diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (19,1% vs 10,4%), anorexie (11,8% vs 6%), toux (22,1% vs 4,5%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude PIX301 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) 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 (États-Unis), rituximab (États-Unis).

Un total de 140 patients a été randomisé. L'âge médian des patients était de 60 ans dans le groupe PIXUVRI et de 58 ans dans le groupe monochimiothérapie.

Pour l'ensemble des patients de l'étude, 76% avaient une maladie de stade III/IV selon la classification de 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.

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%).

La Commission souligne 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.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre de l'octroi de l'AMM conditionnelle, le titulaire de l'AMM doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Mener une étude de phase III randomisée et contrôlée (PIX306) avec pixantrone-rituximab versus gemcitabine-rituximab chez des patients présentant 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 pour une greffe autologue de cellules souches (GACS (2e ligne) ou chez lesquels une GACS a échoué (3e ou 4e ligne).	30 Juin 2015

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) 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 chimiosensible 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 stade de la maladie, aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard. Pixantrone (PIXUVRI) constitue un traitement de 3eme ou de 4eme 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le lymphome non hodgkinien 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 est moyen.

▀ Intérêt de santé publique :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital. Le fardeau de santé publique représenté par la population des patients relevant de l'indication revendiquée (LNH agressifs à cellules B à rechutes multiples ou réfractaires) est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Cancer 2009-2013). Celui-ci n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes.

Les données des essais cliniques disponibles, notamment une étude comparative versus traitement de référence, montrent une amélioration du taux de réponse complète et de la survie sans progression (gain de 2,7 mois). Toutefois, en l'absence d'amélioration en termes de survie globale ou de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour la spécialité PIXUVRI. De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée (profil des patients traités et stratégie thérapeutique différents en pratique réelle).

La spécialité PIXUVRI ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins (absence de données)

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PIXUVRI dans cette indication.

- ▀ A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par une AMM chez ces patients.
- ▀ PIXUVRI constitue un traitement de 3ème ou 4ème ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu du niveau non optimal de la démonstration d'efficacité mais de l'absence d'alternative médicamenteuse validée en 3ème ou 4ème 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, inexistante) dans la prise en charge de cette maladie.

010.3 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).

Des projections effectuées par l'Institut de Veille Sanitaire pour 2010 et 2011 (répartition mondiale normalisée selon l'âge) ont indiqué 10 777 nouveaux diagnostics de LNH en 2010 et 11 631 en 2011 (dont 55 % chez des hommes), avec une incidence de 12,5 par 100 000 hommes et de 8,3 par 100 000 femmes par an.

Les LNH agressifs représentent 50 à 60% des LNH, ce qui correspondrait à 5 800 à 7 000 patients par an sur la base des projections pour 2011.

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 (1 740 à 2 100 patients par an).

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 (1 600 à 1 900 patients par an). Néanmoins en fonction de l'état général (indice de performance 3 à 4) et de facteurs de co-morbidités, il peut apparaître hasardeux voire délétère de proposer une troisième ou quatrième ligne de traitement ce qui permet d'envisager une population cible de 1000 à 1500.

Cette population est celle des patients éligibles à un traitement par pixantrone.

Au total, la population cible de PIXUVRI est estimée à 1 000 à 1 500 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

La Commission réexaminera la spécialité PIXUVRI dans un délai de 2 ans après sa mise à disposition.

ANNEXE : définition des réponses selon les critères IWG LNH 1999

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.