

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PIXUVRI (pixantrone), anthracycline et apparentés

Pas d'avantage clinique démontré dans le lymphome non hodgkinien agressif à cellules B

L'essentiel

- ▶ PIXUVRI a l'AMM en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire.
- ▶ Chez les patients réfractaires, la pixantrone est utilisée en chimiothérapie de 3ème ou 4ème ligne. Le bénéfice du traitement par la pixantrone en cinquième ligne ou plus n'a pas été établi chez ces patients.

Stratégie thérapeutique

- En première ligne de traitement du 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 ou rechutent après un traitement de première ligne (maladie réfractaire primaire). Chez ces patients, il convient de proposer un traitement dit de « rattrapage » (chimiothérapie de deuxième ligne).
 - Si une réponse est obtenue avec ce traitement, les patients sont considérés comme chimiosensibles. Un traitement de consolidation par chimiothérapie à haute dose (intensification thérapeutique) avec autogreffe de cellules souches peut être proposé. Les critères d'éligibilité majeurs à une intensification thérapeutique avec autogreffe sont : maladie chimiosensible, indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et âge inférieur à 65 à 70 ans. Les patients qui ont une maladie chimiosensible mais ne sont pas éligibles à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge, ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés.
 - Ceux qui n'ont pas répondu au traitement de rattrapage de deuxième ligne peuvent être candidats à une chimiothérapie de troisième ligne comme la pixantrone. A ce stade de la maladie, il n'y a pas de chimiothérapie standard.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

PIXUVRI est un traitement de 3ème ou 4ème ligne du LNH agressif à cellules B chez des patients réfractaires aux traitements antérieurs ayant inclus une autogreffe, si celle-ci était indiquée.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a comparé la pixantrone à une monochimiothérapie laissée au choix de l'investigateur chez 140 patients atteints d'un LNH en rechute ou réfractaire, et ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures. La monochimiothérapie 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.
- Le pourcentage de réponse complète (RC) ou de réponse complète non confirmée (critère de jugement principal) a été de 20 % dans le groupe PIXUVRI versus 5,7 % dans le groupe monochimiothérapie, $p = 0,021$. La pixantrone a été supérieure à la monochimiothérapie en termes de pourcentage de réponse globale (37,1 % versus 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 versus 7,6 mois, $p = 0,251$), la proportion de réponse globale (RC/RCnc/RP) de durée ≥ 4 mois (17,1 % versus 8,6 %, $p = 0,206$) et la durée médiane des réponses objectives (7 mois versus 4,5 mois; $p = 0,226$). Selon une analyse en sous-groupes, la pixantrone n'a pas d'apport établi chez les patients réfractaires à une cinquième ligne ou plus de traitement. Les données sont limitées chez les patients précédemment traités par le rituximab (38 patients dans le groupe pixantrone et 39 dans le groupe monochimiothérapie). Etant donné qu'en

Europe, la plupart des patients ayant eu des rechutes multiples ou réfractaires aux traitements ont déjà reçu du rituximab recommandé dès la première ligne, l'apport de PIXUVRI dans cette population reste 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 pixantrone que dans le groupe monochimiothérapie ont été : neutropénie (50 % versus 23 %), infections (42,6 % versus 28,4 %), asthénie (23,5 % versus 13,4 %), anorexie (11,8 % versus 6 %), toux (22,1 % versus 4,5 %), décoloration de la peau (10,3% versus 0 %) diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (19,1 % versus 10,4 %), insuffisance cardiaque (2,9 % versus 1,5 %).
- Il faut souligner 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'autogreffe de cellules souches lors des rechutes antérieures n'a concerné que 15 % des patients de l'étude. Les patients inclus avaient un âge médian de moins de 65 ans (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 un indice de performance de 0 à 1), compatibles avec un recours à la greffe de cellules souches.
 - Les données disponibles soulèvent donc la question de la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique. La Commission considère de ce fait que le niveau de démonstration de l'efficacité de PIXUVRI dans cette indication n'est pas optimal.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PIXUVRI est faible.
- 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 LNH agressif à cellules B, PIXUVRI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de cette maladie.
- Avis favorable à 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 10 juillet 2013 (CT-12646)
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 »