

**MABTHERA® (RITUXIMAB)**

(1658 cas en indications hors référentiel **2016**, soit 30% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

**INDICATIONS HORS REFERENTIELS CANCERO** (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

**827 cas au total, 1 indication hors référentiels (≥ 10 cas) rajoutée par rapport à celles déjà rencontrées en 2014 et 2015**

**(Source données CBUS 2016)**

**Méthodologie utilisée :**

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

**Comparaison données 2016/2015 : Tableau comparatif indications hors référentiel nb cas 2016/nb de cas 2015**

	2016	2015
<b>Nb cas toutes spécialités confondues</b>	<b>5468</b>	4863
<b>Nb cas Mabthera®</b>	<b>1658 (30%)</b>	1469 (30 %)
- <b>CANCERO</b>	<b>827</b>	708
- <b>HORS CANCERO</b>	<b>831</b>	761

**1 nouvelle indication à plus de 10 cas rajoutée par rapport à 2015 :**

**- LAL B CD20+ en rechute : 11 cas**

*La nouvelle indication 2016 concernant **la maladie de Castleman figure dans le document « hors cancéro »** cette pathologie pouvant être classée en cancérologie ou médecine interne selon les établissements.*

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C :

**Grade A** : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1 ;

**Grade B** : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

**Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3, séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

**Libellé des avis COMEDIMS**

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
<b>V</b>	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
<b>SAS</b>	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
<b>NRC</b>	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
<b>IdD</b>	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

**1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE sur les nouvelles indications 2016 (pour les indications déjà rencontrées en 2014 et 2015 se reporter aux documents correspondants (résumé ci-dessous des indications communes à 2014 et 2015 non ici traitées car analyse détaillée faite dans les documents 2015 et 2016))**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2016	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
<b>Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) B CD20+ -1<sup>ère</sup> ligne induction chez l'adulte</b>	<b>V</b>	A	<b>Maury 2016 (ERC)</b> Une étude randomisée du GRAALL sur 209 adultes CD20+ Ph- a comparé	<i>Indication IV :</i> LAL à cellule B CD20+ - en rechute chez l'enfant, traitement en association - nouvellement diagnostiquée chez l'adulte	11	<b>21780 €</b> 375 mg/m <sup>2</sup> 16 à 18 perfusions

-en rechute chez l'adulte	IdD	<p><b>A</b></p> <p><b>chimiothérapie (protocole GRAALL-2005) avec ou sans rituximab.</b> Avec un suivi moyen de 30 mois, la survie sans évènement était plus longue dans le groupe rituximab (p=0,04), le taux de survie estimé à deux ans sans évènement était de 65% vs 52%. Le taux d'incidence d'effets indésirables sévères était identique dans les deux groupes.</p> <p><b>Thomas 2010 (ERC)</b> Une étude contrôlée sur 282 cas adolescents et adultes a comparé le protocole hyper CVAD avec ou sans rituximab. <b> Chez les sujets jeunes (&lt; 60 ans) CD20+, les taux de rémission complète durable et de survie globale étaient supérieurs (70% vs 38%, p=0,001 et 75% vs 47%, p=0,003).</b> <b> Par contre chez les sujets CD20- , les taux étaient similaires ;</b> <b> Les patients plus âgés avec CD20+ n'ont pas vu d'amélioration de l'ajout du rituximab.</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>Chevallier 2012</b> Une étude pilote française sur 9 patients adultes en rechute ou réfractaire CD20+ traités par rituximab associé à la chimiothérapie a montré une rémission complète chez 4 patients et une clairance supérieure de 50% des blastes chez 4 autres</p>			<p><b>19060 €</b> 375 mg/m<sup>2</sup> Au moins 14 à 15 perfusions sur les périodes d'induction puis de maintenance</p> <p>NR</p>
---------------------------	-----	--	--	--	---

		<b>C</b>	patients, 1 patient en échec.  <b>Kadia 2015</b> <b>Une étude ouverte prospective de phase II sur 37 patients dont 8 patients LAL B CD20+ réfractaires ou en rechute avec rituximab associé au protocole MOpAD a montré un <u>taux de réponse globale de 39% et pour les patients CD20+ trois réponses complètes ou réponse complète sans récupération du taux de plaquettes.</u></b>			<b>10890 €</b> <i>375 mg/m<sup>2</sup> J1 et J15 sur 4 cycles</i>
<b>Maladie de Castleman</b>	<b><i>Voir la mise à jour hors cancéro correspondante</i></b>					

**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 2,42 €)

**MOpAD :** methotrexate – vincristine-asparaginase pégylée- dexamethasone

**Hyper CVAD :** cyclophosphamide – vincristine- dexamethasone-doxorubicine

**Protocole GRAALL-2005 :** protocole comportant plusieurs phases (induction, consolidation,intensification,maintenance) et associant en particulier prednisone,methotrexate,vincristine,daunorubicine,L-asparaginase,cyclophosphamide,idarubicine,cytarabine,dexamethasone,mercaptopurine,etoposide

## **2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Thomas D A et al.** Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol** 2010 Aug 20;28(24):3880-9.

**Maury S et al.** Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **N Engl J Med** 2016 Sep 15;375(11):1044-53.

**Chevallier P et al.** Rituximab for the treatment of adult relapsed/refractory CD20 positive B-ALL patients : a pilot series. **Leuk Res** 2012 Mar;36(3):311-5.

**Kadia T M et al.** Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. **Am J Hematol** 2015 Feb;90(2):120-4.

### 3. ANNEXE RESUME RECAPITULATIF DES INDICATIONS CANCERO DEJA RENCONTREES EN 2014 ET 2015

Indication	Avis COMEDIMS
<b>2014</b>	
LNH folliculaire :- première ligne en induction avec chimiothérapie ou en monothérapie -en rechute en association avec la bendamustine	IdD V
LNH cérébral en association au méthotrexate et / ou autres antinéoplasiques	V
LNH extraganglionnaire de type MALT	IdD
LNH zone marginale :- en première ligne en association avec la bendamustine - en monothérapie en induction maintenance - en rechute en association :- avec le bortezomib - avec la bendamustine	IdD IdD IdD V
Leucémie à tricholeucocytes	NRC
Lymphome diffus à grandes cellules B en première ligne en association : - RACVBP -RHSDC + ASCT	V NRC
Lymphome de Burkitt en première ligne en association : - méthotrexate et cytarabine -autres protocoles	V IdD
LNH du manteau :-en première ligne en association avec chimiothérapie -en rechute ou réfractaire : - RFCM - R-Bendamustine -R-ibrutinib	V V V NRC
Maladie de Hodgkin type POPPEMA en monothérapie ou associé à R-ABV(D)	IdD
Réactivation EBV sur allogreffe	IdD
Maladie de Waldenström : -en association avec chimiothérapie -en monothérapie	V NRC