



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 décembre 2006

**MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion (CIP 560 600-3)**

**B/2**

**MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion (CIP 560 602-6)**

**B/1**

**ROCHE**

rituximab

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Date de l'AMM (européenne centralisée) et de ses rectificatifs : 2 juin 1998 – 21 mars 2002 – 2 août 2004 - 6 juillet 2006

Motif de la demande : inscription collectivités dans l'extension d'indication «PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif rituximab

### 1.2. Originalité

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique. MabThera® est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique ayant pour cible le lymphocyte B, indiqué dans le traitement de la PR.

### 1.3. Indications

Indications antérieures à la demande :

Lymphomes non-hodgkiniens

MabThera est indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CVP" pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Polyarthrite rhumatoïde

**MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).**

### 1.4. Posologie

La posologie recommandée de MabThera® est de 1000 mg par perfusion I.V., suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle.

L'activité de la maladie doit être régulièrement surveillée. Les données cliniques d'efficacité et de tolérance relatives au retraitement par MabThera® sont limitées. Dans une petite cohorte, environ 600 patients présentant des signes d'activité de leur maladie ont été retraités 6 à 12 mois après le traitement précédent. Ces patients ont reçu 2 à 5 traitements par MabThera®.

Certains patients ont développé des anticorps humains anti-chimériques (HACA) après les deux premières perfusions de MabThera®. La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs. Chez un patient présentant des HACA, un échec de déplétion lymphocytaire B a été observé après plusieurs traitements. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque du retraitement par MabThera® doit être soigneusement évalué. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.

Il est possible de poursuivre un traitement par glucocorticoïdes, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou analgésiques, pendant un traitement par MabThera®.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant MabThera® pour diminuer la fréquence et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion.

**Première perfusion de chaque traitement**

Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

**Deuxième perfusion de chaque traitement**

La vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC02	rituximab

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament actuellement disponible en France n'a l'AMM dans le traitement de la PR après réponse inadéquate ou intolérance à un anti-TNF.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Trois études ont été présentées dans le dossier :

- seule l'étude REFLEX a été réalisée dans l'indication de l'AMM,
- deux autres études de phase II : EDWARDS et DANCER sont présentées.

#### **Etude REFLEX**

Etude contrôlée, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de MabThera® en association au MTX par rapport au MTX seul chez 520 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF pendant 24 semaines.

A la fin de la 24<sup>ème</sup> semaine, les patients ont été suivis en ouvert pendant 18 mois.

#### Critères d'inclusion

- Antécédent de réponse inadéquate à un traitement antérieur ou actuel par etanercept, infliximab ou adalimumab, liée soit à une toxicité médicamenteuse, soit à une efficacité insuffisante (etanercept depuis au moins 3 mois à la dose de 25 mg deux fois par semaine, au moins 4 perfusions d'infliximab  $\geq$  3 mg/kg, ou adalimumab depuis au moins 3 mois à 40 mg toutes les 2 semaines).
- Les patients devaient avoir reçu du MTX à la dose de 10-25 mg/semaine (p.o. or parentéral) pendant au moins 12 semaines et devaient être à dose stable depuis 4 semaines avant leur entrée dans l'étude.
- Tous les DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) autres que le MTX devaient être interrompus depuis au moins 4 semaines avant la randomisation (8 semaines pour infliximab, leflunomide et adalimumab).
- PR active définie par au moins 8 articulations enflées et 8 douloureuses, une CRP  $\geq$  15 mg/l ou VS  $\geq$  28 mm/h

Critère principal de jugement : taux de réponse ACR<sup>1</sup> 20 à la semaine 24.

#### Critères secondaires :

- Proportion de patients répondeurs à l' ACR 50/70 à la semaine 24
- Variation du DAS 28 à la semaine 24<sup>2</sup>
- Proportion de patients répondeurs selon les critères de l'EULAR<sup>3</sup>
- ACR n
- FACIT-score<sup>4</sup>
- SF-36<sup>5</sup>

<sup>1</sup> American College of Rheumatology. Il s'agit d'un critère composite avec des paramètres biologiques et cliniques incluant raideur, gonflement et douleur articulaire. Réponse ACR 20 consiste en une amélioration de 20 % du nombre d'articulations sensibles et enflées et en une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants : évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin, évaluation de la douleur par le patient, incapacité et un marqueur de l'inflammation.

<sup>2</sup> le score DAS 28 se calcule sur 28 articulations, il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites et l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. La maladie est très active si le score est supérieur à 5,1 et inactive si le score est inférieur à 2,6.

<sup>3</sup> La réponse à l'EULAR classe les changements de score DAS 28 en 3 catégories : bon, moyen, pas de réponse.

<sup>4</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. Ce score varie de 0 à 52, et plus le score est haut, moins la fatigue est importante.

<sup>5</sup> Short-Form Health Survey 36 permet d'évaluer la qualité de vie en fonction de la santé. Le questionnaire contient 36 questions au total. Chaque domaine est évalué sur une échelle de 0 à 100 (0 = le pire état ; 100 = le meilleur état). La population générale présente des valeurs de 70 à 80.

- Score de Sharp modifié<sup>6</sup>

### Traitements

Les patients ont reçu deux perfusions d'1g de MabThera<sup>®</sup> à 2 semaines d'intervalle ou un placebo.

Tous les patients ont également reçu :

- MTX (p.o ou I.M) : 10 à 25 mg/semaine,
- des folates (au moins 5 mg/semaine),
- méthylprednisolone I.V, 100 mg 30 minutes avant les injections de MabThera<sup>®</sup> ou de placebo et,
- prednisone orale 60 mg de J2-J7 et 30 mg de J8-J14.

### Résultats (Analyse en ITT)

#### Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Placebo+ MTX (N = 201)	MabThera <sup>®</sup> + MTX (N = 298)
Age (moyenne)	52,9	52,2
Ancienneté de la PR (années)	11,74	12,15
Nombre moyen d'articulations gonflées (66)	22,9	23,4
Nombre moyen d'articulations douloureuses (68 )	32,9	33,9
DAS moyen <sup>7</sup>	6,8	6,9
HAQ-DI moyen <sup>8</sup>	1,9	1,9
Nombre moyen de DMARD hors MTX reçus préalablement	2,5	2,6
Nombre moyen d'Anti-TNF	1,5	1,5
Facteur rhumatoïde positif (%)	80 %	79 %
Score de Sharp-Genant moyen	48,2	48

#### Critère principal

Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 a été statistiquement plus élevé avec MabThera<sup>®</sup> + MTX (51% soit 153/298) qu'avec le méthotrexate seul+ placebo (18% soit 36/201) , p<0,001.

#### Critères secondaires

	Placebo + MTX (n= 201)	MabThera <sup>®</sup> + MTX (n=298)	p
Réponse ACR 50 à la semaine 24	11 (5%)	80 (27%)	<0,0001
Réponse ACR 70 à la semaine 24	3 (1%)	37 (12%)	<0,0001
Réduction DAS 28 par rapport à l'inclusion	- 0.4	- 1.9	<0.0001

<sup>6</sup> Score de Sharp modifié prend en compte les lésions de l'avant-pied ainsi que les luxations et subluxations. Score allant de 0 à 448 : score d'érosions (0-280) + score de pincements (0-168)

<sup>7</sup> Disease activity score : score validé de mesure d'activité de la PR.

<sup>8</sup> Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Questionnaire à remplir par le patient pour l'évaluation de sa capacité fonctionnelle physique. Il permet d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde.

Réponse EULAR bonne à modérée	22 %	65%	p< 0.0001
----------------------------------	------	-----	-----------

MabThera<sup>®</sup> +MTX a été statistiquement supérieur au MTX seul sur les critères ACR 50, 70, DAS 28 et réponse EULAR.

Aucune différence n'a cependant été observée sur le score global de Sharp Genant et sur la réduction des érosions osseuses à la semaine 24. Une différence statistiquement significative en faveur de MabThera<sup>®</sup> + MTX a été observée uniquement sur un item : le SJN (score évaluant le pincement artriculaire).

## **Etudes de phase II**

### **EDWARDS<sup>9</sup> ( WA 16291)**

L'association MabThera<sup>®</sup> + MTX permet d'obtenir une meilleure réponse ACR 50 que le MTX seul chez les patients ayant une PR active n'ayant pas répondu à un ou plusieurs DMARD autres que le MTX. Cependant, MabThera<sup>®</sup> en monothérapie n'a pas été statistiquement supérieur au MTX seul.

#### **Résultats sur le taux de réponse ACR 50 à la semaine 24 (critère principal)**

	MTX +Placebo (n= 40)	MabThera <sup>®</sup> seul (n= 40)	MabThera <sup>®</sup> + Cyclo (n= 41)	MabThera <sup>®</sup> + MTX (n=40)
Réponse ACR 50 à la semaine 24	5 (13%)	13 (33%)	17 (41%)	17 (43%)
Différence vs MTX seul	–	NS	0,005	0,005

### **DANCER<sup>10</sup> (WA 17043)**

MABTHERA (1 g x2 ou 0,5 g x 2) en association au MTX permet d'obtenir une meilleure réponse ACR 20 que le MTX seul chez 465 patients atteints de PR active n'ayant pas répondu à au moins 5 autres DMARDs et/ou des anti-TNF.

	MTX + Placebo (n= 122)	MabThera <sup>®</sup> 2x 0,5 g + MTX (n= 123)	MabThera <sup>®</sup> 2x 1g + MTX (n= 122)
Réponse ACR 20 à la semaine 24	34 (27,9%)	68 (55,3%)	66 (54,1%)
Différence vs placebo	–	<0,0001	<0,001

## **Extensions en ouvert des 3 études**

Les taux de réponse ACR 20 et 50 observés à 24 semaines se sont maintenus à 48 semaines.

### **3.2. Tolérance**

Les données de tolérance sont issues des études de phase II, III et des phases d'extension. Au total, 990 patients ont reçu au moins une dose de MabThera<sup>®</sup>.

<sup>9</sup>Edwards et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. NEJM 2004; 350 : 2572-8.

<sup>10</sup>P. Emery et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment, arthritis & rheumatism 2006; 54 (5) : 1390-1400.

Dans l'ensemble des études poolées, la proportion de patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été comparable dans les 2 groupes de traitement : MabThera<sup>®</sup> + MTX et MTX seul, mais en dehors des réactions aiguës à la perfusion et des infections plus fréquentes avec MabThera<sup>®</sup>. Il s'est agi principalement d'infections respiratoires hautes et urinaires.

Dans l'étude de phase III, l'incidence des réactions aiguës liées à la perfusion a été plus importante sous MabThera<sup>®</sup> + MTX (23%) que sous placebo +MTX (18%) après la première perfusion.

Dans les études de phase II, une proportion plus importante de patients du groupe MabThera<sup>®</sup> + MTX a eu une réaction aiguë à la 1ère perfusion (32% versus 21%) et a eu une infection (37% vs 30%).

Onze pour cent des patients traités par MabThera<sup>®</sup> ont eu des effets cardiovasculaires. L'effet indésirable le plus fréquent a été une tachycardie. Trois effets indésirables graves ont été considérés comme liés à MabThera<sup>®</sup> : un infarctus du myocarde, une tamponnade et une insuffisance cardiaque. Ces effets sont apparus chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires, d'où une contre-indication de MabThera<sup>®</sup> en cas d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non-contrôlée.

Le nombre de patients étudiés est trop faible et les durées des études trop limitées pour évaluer précisément le risque de cancers lié à MabThera<sup>®</sup>.

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité de MabThera<sup>®</sup> (2x 1g) en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF a été démontrée dans l'étude pivot REFLEX. Cette étude a mis en évidence la supériorité, en termes d'efficacité, de l'association MabThera<sup>®</sup> + MTX par rapport au MTX seul chez 520 patients : le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines a été de 51% dans le groupe MabThera<sup>®</sup> + MTX vs 18 % sous MTX seul,  $p < 0,001$ . Cependant, aucun effet structural (score global de sharp Genant) n'a été démontré à 24 semaines.

La commission regrette l'absence d'étude versus un autre anti-TNF.

Le profil de tolérance de MabThera<sup>®</sup> est apparu similaire à celui du MTX à l'exception des réactions à la perfusion et du risque infectieux qui ont été plus importants sous MabThera<sup>®</sup>. Des effets indésirables cardiaques ont été observés chez 11% des patients traités par MabThera<sup>®</sup>. Cette spécialité est contre-indiquée dans la PR, en cas d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non-contrôlée.



## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique grave et invalidante, est important. Celui induit par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré du fait de sa taille restreinte.

Améliorer la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO\*.

Compte tenu d'une part, de la taille de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie (modérée) mais, d'autre part, de la taille restreinte de la population, de l'incertitude de la tolérance à long terme et de l'absence de comparaison aux anti-TNF, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Aucune autre spécialité n'est indiquée spécifiquement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

Le service médical rendu par MabThera® est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MabThera® en association au méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique.

Le méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique ou à un anti-TNF selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade.

Cependant, selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF à 2 ans.

En association au méthotrexate, MabThera® à la posologie de 2 fois 1g a démontré son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.

---

\* Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique.

Cependant, les données cliniques d'efficacité et de tolérance relatives au retraitement par MabThera<sup>®</sup> sont limitées. Par ailleurs, il faudra rester prudent en raison de la déplétion B persistante provoquée par MabThera<sup>®</sup>, du fait de l'insuffisance de données et du faible recul sur la reprise éventuelle d'un traitement immunosuppresseur après MabThera<sup>®</sup>.

#### **4.4. Population cible**

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients. Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.

Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement.

La population cible des anti-TNF dans cette indication serait comprise entre 10 000 et 26 000 patients.

Selon les experts, 1/3 des patients qui sont traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance, la population cible de MabThera<sup>®</sup> est de 3 500 à 8 000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et à la posologie de l'A.M.M.

##### **4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.**

La Commission de Transparence souhaite qu'une étude de suivi sur le long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour MabThera<sup>®</sup>, conjointement à l'étude de suivi des spécialités Enbrel, Humira et Remicade, selon une méthodologie et un protocole similaires.

La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif :

- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, coprescriptions, ...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...),
- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'évènements indésirables à long terme...),
- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

Par ailleurs, la Commission souhaite disposer des protocoles validés des études menées dans le cadre du Plan de Gestion des Risques.