



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 septembre 2017

rituximab

RIXATHON 100 mg, solution à diluer pour perfusion

B/2 flacons de 10 ml (CIP : 34009 550 344 5 2)

RIXATHON 500 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 550 344 6 9)

Laboratoire SANDOZ

Code ATC	L01XC02 (antinéoplasique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« RIXATHON est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes : <u>Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)</u> - RIXATHON est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. - RIXATHON en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. - RIXATHON en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. - RIXATHON est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif. <u>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</u> RIXATHON en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont

le rituximab, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par le rituximab en association à une chimiothérapie.

Polyarthrite rhumatoïde

RIXATHON 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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que le rituximab, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

RIXATHON, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. »

SMR	Important
ASMR	En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA, solution à diluer pour perfusion.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour RIXATHON par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de RIXATHON dans la stratégie thérapeutique est la même que MABTHERA.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/06/2017 (procédure centralisée) Médicament biosimilaire de MABTHERA 100 mg solution à diluer pour perfusion, 500 mg, solution à diluer pour perfusion Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en néphrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 rituximab

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités de RIXATHON 100 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion et RIXATHON 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion.

RIXATHON 500 mg, solution à diluer pour perfusion est le 2^{ème} médicament biosimilaire de MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion, examiné par la Commission de la transparence, le premier étant TRUXIMA, 500 mg, solution à diluer pour perfusion évalué par la Commission de la transparence le 19 avril 2017 (TRUXIMA, dosé à 100 mg, a ensuite été évalué par la commission le 19 juillet 2017). RIXATHON, TRUXIMA et MABTHERA sont identiques du point de vue du dosage (100 mg et 500 mg existant pour ces 3 spécialités), de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration et des indications thérapeutiques.

Le rituximab est une immunoglobuline glycosylée se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B, induisant leur apoptose. RIXATHON, comme MABTHERA a l'AMM dans le traitement du lymphome non-hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique (voir le détail des indications dans le paragraphe 03).

Dans le cadre de l'évaluation de MABTHERA par la Commission de la transparence, le service médical rendu par cette spécialité a été jugé important pour l'ensemble des indications de l'AMM. MABTHERA existe aussi au dosage de 1400 mg en solution pour injection sous-cutanée.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« RIXATHON est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

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

RIXATHON en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

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

RIXATHON est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

RIXATHON en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.

Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont le rituximab, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par le rituximab en association à une chimiothérapie.

Polyarthrite rhumatoïde

RIXATHON 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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que le rituximab, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

RIXATHON, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. »

04 POSOLOGIE

« RIXATHON doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit toujours être donnée avant chaque administration de RIXATHON.

Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si RIXATHON n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien et d'une leucémie lymphoïde chronique.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de RIXATHON, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (RLP).

Chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ou de polyangéite microscopique, l'administration de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par jour est recommandée pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de RIXATHON (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de RIXATHON). Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après le traitement par RIXATHON.

Lymphomes non-hodgkiniens

Lymphome folliculaire non-hodgkinien

Association de traitement

La posologie de RIXATHON en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphome folliculaire n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures.

RIXATHON doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié.

Traitement d'entretien

- Lymphome folliculaire non précédemment traité

La posologie de RIXATHON recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de RIXATHON recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Monothérapie

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de RIXATHON recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par RIXATHON en monothérapie chez les patients ayant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire qui avaient répondu à un traitement antérieur par le rituximab en monothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B

RIXATHON doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole "CHOP". La tolérance et l'efficacité du rituximab n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Aucune réduction de la dose de RIXATHON n'est recommandée. Lorsque RIXATHON est associé à une chimiothérapie, la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel.

Leucémie lymphoïde chronique

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $> 25 \times 10^9/l$, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de RIXATHON, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

La posologie recommandée de RIXATHON en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de RIXATHON.

Polyarthrite rhumatoïde

Les patients traités par RIXATHON doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

Un cycle de traitement par RIXATHON est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg. La posologie recommandée de RIXATHON est de 1 000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24^{ème} semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Les patients traités par RIXATHON doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

La dose recommandée de RIXATHON pour le traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines (quatre perfusions au total).

Un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est recommandé chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite ou de polyangéite microscopique pendant et après le traitement par RIXATHON, de manière appropriée.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du rituximab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

05 BESOIN MEDICAL

En tant que biosimilaire, RIXATHON apporte une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle de MABTHERA.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

RIXATHON étant un biosimilaire, deux autres spécialités contenant du rituximab font partie des comparateurs cliniquement pertinents :

- MABTHERA, solution à diluer pour perfusion (laboratoire ROCHE), médicament biologique de référence, inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis décembre 1998 et ayant fait l'objet de plusieurs évaluations par la Commission dans le cadre de ses différentes indications thérapeutiques. Le SMR a été jugé important dans l'ensemble de ses indications et les ASMR attribuées sont rappelées dans le tableau 1 ci-après.
- TRUXIMA (laboratoire BIOGARAN), autre spécialité biosimilaire de MABTHERA. Lors de son évaluation le 19 avril 2017, la Commission de transparence lui a attribué un SMR important et une ASMR V par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA.

Les comparateurs de RIXATHON sont listés ci-après par indications :

➤ Lymphome non-hodgkinien

Agents alkylants

- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- LEVACT (bendamustine)

Agents antinéoplasiques

- KIDROLASE (asparaginase)

Anticorps monoclonaux

- ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan)
- MABTHERA (rituximab)
- TRUXIMA (rituximab)

Anthracyclines et substances apparentées

- PIXUVRI (pixantrone)

Méthylhydrazines

- NATULAN (procarbazine)

Associations de cytotoxiques

- Protocole CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
- Protocole CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

➤ Leucémie lymphoïde chronique

Agents alkylants

- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- LEVACT (bendamustine) et génériques

Agents antinéoplasiques

- ZYDELIG (idelalisib) non encore inscrit au remboursement

Antimétabolites

- FLUDARA (fludarabine)

Anticorps monoclonaux

- ARZERRA (ofatumumab)
- GAZYVARO (obinutuzumab)
- MABTHERA (rituximab)
- TRUXIMA (rituximab)

Inhibiteurs des protéines kinases

- IMBRUVICA (ibrutinib)

Associations de cytotoxiques

- Protocole FC : fludarabine, cyclophosphamide

➤ **Polyarthrite rhumatoïde**

Agents alkylants

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

Anticorps monoclonaux

- MABTHERA (rituximab)
- TRUXIMA (rituximab)

Anti-TNF

- REMICADE (infliximab) et biosimilaires : INFLECTRA, REMSIMA, FLIXABI
- ENBREL (étanercept) et biosimilaire : BENEPALI
- CIMZIA (certolizumab pegol)
- HUMIRA (adalimumab)
- SIMPONI (golimumab)

Inhibiteur d'interleukines

- ROACTEMRA (tocilizumab)
- KINERET (anakinra)

Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T

- ORENCIA (abatacept)

➤ **Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique**

Agents alkylants

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

Anticorps monoclonaux

- MABTHERA (rituximab)
- TRUXIMA (rituximab)

Tableau 1: Evaluation de MABTHERA par la commission de la Transparence

Indications thérapeutiques de MABTHERA 500 mg	Date de l'avis	SMR	ASMR
Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)			
En association à une chimiothérapie, traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.	01/10/2008	Important	En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités, MabThera en association à une chimiothérapie apporte une ASMR majeure (niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule.
Traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	18/07/2012	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire non précédemment traité, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne.
En monothérapie, traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.
En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone), traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.	29/10/2003	Important	MABTHERA en association à une chimiothérapie "CHOP" apporte une amélioration majeure de niveau I du service médical rendu par rapport à la chimiothérapie "CHOP" seule.
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)			
En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités.	25/05/2011	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), - de la place de cette association R-FC comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.

En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de LLC, en rechute ou réfractaires.	18/07/2012	Important	Dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.
Traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie.	27/01/2010	Important	Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.
Polyarthrite rhumatoïde			
En association au méthotrexate, 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 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).	13/12/2006	Important	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.
Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique			
En association aux glucocorticoïdes, traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.	04/02/2015	Important	Compte-tenu de l'intérêt potentiel du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral chez les patients en rechute et de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des patients atteints de GPA et PAM sévères et actives.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

➤ Lymphome non-hodgkinien

Pour les LNH agressifs, les options thérapeutiques comprennent la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les LNH indolents, les options thérapeutiques comprennent l'abstention thérapeutique et la radiothérapie.

➤ Leucémie lymphoïde chronique

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement potentiellement curateur.

➤ Polyarthrite rhumatoïde

Les différentes interventions thérapeutiques non médicamenteuses sont les suivantes :

- Traitements physiques : kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie ;
- Réadaptation et notamment aménagement de l'environnement ;
- Education thérapeutique du patient et interventions psychologiques ;
- Autres interventions, notamment diététiques.

➤ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Les échanges plasmatiques peuvent être utilisés dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA, en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs, pour répondre à des situations cliniques particulières dont les atteintes rénales sévères (créatininémie > 500 µmol/l) ou les hémorragies alvéolaires graves sur le plan clinique

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents mais dans le cadre de l'évaluation d'un biosimilaire, les comparateurs les plus cliniquement pertinents sont le médicament biologique de référence, MABTHERA, et l'autre spécialité biosimilaire, TRUXIMA.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de la demande repose sur :

- L'étude GP13-201 (partie I), de phase I/II, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles dont l'objectif principal était de démontrer la bioéquivalence entre RIXATHON et MABTHERA en association avec le méthotrexate (MTX) chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) réfractaire ou intolérants aux DMARDs dont un à trois traitements anti-TNF.
- L'étude GP13-301, de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif principal était de confirmer l'équivalence d'efficacité de traitement entre RIXATHON et MABTHERA chez des patients atteints de lymphome folliculaire traités également par cyclophosphamide, vincristine et prednisone. Les résultats présentés sont ceux de l'analyse principale, l'étude est encore en cours pour l'analyse de suivi.

A noter que l'étude GP13-201 disposait également d'une partie 2, avec comme comparateur RITUXAN (rituximab), le médicament de référence commercialisé aux Etats-Unis, non disponible en France. Cette partie 2 ne sera pas détaillée.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de bioéquivalence chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde

7.1.1.1 Méthodologie

Etude GP13-201 (Partie 1)	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la bioéquivalence de RIXATHON par rapport à MABTHERA chez des patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde réfractaire ou intolérants aux DMARDs dont un à trois traitements anti-TNF et traités par méthotrexate (MTX).
Méthode	Etude de phase I/II, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles.
Principaux critères d'inclusion	▪ Age supérieur ou égal à 18 ans, ▪ Diagnostic de PR conforme aux critères de l'ACR (American College of Rheumatology, 1987) depuis au moins 6 mois avant la randomisation, ▪ PR active à la visite 2 : ≥ 6 articulations douloureuses et ≥ 6 articulations enflées ; CRP ≥ 10 mg/L ou ESR ≥ 28 mm/heure, ▪ Séropositifs pour le facteur rhumatoïde et/ou les anticorps anti-CPP à la visite 1, ▪ Avoir une réponse inadéquate ou une intolérance aux DMARDs et à au moins un anti-TNFα, ▪ Avoir été traité par une dose constante de MTX (7,5 à 25 mg/semaine) pendant au moins 4 mois à la dose maximale de 25 mg/semaine et à une dose constante 4 semaines avant la randomisation, ▪ Avoir été traité par acide folique ou équivalent pendant au moins 4 semaines avant la randomisation à une dose stable ≥ 5 mg par semaine, ▪ Avoir arrêté les traitements suivants au moins 4 semaines avant la randomisation : DMARDs, étanercept, certolizumab pegol et adalimumab, ▪ Avoir arrêté les traitements suivants au moins 8 semaines avant la randomisation : leflunomide, infliximab et golimumab, ▪ Les traitements antipaludiques (hydroxychloroquine, chloroquine) ou sulfasalazine en association au MTX devaient être pris depuis au moins 4 mois avant la randomisation et à une dose stable depuis au moins 4 semaines avant la randomisation, ▪ Pour les patients ayant un traitement par corticoïdes, leur dose devait être stable et au maximum 10 mg/jour de prednisone ou équivalent pendant les 2 semaines précédant la randomisation, ▪ Pour les patients ayant été vaccinés, le vaccin devait avoir lieu au moins 4 semaines avant la randomisation selon les recommandations locales, ▪ Pour les patients ayant un traitement par AINS ou anti-COX-2 ou paracétamol/opioïdes faibles dans le cadre du traitement de la PR, leur dose devait être stable au moins 4 semaines avant la randomisation. Pour les autres patients qui en prenaient dans les 4 semaines avant la randomisation, le traitement devait être arrêté au moins 24 heures avant la visite ACR (visites 1, 2, 8 et 14 et en cas de retraitement).
Principaux critères de non inclusion	▪ PR de classe IV selon les critères révisés ACR de 1991, ▪ Concentration sérique de l'IgG, IgM ou IgA inférieure à la limite normale basse à la visite 1 et/ou à la visite 2, ▪ Manifestation systémique de PR, à l'exception du syndrome de Sjögren ▪ Avoir été traité par des opioïdes forts : méthadone, hydromorphone, morphine, ▪ Femme en âge de procréer à moins qu'elle utilise une méthode contraceptive efficace pendant le traitement, ▪ Traitement par injection intra-articulaire (ex : corticoïdes) requis suite à une progression dans les 4 semaines avant la randomisation, ▪ Maladie sous-jacente métabolique, hématologique, rénale, hépatique, pulmonaire, neurologique, endocrine, infectieuse ou gastro-intestinale qui pourrait augmenter le risque du patient, ▪ Pathologie sévère dont : hypertension non contrôlée ($\geq 165/95$ mm Hg), insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe III ou IV), ▪ Bilan sanguin : leucocytes $< 3\,000/\mu\text{L}$; plaquettes $< 1\,000\,000/\mu\text{L}$; neutrophiles $< 1\,500/\mu\text{L}$; hémoglobine $< 8,5$ g/dL à la visite 1 et/ou la visite 2, ▪ Antécédent de maladie hépatique indiqué par une fonction hépatique anormale (ASAT/ALAT, phosphatase alcaline) : un paramètre supérieure à 3 fois la valeur normale supérieure devait être re-testé rapidement avant la randomisation, ▪ Antécédent de traumatisme rénal ou glomérulonéphrite, un seul rein ou DFG < 60 mL/min/1,73m², ▪ Antécédent de maladie lymphoproliférative ou de tumeur maligne dans les 5 ans avant la randomisation (à l'exception d'un cancer de la peau hors mélanome qui a été traité sans signe de récurrence dans les 3 mois, d'un carcinome in situ de l'utérus, polypes

	du colon sans signes invasifs), ▪ Infection connue au VIH, hépatite B ou C active ou latente à la sélection.
Groupes de traitement	RIXATHON : 1000 mg en perfusion IV MABTHERA : 1000 mg en perfusion IV Chaque patient pouvait recevoir jusqu'à 2 fois le traitement. Chaque traitement consistait en 2 perfusions intraveineuses, respectant un intervalle de 2 semaines entre la première et la seconde. Le premier traitement était réalisé de la semaine 0 à la semaine 2. Les patients pouvaient alors recevoir encore une fois le traitement à la semaine 24.
Déroulement de l'étude	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir RIXATHON ou MABTHERA à la dose de 1000 mg par perfusion intraveineuse à deux semaines d'intervalle (jour 1 et jour 15). Les patients ont ensuite été suivis pendant 52 semaines. Les patients ont été échantillonnés pour l'analyse comparative de PK (jusqu'à la semaine 24) et de PD (jusqu'à la semaine 52). Les données sur l'efficacité et la sécurité ont été évaluées de façon régulière jusqu'à la semaine 52. Après la semaine 24, les patients répondeurs (diminution du DAS28 > 1,2 par rapport à la valeur initiale) pouvaient être traités de nouveau s'ils avaient au moins une maladie active résiduelle ($\text{DAS28} \geq 2,6$)¹. Pour ces patients qui ont reçu un deuxième traitement, une évaluation finale sur la PD, l'efficacité et la tolérance a été effectuée 26 semaines après la dernière perfusion du médicament. Les patients non-répondeurs après 24 semaines de traitement ont été traités par un autre traitement de fond et considérés comme sortis de l'étude. ↓ 1^{ère} période de traitement 2x1000 mg Rixathon[®]/Mabthera[®], 2 semaines d'intervalle ↓ 2^{ème} période de traitement 2x1000 mg Rixathon[®]/Mabthera[®], 2 semaines d'intervalle ★ Randomisation
Traitements associés	Méthotrexate (entre 7,5 et 25 mg/semaine) Acide folique (≥ 5 mg/semaine)
Critère de jugement principal	Bioéquivalence définie comme le rapport des moyennes géométriques des AUC_{0-Inf} de RIXATHON par rapport à MABHTERA comprise dans la marge prédéfinie d'équivalence [80% ; 125%].
Parmi les critères de jugement secondaires	- PK/PD - o Concentration sérique maximale observée après la première injection ($C_{\max 1}$) et après la deuxième injection ($C_{\max 2}$) - Efficacité - o Variation du score DAS 28 entre les semaines 4 et 24. - Tolérance et immunogénicité

¹ Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS (*Disease Activity Score*), score composite d'activité de la polyarthrite rhumatoïde élaboré par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie. Ce score mesuré pour 28 sites articulaires prend en compte l'évaluation de la douleur, le nombre de synovites, la vitesse de sédimentation globulaire et l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA).

Les DAS 28 se calculent grâce aux formules suivantes :

$\text{DAS 28 (ESR)} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \ln(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$

$\text{DAS 28 (CRP)} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,36 \times \ln(\text{CRP}+1)] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})] + 0,96$

Définition du niveau d'activité de la PR avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : $\text{DAS 28} \leq 3,2$
- PR active : $\text{DAS 28} > 3,2$
- PR modérément active : $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$
- PR très active : $> 5,1$

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour le calcul de la taille de l'échantillon, un coefficient de variation de 0,33 pour l'AUC_(0-inf) suivant l'administration du rituximab en association avec le MTX a été utilisé². La taille de l'échantillon a été estimée en retenant une puissance de 90 % et un ratio des AUC_(0-inf) entre RIXATHON et MABTHERA de 1,06 comme observé lors des études précliniques. En retenant ces hypothèses, un total de 132 patients (66 dans chaque groupe) était nécessaire. En tenant compte d'une perte de vue d'environ 20 % des patients, 82 patients au total devaient être randomisés dans chaque groupe de traitement. Concernant la bioéquivalence en termes de concentration sérique maximale, en considérant un coefficient de variation de 0,34 et un ratio entre les moyennes géométriques de 1,06, la puissance de l'étude était de 88 % avec 66 patients par groupe de traitement.
Analyse statistique	Critère d'évaluation principal La bioéquivalence entre les deux traitements était considérée démontrée si les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport entre les moyennes des valeurs des aires sous la courbe de RIXATHON et de MABTHERA étaient comprises dans la marge prédéfinie d'équivalence [80 %; 125 %] autour de la moyenne. Critères d'évaluation secondaires La bioéquivalence entre les deux traitements était considérée démontrée si les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) observée après la première injection de RIXATHON et de MABTHERA étaient comprises dans la marge prédéfinie d'équivalence [80% ; 125%] autour de la moyenne. La variation du score DAS28 entre l'inclusion et la semaine 24 a été analysée à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées. La différence entre les traitements et un intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. Afin de démontrer la non-infériorité de RIXATHON par rapport à MABTHERA, la borne haute de l'intervalle de confiance devait être inférieure à la limite prédéfinie de 0,6.

7.1.1.2 Résultats

► Caractéristiques des patients randomisés

Au total, 173 patients ont été randomisés : 86 patients dans le groupe RIXATHON et 87 patients dans le groupe MABTHERA.

Dans la population totale de l'étude, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus dans cette étude étaient majoritairement des femmes 149/173 (86,1 %) et d'origine caucasienne, 140/173 (80,9 %). La moyenne d'âge des patients était de 53,7 ans et 36/173 patients (20,8 %) étaient âgés de plus de 65 ans.

Les patients avaient une PR en moyenne depuis 10,07 ans.

La moyenne du DAS 28-CRP était de 5,83 et pour le DAS 28-ESR de 6,65.

Un seul traitement anti-TNF avait été pris chez 142/173 patients (82,1 %), 2 traitements anti-TNF chez 26/173 patients (15 %) et 3 traitements chez 5/173 patients (2,9 %).

► Critère de jugement principal

Les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport entre les moyennes des valeurs des AUC_(0-inf) de RIXATHON et MABTHERA (1,064 IC_{90%} [0,968 ; 1,169]) ont été comprises dans la marge prédéfinie d'équivalence qui était de [80 %; 125 %] (cf. Tableau 2: Rapport des moyennes des AUC_(0-inf) Tableau 2).

De ce fait la bioéquivalence entre les 2 traitements a été retenue.

Tableau 2: Rapport des moyennes des AUC_(0-inf)

Paramètre PK/PD (unités)	Traitement	N	Moyenne géométrique ajustée	Comparaison des traitements	
				Rapport des moyennes	IC 90 %
AUC _(0-inf) (jour mcg/mL)	RIXATHON	75	6738,51	1,064	[0,968 ; 1,169]
	MABHTERA	70	6334,41		

² Breedveld, F. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J. Clin. Pharmacol.* 2007 ;**47**, 1119–28

► Critères de jugement secondaires

Pour le rapport des moyennes des concentrations sériques maximales après la première injection ($C_{\max 1}$) de RIXATHON et MABTHERA la bioéquivalence n'a pas été obtenue, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % étant de 1,262 supérieur à la borne attendue de 1,25.

Les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport entre RIXATHON et MABTHERA des concentration sérique maximale après la seconde injection ($C_{\max 2}$) (1,036 IC_{90%} [0,944 ; 1,138] ont été comprises dans la marge prédéfinie d'équivalence qui était de [80 %; 125 %] (cf. Tableau 3).

Tableau 3: Rapport des moyennes des concentrations sériques maximales

Paramètre PK/PD (unités)	Traitement	N	Moyenne géométrique ajustée	Comparaison des traitements	
				Rapport des moyennes	IC 90 %
$C_{\max 1}$ (µg/mL)	RIXATHON	79	341,67	1,133	[1,017 ; 1,262]
	MABTHERA	77	301,62		
$C_{\max 2}$ (µg/mL)	RIXATHON	76	386,22	1,036	[0,944 ; 1,138]
	MABTHERA	75	372,63		

En terme d'efficacité, la borne haute de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des moyennes entre RIXATHON et MABTHERA de l'évolution du score DAS28 entre les semaines 4 et 24 a été de 0,462 donc inférieur à la marge de non-infériorité prédéfinie à 0,6. L'équivalence thérapeutique a été retenue (cf. Tableau 4).

Tableau 4: Rapport des moyennes des variations du score DAS28-CRP à la semaine 24

Traitement	N	Variation moyenne	Différence moyenne	IC 95 %
RIXATHON	85	-2,16±0,142	0,07±0,201	[-0,328 ; 0,462]
MABTHERA	82	-2,23±0,143		

7.1.2 Etude d'efficacité chez des patients ayant un lymphome folliculaire

7.1.2.1 Méthodologie

Etude GP13-301	
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité équivalente de RIXATHON par rapport à MABTHERA chez des patients adultes ayant un lymphome folliculaire avancé non préalablement traité.
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles.
Principaux critères d'inclusion	▪ Age supérieur ou égal à 18 ans ; ▪ Lymphome folliculaire de stade avancé CD20 positif non précédemment traités (stade III/IV selon la classification Ann Arbor ; grade 1, 2 ou 3 selon le grade histologique WHO ; nécessitant un traitement selon les recommandations locales ou l'avis du médecin traitant et confirmé par le laboratoire central) ; ▪ Au moins une lésion mesurable d'une lésion nodale > 20 mm dans l'axe long ou d'une lésion extra-nodale ≥ 10 mm dans les axes longs et courts ; ▪ Score ECOG 0, 1 ou 2 ; ▪ Patients avec une fonction cardiaque adéquate définie comme une fraction d'éjection ≥ 45 % mesurée par échocardiographie (ECHO) ou multiple-gated acquisition (MUGA) scan sans signes cliniques anormaux ; ▪ Bilan biologique lors de la sélection (jusqu'à 28 jours avant la randomisation) : hémoglobine ≥ 10 g/dL (sauf anomalie due à une atteinte histologique de la moelle osseuse en raison d'un lymphome) ; neutrophile ≥ $1,5 \times 10^9/L$ (sauf anomalie due à une atteinte histologique de la moelle osseuse en raison d'un lymphome) ; plaquettes ≥ $100 \times 10^9/L$ (sauf anomalie due à une atteinte histologique de la moelle osseuse en raison d'un lymphome) ; bilirubine totale < 1,5 fois la valeur normale supérieure ; ALAT/ASAT < 2,5 fois la valeur normale supérieure ; créatinine < 2 fois la valeur normale supérieure ou clairance > 50 mL/min ; ▪ Sérologie négative ou absence de marqueurs virologiques concernant une hépatite B active ou latente ainsi qu'une hépatite C ;

	▪ Hommes sexuellement actifs acceptant d'utiliser des préservatifs pendant la durée de l'étude et 12 mois après ; ▪ Femmes en âge de procréer acceptant de prendre une méthode contraceptive efficace pendant l'étude et 12 mois après ; ▪ Femmes ménopausées avec au moins 6 mois d'aménorrhée, ou ayant subi une ligature des trompes ou une oophorectomie.
Principaux critères de non inclusion	▪ Lymphome de grade 3b (agressif) de LF ou grade autre que 1, 2 ou 3a ; ▪ Evidence histologique de transformation vers un haut grade ou vers un lymphome diffus à grandes cellules B ; ▪ Patients précédemment traités pour un lymphome par tout traitement, à l'exception de la radiothérapie, qui devait être terminée depuis au moins 4 semaines avant le premier jour du premier cycle et concernait jusqu'à 2 lésions qui ne seront pas évaluées pour la progression ; ▪ Maladie leucémique significative, définie comme un nombre de cellules lymphatiques CD20+ > 10x10⁹ /L ; ▪ Lymphome avec une atteinte du système nerveux central ou de compression de la moelle épinière ; ▪ Infection active et non contrôlée ; ▪ Patients traités par une dose récurrente (> 3 mois) de corticoïde systémique (> 20 mg de prednisone ou environ > 3 mg de dexaméthasone par jour) ; ▪ Malignité dans les 5 ans avant la randomisation, à l'exception de carcinome de l'utérus in situ, de carcinome baso-cellulaire ou de cancer de la peau hors mélanome qui ait été traité ; ▪ Patients ayant une maladie concomitante sévère ou des antécédents, non contrôlée et pouvant interférer avec les résultats de l'étude selon l'investigateur : maladie neurologique, neuropathie de grade ≥ 1, maladie neuromusculaire, fonction hépatique sévèrement atteinte, constipation sévère, cystite ou autre infection, perturbation de la miction, BPCO sévère, hypertension non contrôlée (pression systolique > 160 mmHg ou pression diastolique > 100 mmHg), antécédent d'AVC ischémique ou d'arrêt cardiaque dans les 6 mois avant la sélection, antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie myocardique dans les 6 mois avant la sélection ou d'angor instable (NYHA ≥ II), infection connue au VIH, antécédent ou évidence d'abus d'alcool ou de prise de drogue dans les 6 mois avant la randomisation ; ▪ Chirurgie majeure, biopsie ou trauma dans les 4 semaines avant la sélection ou prévue pendant le traitement ; ▪ Grossesse, allaitement ou prévision de grossesse dans les 6 mois suivants la fin du traitement ; ▪ Patients ayant prévus une vaccination par vaccin vivant dans les 4 semaines avant la sélection ; ▪ Utilisation de facteurs de croissance ou de transfusion pour répondre aux critères d'éligibilité à l'étude durant la période de sélection.
Groupes de traitement	RIXATHON : 375 mg/m² en perfusion IV MABTHERA : 375 mg/m² en perfusion IV Chaque patient pouvait recevoir jusqu'à 8 cycles de traitement.
Déroulement de l'étude	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir en phase d'induction RIXATHON ou MABTHERA à la dose de 375 mg/m² i.v. par perfusion intraveineuse le premier jour de chaque cycle de 21 jours en association à la chimiothérapie CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) jusqu'à 8 cycles sauf en cas de progression ou de toxicité intolérable. Les patients ont été stratifiés selon le score FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) en 2 groupes (faible/intermédiaire ou élevé), ainsi que par la zone géographique en 3 régions (Asie-Pacifique, Amérique latine, Europe). Les patients répondeurs (réponse complète ou partielle), sont ensuite rentrés dans une phase de maintenance et ont reçus la molécule assignée lors de la randomisation avec une prise tous les 3 mois (2 mois pour les patients en Italie) pour une durée maximum de 2 ans. L'étude est en cours et sera finalisée lorsque tous les patients auront atteints 3 ans de suivi ou seront décédés ou perdus de vue.

	Sélection Stratification : - Score FLIPI - Zone géographique RANDOMISATION 1:1 Traitement d'induction Arm 1: Rixathon® + CVP Arm 2: Mabthera® + CVP Total de 8 cycles (21 jours par cycle) Traitement jusqu'à : - La fin des 8 cycles - Progression de la maladie - Toxicité intolérable FIN DE LA PERIODE D'INDUCTION CR PR Maladie stable ou EI Progression de la maladie Traitement de maintenance et/ou phase de suivi Traitement de maintenance Rixathon®/Mabthera® : Tous les 3 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie TA : tous les 6 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie Evaluation de l'OS : tous les 6 mois jusqu'à 3 ans suivant la randomisation Phase de suivi (PFS) TA : tous les 6 mois pendant 2 ans jusqu'à progression de la maladie ou nouveau traitement anticancéreux Evaluation de l'OS : tous les 6 mois jusqu'à 3 ans suivant la randomisation Phase de suivi (OS) Evaluation de l'OS : tous les 6 mois jusqu'à 3 ans suivant la randomisation Suivi de la tolérance pour tous les patients 30 jours après la dernière dose du traitement dans la phase d'induction ou de maintenance 28 jours 6 mois 2 ans et demi FIN DE L'ETUDE
Traitements associés	Protocole de chimiothérapie (CVP) pendant la phase d'induction : • Cyclophosphamide : Jour 1, 750 mg/m² i.v. • Vincristine : Jour 1, 1.4 mg/m² i.v. • Prednisone : Jour 1 à Jour 5 100 mg p.o.
Critère de jugement principal	Taux de réponse globale (ORR), défini par le pourcentage de patients dont la meilleure réponse était une réponse soit complète soit partielle, mesuré durant la phase d'induction sur la base du critère de réponse modifié pour les lymphomes mâlins (Modified response criteria for malignant lymphoma) ^{3,4,5} .
Parmi les critères de jugement secondaires	- Efficacité : • Evaluation de la réponse complète (CR) et partielle (PR) • Meilleure réponse obtenue • PFS (survie sans progression) et OS (survie globale) - PK/PD : • Cmax (mesure à la fin de l'injection) et Cmin (mesure avant l'injection) - Tolérance et immunogénicité
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de patients requis a été calculé grâce à la formule de Machin et Campbell ⁶ . En tenant compte d'un taux de réponse objective de 81 % pour les deux bras de traitement et d'une marge d'équivalence pré-spécifiée de 12 %, 556 patients étaient requis pour démontrer l'équivalence entre les traitements avec une puissance de 90 % et un intervalle de confiance bilatéral à 95 %. En anticipant un taux de perdus de vue et de déviations majeures du protocole d'environ 10 %, 618 patients devaient être randomisés.
Analyse statistique	Populations d'analyse définies pour toute la durée de l'étude : - Population Randomized Analysis Set (RAS) : tous les patients randomisés - Population Full Analysis Set (FAS) : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement - Population Safety Set (PSS) : sous-population de patients de FAS qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu au moins une évaluation de tolérance - Population Per-protocol Set (PPS) : sous-population de patients de FAS sans déviation majeure au protocole - Population de Maintenance (Maintenance Set) : sous-population de patients qui ont reçu au moins une dose de traitement pendant la phase de maintenance Les critères d'efficacité étaient évalués selon le critère de réponse modifié pour le lymphome malin (Modified Response Criteria for Malignant Lymphoma) basé sur la tomographie ou l'IRM, la biopsie de la moelle osseuse et l'évaluation des symptômes B. Le taux de réponse objective (ORR) était évalué de manière centralisée et en aveugle. Critère d'évaluation principal L'équivalence était démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % était compris dans

³ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al (1999) Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 17:1244-1253.

⁴ Cheson BD (2007a) The international harmonization project for response criteria in lymphoma clinical trials. Hematol Oncol Clin N Am 21:841-854.

⁵ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al (2007b) Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-586.

⁶ Machin D, Campbell MJ (1987) Statistical Tables for Design of Clinical Trials, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

l'intervalle prédéfini [-12 ; +12] autour de la différence d'ORR entre les deux traitements.

Critères d'évaluation secondaires

La PFS a été évaluée par l'investigateur. La PFS et l'OS ont été analysés à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 90 %. Une analyse de régression Cox a été menée utilisant le traitement comme co-variable et le score FLIPI comme facteur de stratification. La puissance de l'étude n'a pas été calculée pour démontrer une différence entre les bras de traitement concernant l'OS et la PFS.

7.1.2.2 Résultats

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse principale (sur les données disponibles en date du 10 juillet 2015), complétés par ceux de l'analyse de suivi (sur les données disponibles en date du 10 juillet 2016), réalisée après un suivi médian de 18,15 mois pour le groupe RIXATHON et 22,80 mois pour le groupe MABTHERA.

► Caractéristiques des patients randomisés

Au total, 629 patients ont été randomisés : 314 patients dans le groupe RIXATHON et 315 patients dans le groupe MABTHERA. Deux patients du groupe RIXATHON ont été randomisés à tort et ont été sortis de l'étude avant d'être traités.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans chaque groupe de traitements.

La moyenne d'âge des patients était de 56,9 ans et 289/627 patients (46,1 %) étaient âgés de plus de 60 ans.

Le diagnostic du lymphome avait été posé depuis 3,6 mois en moyenne lors de l'inclusion dans l'étude. Plus de la moitié des patients avaient un score FLIPI indiquant un risque élevé (353/627 patients soit 56,3 %).

Parmi les patients randomisés, 87,3 % (274/314) du groupe RIXATHON et 87 % (274/315) du groupe MABTHERA ont terminé la phase initiale. Puis 73,6 % (231/314) du groupe RIXATHON et 73,3 % (231/315) du groupe MABTHERA ont été inclus dans la phase de maintenance.

► Critère de jugement principal

Les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du taux de réponse globale (ORR) entre le groupe RIXATHON et le groupe MABTHERA dans la population PPS (-0,40 % IC_{95%} [-5,94 ; 5,14]) ont été comprises dans la marge prédéfinie d'équivalence qui était de [-12 ; +12] (cf. Tableau 5).

De ce fait la bioéquivalence entre les 2 traitements a été retenue.

Tableau 5: Différence des ORR (Per Protocol Set)

Traitement	N	ORR		Comparaison des traitements	
		n(%)	IC 90 %	Différence moyenne	IC 95 %
RIXATHON	311	271 (87,1)	[83,59 ; 90,15]	-0,40	[-5,94 ; 5,14]
MABHTERA	313	274 (87,5)	[84,04 ; 90,49]		

De plus, les analyses des ORR réalisées dans la population FAS confirmaient les résultats de la population PPS.

► Critères de jugement secondaires

Les différents taux de réponses ont été comparables dans chacun des groupes RIXATHON et MABTHERA dans la population PPS (cf. Tableau 6). Ces résultats ont également été confirmés dans la population FAS.

Tableau 6: Meilleure réponse Obtenue ORR (Per Protocol Set)

	RIXATHON (N=311)		MABTHERA (N=313)	
	n (%)	[IC90 %]	n (%)	[IC90 %]
Réponse complète	46 (14,8)	[11,6 ; 18,5]	42 (13,4)	[10,4 ; 17,0]
Réponse partielle	225 (72,3)	[67,6 ; 76,5]	232 (74,1)	[69,7 ; 78,2]
Maladie stable	20 (6,4)	[4,3 ; 9,2]	20 (6,4)	[4,3 ; 9,1]
Progression	1 (0,3)	[0,0 ; 1,5]	3 (1,0)	[0,3 ; 2,5]
Inconnue	10 (3,2)		6 (1,9)	
Données manquantes	9 (2,9)		10 (3,2)	

Pour la PFS et l'OS aucune conclusion ne peut être apportée car la durée médiane n'était pas encore atteinte au moment de l'analyse de suivi.

Les analyses pharmacocinétiques ont été réalisées chez 239 patients atteints de lymphome folliculaire : 119 dans le groupe RIXATHON et 120 dans le groupe MABTHERA.

La moyenne géométrique et le coefficient de variation de Cmax et Cmin, évalués au premier jour du cycle 4, ont été similaires entre les groupes RIXATHON (333,59 mcg*jour/mL CV41,09 %) et MABTHERA (331,93 mcg*jour/mL CV35,32 %). De plus, la Cmax et la Cmin au premier jour du cycle 1 et du cycle 8 ont été similaires entre RIXATHON et MABTHERA.

Les analyses de pharmacodynamie ont été réalisées chez 49 patients : 27 dans le groupe RIXATHON et 22 dans le groupe MABTHERA. La moyenne géométrique de l'AUC a été également similaire entre les groupes RIXATHON (3210 mcg*jour/mL CV 27,5 %) et MABTHERA (3340 mcg*jour/mL CV 34,9 %).

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude GP13-201 (Partie 1) (patients ayant une polyarthrite rhumatoïde)

La tolérance a été évaluée chez 173 patients ayant une PR (population SAF), dont 86 patients dans le groupe RIXATHON et 87 patients dans le groupe MABTHERA.

Les événements indésirables conduisant à un arrêt du traitement ont été rapporté par 4/86 patients (4,7 %) du groupe RIXATHON et 7/87 patients (8,0 %) du groupe MABTHERA.

Le nombre de patients ayant eu des événements indésirables a été comparable entre les 2 groupes : 56/86 patients (65,1 %) dans le groupe RIXATHON et 57/87 patients (65,5 %) dans le groupe MABTHERA.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections urinaires, des rhinopharyngites, des aggravations de la PR, une hypertension, des infections des voies respiratoires supérieures et des bronchites.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés comme étant liés au traitement étaient les infections urinaires, 5/86 patients (5,8 %) dans le groupe RIXATHON et 2/87 patients (2,3 %) dans le groupe MABTHERA et les rhinopharyngites, 2/86 patients (2,3 %) dans le groupe RIXATHON et 4/87 patients (4,6 %) dans le groupe MABTHERA.

La plupart des événements indésirables ont été d'intensité faible ou modérée. Les événements indésirables graves n'ont pas été considérés comme reliés au traitement et concernaient 7/86 patients (8,1 %) dans le groupe RIXATHON et 8/87 (9,2 %) dans le groupe MABTHERA.

Un seul évènement indésirable a été de grade 3 ou plus, il s'agit d'une neutropénie de grade 3 chez un patient du groupe MABTHERA. Cette neutropénie n'a pas été associée à une infection grave.

Des infections urinaires ont été rapportées chez 9/86 patients (10,5 %) dans le groupe RIXATHON et 5/87 patients (5,7 %) dans le groupe MABTHERA. Aucune des infections urinaires dans le groupe RIXATHON n'a été grave.

Au total, aucun signal de tolérance n'a été mis en évidence dans cette étude. La tolérance de RIXATHON a été comparable à celle de MABTHERA.

► Etude GP13-301 (patients ayant un lymphome folliculaire avancé)

Les résultats de tolérance présentés sont ceux de l'analyse principale (en date du 10 juillet 2015), et de l'analyse de suivi (en date du 10 juillet 2016), réalisée après un suivi médian de 18,15 mois pour le groupe RIXATHON et 22,80 mois pour le groupe MABTHERA, afin d'avoir le recul maximal sur le profil de tolérance lors de la phase de maintenance.

Pendant la phase d'induction, la population évaluée pour la tolérance (PSS) était de 312 patients dans le groupe RIXATHON et 315 dans le groupe MABTHERA.

Pour la phase de maintenance, la population évaluée pour la tolérance (maintenance set) était de 254 patients dans le groupe RIXATHON et 252 dans le groupe MABTHERA.

L'exposition au traitement était similaire entre les deux groupes pour la phase initiale et la phase de maintenance.

Pendant la phase d'induction, des événements indésirables ont été rapportés par 92 % des patients (577/627) avec des fréquences similaires entre les deux groupes : 92,6 % (289/312) dans le groupe RIXATHON et 91,4 % (288/315) dans le groupe MABTHERA.

Les événements indésirables graves ont été rapportés par 22,8 % des patients (71/312) du groupe RIXATHON et 20 % des patients (63/315) du groupe MABTHERA.

Un arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été rapporté pour 7,4 % des patients (23/312) du groupe RIXATHON et 7,0 % (22/315) des patients du groupe MABTHERA.

Pour les 2 groupes, les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 280/627 patients et 11/627 patients sont décédés.

En phase d'induction les événements indésirables graves les plus fréquents dans le groupe RIXATHON et MABTHERA ont été des neutropénies fébriles (15 patients (4,8%) dans le groupe RIXATHON et 9 (2,9%) dans le groupe MABTHERA, des neutropénies (4 patients [1,3%] dans le groupe RIXATHON et 7 patients [2,2%] dans le groupe MABTHERA), des douleurs abdominales (4 patients [1,3%] dans le groupe RIXATHON et 6 [1,9%] dans le groupe MABTHERA).

Pendant la phase de maintenance, des événements indésirables ont été rapportés par 72,0 % (183/254) dans le groupe RIXATHON et 69,4 % (175/252) dans le groupe MABTHERA.

Un événement indésirable grave a été rapporté par 7,9 % des patients (20/254) du groupe RIXATHON et 7,1 % des patients (18/252) du groupe MABTHERA. La proportion de patients ayant arrêté le traitement était de 3,9 % des patients (10/254) dans le groupe RIXATHON et 2,8 % des patients (7/252) dans le groupe MABTHERA.

Pour les 2 groupes, les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 97/506 patients (19,2%) et 4/506 patients (0,8%) sont décédés.

7.2.2 Données issues du PGR

Un plan de gestion du risque a été établi pour la spécialité RIXATHON.

Les risques identifiés sont :

- réactions liées à la perfusion (toutes indications),
- Infections (toutes indications),
- altération de la réponse immunitaire (toutes indications),
- leucoencéphalopathie multifocale progressive (toutes indications),
- neutropénie (y compris neutropénie prolongée) (toutes indications),
- réactivation d'hépatite B (toutes indications),
- syndrome de lyse tumorale (LNH, LLC),

- infections virales graves ((LNH, LLC)
- perforation gastro-intestinale (LNH, LLC),
- hypogammaglobulinémie (PR et GPA/PAM)
- syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (toutes indications)

Les risques potentiels sont :

- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (LNH, LLC, PR),
- infections opportunistes (toutes indications),
- tumeurs malignes (toutes indications),
- Effet sur les maladies cardiovasculaires (PR et GPA/PAM),
- Perforation gastrointestinale (PR et GPA/PAM),
- déplétion prolongée en cellules B (toutes indications),
- événements indésirables hématologiques graves de grade 3 ou 4 chez les patients > 70 ans (LLC),
- leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique (LNH et LLC),
- utilisation hors AMM dans les maladies autoimmunes (PR et GPA/PAM),
- utilisation hors AMM chez les enfants (toutes indications),
- rechute de GPA/PAM
- erreur de voie d'administration

Les données manquantes concernant :

- l'utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement (toutes indications),
- l'immunogénicité et maladies autoimmunes dans la PR, GPA/PAM
- l'utilisation à long terme chez les patients atteints de GPA/PAM.

7.2.3 Données issues du RCP

Voir dans le RCP la description détaillée du profil de tolérance et les mises en gardes et précautions d'emploi concernant les réactions liées à la perfusion, le risque d'infections, le risque de tumeur maligne chez les patients traités pour une PR, le risque de troubles cardiaques, les effets sur l'immunité, le risque de LEMP et les réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson.

07.3 Résumé & discussion

Résumé

RIXATHON est un biosimilaire de MABTHERA.

Dans la polyarthrite rhumatoïde :

La bioéquivalence pharmacocinétique de RIXATHON par rapport à son médicament de référence a été démontrée au regard des différences d'AUC (1,064, IC_{90%} [0,968 ; 1,169]) dont l'intervalle de confiance à 90 % a été compris dans la marge prédéfinie d'équivalence qui était de [80 % ; 125 %] dans une étude randomisée en double aveugle versus MABTHERA chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active réfractaire ou intolérants aux DMARDs dont un à trois anti-TNFα dans laquelle 173 patients ont été inclus, 86 patients dans le groupe RIXATHON et 87 patients dans le groupe MABTHERA (étude GP13-202).

En terme d'efficacité, dans cette même étude l'équivalence thérapeutique a été retenue étant donné la différence des moyennes de 0,07 IC_{95%} [-0,328 ; 0,462]) entre RIXATHON et MABTHERA sur l'évolution du score DAS28 entre les semaines 4 et 24.

Dans le lymphome folliculaire :

L'équivalence en termes d'efficacité pour RIXATHON par rapport à son médicament de référence a été démontrée au regard du taux de réponse globale (ORR) après 8 cycles de traitement (-0,40 % IC_{95%} [-5,94 ; 5,14]) dont l'intervalle de confiance prédéfini était de [-12 ; +12] dans une étude randomisée en double aveugle versus MABTHERA chez des patients ayant un lymphome

folliculaire non traité préalablement dans laquelle 629 patients ont été randomisés : 314 patients dans le groupe RIXATHON et 315 patients dans le groupe MABTHERA (étude GP13-301).

Les analyses de pharmacodynamie réalisées chez 49 patients, 27 dans le groupe RIXATHON et 22 dans le groupe MABTHERA, ont montré une moyenne géométrique de l'AUC similaire entre les groupes RIXATHON (3210 mcg*jour/mL CV 27,5 %) et MABTHERA (3340 mcg*jour/mL CV 34,9 %).

Dans les deux études, les profils de tolérance de RIXATHON et de MABTHERA ont été similaires. Les événements indésirables rapportés ont été principalement des infections des voies urinaires dans l'étude GP13-202 et des affections du sang et du système lymphatique ainsi que des infections dans l'étude GP-13-301.

Par conséquent, RIXATHON apporte une réponse partielle au besoin de santé public au même titre que MABTHERA son produit biologique de référence.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.1 Lymphome non hodgkinien

LNH indolents

Les patients asymptomatiques sans forte masse tumorale (20 à 30 % des cas) relèvent d'une surveillance régulière.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performans status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive. Le traitement comporte une polychimiothérapie (de type CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab). En l'absence de réponse ou en cas de récurrence rapide (6 mois), un protocole de deuxième ligne est proposé.

Concernant le lymphome folliculaire, les recommandations européennes de l'ESMO datant de 2014 préconisent l'utilisation de la bendamustine en 2^{ème} ligne (en association avec le rituximab [si la durée de réponse à la première ligne de traitement incluant un anticorps monoclonal était supérieure à 6 mois]), dans le traitement des LNH indolents avec ou sans une « forte » masse tumorale, à un stade disséminé III ou IV, quel que soit l'âge du patient⁷.

Un retraitement par rituximab permet d'obtenir un taux de réponse significatif et l'utilisation de la bendamustine est actuellement préconisée dans le cadre d'association au rituximab en seconde ligne. De ce fait, la place de la monothérapie par bendamustine est devenue très restreinte.

LNH agressifs

En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, les schémas de chimiothérapie comprennent un protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et corticoïdes) ou ACVBP (doxorubicine, vinéesine, cyclophosphamide, bléomycine et prednisolone) associé au rituximab.⁸

⁷ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 25, iii76–iii82 (2014).

⁸ Tilly H., Gomez 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;26:v116-v125

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 recevoir 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. Le pixantrone (PIXUVRI) constitue un 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.

08.2 Leucémie lymphoïde chronique

Selon les recommandations de la Société Française d'Hématologie (SFH) de 2012, les options thérapeutiques en première ligne de traitement de la LLC sont :

- Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) constitue le traitement de référence.
- Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil (Clb) en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne. Bien que ce médicament soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10 %). Ainsi, l'ajout du rituximab au Clb (protocole R-Clb) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12 %.

Les alternatives disponibles sont :

- des traitements à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine [à dose réduite : 20 mg/m² ou 25 mg/m²/jour] + cyclophosphamide [R-FC], ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Toutefois, les données existantes chez les patients avec comorbidités sont limitées pour ces associations et les résultats en termes de réponse et de survie globale, hétérogènes.
- la bendamustine.

Les recommandations européennes de l'ESMO datent de 2011 et préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines⁹ de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

- obinituzumab + chlorambucil
- ofatumumab + chlorambucil
- rituximab associé au chlorambucil ou à la bendamustine.

L'obinituzumab (GAZYVARO) a une AMM en première intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose. Aucune donnée de comparaison n'est disponible entre l'obinituzumab et la bendamustine dans ce groupe de patients. Selon les experts, la bendamustine est actuellement utilisée principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme le rituximab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.

⁹ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

08.3 Polyarthrite rhumatoïde

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion du récepteur solubles, en association au méthotrexate. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les anticorps monoclonaux ou protéines de fusion du récepteur solubles, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. Ils peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA) : l'abatacept et le tocilizumab ont l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX et aussi en cas d'échec d'au moins un anti-TNF. Le rituximab quant à lui n'a l'AMM qu'en cas d'échec à au moins un anti-TNF.
- l'anakinra, inhibiteur de l'interleukine 1 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres médicaments biologiques.

Désormais, on dispose en plus des biothérapies de nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases : le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ). La Commission conseille en l'état actuel des connaissances que ces médicaments soient utilisés de préférence en 3^{ème} intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) voire plus.

08.4 Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

En 1^{re} intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide. Le choix du traitement est laissé à l'appréciation du clinicien lorsque les malades sont pris en charge pour une 1^{re} poussée de la maladie. La décision prend en compte les antécédents du patient, les facteurs de morbidité préexistants, de la maladie à traiter et de l'opinion du patient.

Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans. Conformément à l'AMM, une contraception dans l'année qui suit l'administration du rituximab est recommandée, en l'absence de données sur l'effet prolongé du rituximab sur la descendance.

En traitement d'induction de 2^e intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide par voie orale dans les situations en rechute, d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide IV prescrit selon les recommandations du PNDS ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable à ce dernier (cystite hémorragique par exemple).

Ainsi, la forme orale de cyclophosphamide ne doit désormais être prescrite qu'en 3^e ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab.

Sur la base des résultats de l'étude RAVE de non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral pour induire la rémission de certaines formes de GPA et de PAM, le GFEV¹⁰ a formulé des recommandations pour la prescription du rituximab.

En 1^{ère} intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide. Le choix du traitement est laissé à l'appréciation du clinicien lorsque les malades sont pris en charge pour

¹⁰ Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>

une 1^{ère} poussée de la maladie. La décision prend en compte les antécédents du patient, les facteurs de morbidité préexistants, de la maladie à traiter et de l'opinion du patient.

Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans. Conformément à l'AMM, une contraception dans l'année qui suit l'administration du rituximab est recommandée, en l'absence de données sur l'effet prolongé du rituximab sur la descendance.

En traitement d'induction de 2^{ème} intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide par voie orale dans les situations en rechute, d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide IV prescrit selon les recommandations du PNDS¹¹ ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable à ce dernier (cystite hémorragique par exemple).

Ainsi, la forme orale de cyclophosphamide ne doit désormais être prescrite qu'en 3^{ème} ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab.

Sur la base des résultats du sous-groupe des patients pris en charge pour le traitement d'une rechute dans l'étude RAVE, le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel.

08.5 Bonnes pratiques de prescription des médicaments biosimilaires

Selon le rapport de l'ANSM relatif aux biosimilaires¹² : « Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. »

La Commission de la transparence comme l'ANSM rappelle qu'afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques et d'assurer la sécurité du patient, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

¹¹ HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Novembre 2007.

¹² ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Lymphome non hodgkinien

- ▮ Le lymphome non-hodgkinien folliculaire est une affection d'évolution lente avec une survie médiane de 8 à 10 ans qui engage le pronostic vital. Le lymphome agressif diffus à grandes cellules B est constamment fatal en l'absence de traitement.
- ▮ RIXATHON est un traitement d'induction ou d'entretien à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention en fonction des situations cliniques définies par l'AMM.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour RIXATHON par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.2 Leucémie lymphoïde chronique

- ▮ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet) engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour RIXATHON par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.3 Polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de fond.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour RIXATHON par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.4 Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

- ▮ La granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives sont des maladies rares, graves et invalidantes.
- ▮ RIXATHON est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première et de deuxième ligne pour induire la rémission des patients atteints de GPA et PAM sévères et actives en poussée initiale ou en rechute.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour RIXATHON par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.5 Conclusion

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIXATHON, solution à diluer pour perfusion est important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA, solution à diluer pour perfusion.

09.3 Population cible

9.3.1 Lymphome non hodgkinien

La population cible de RIXATHON dans cette indication est définie par les patients ayant :

- un lymphome folliculaire de stade III-IV, en association à une chimiothérapie
- un lymphome folliculaire, en traitement d'entretien répondant à un traitement d'induction (étant donné qu'il s'agit des mêmes patients, ils seront comptabilisés qu'une seule fois)
- un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

• Lymphome folliculaire

Traitement de 1^{ère} ligne :

En 2011, en France, le nombre de nouveaux cas de LNH était estimé à 11 600¹³. Les lymphomes folliculaires représentent 25 à 30 % des LNH¹⁴, soit 2 900 à 3 480 patients). Le diagnostic est posé dans près de 80 % des cas à un stade III-IV (soit entre 2 320 à 2 720 patients). Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20 % à 30 % des cas), un traitement serait donc instauré dans 70 à 80 % des cas (soit entre 1 624 et 2 176 patients).

La population cible de RIXATHON en première ligne de traitement dans le lymphome folliculaire serait donc estimée entre 1 620 et 2 180 patients par an.

• Lymphome diffus à grandes cellules B

Traitement de 1^{ère} ligne :

Le lymphome diffus à grandes cellules B compte pour 30 à 40 % de l'ensemble des LNH⁸ (soit 3 480 à 4 640 nouveaux cas pour l'année 2011).

¹³ Institut national du cancer INCa. La situation du cancer en France en 2012.

<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>

¹⁴ HAS. Guide des affections longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012.

La population cible de RIXATHON en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B CD20 positif est donc estimée entre 3 480 et 4 640 patients par an.

Au total, la population cible de RIXATHON dans l'ensemble de ses indications dans le LNH est estimée entre 5 000 et 6 800 patients par an.

9.3.2 Leucémie lymphoïde chronique

La population cible correspond aux patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en première ligne¹⁵ et en deuxième lignes de traitement¹⁶.

En 2012, l'incidence de la LLC a été estimée à 4 464. Sur la période 1980-2010, une augmentation dans le temps du taux d'incidence « standardisé » de 1 à 2 % a été observée. Sur cette base, l'incidence en 2017 peut être calculée et estimée entre 4 692 et 4 927. Les stades B et C représentent près de 45 % des cas soit entre 2 111 et 2 217.

La population en 1^{ère} ligne de traitement peut donc être estimée entre 2 111 et 2 217.

Parmi les patients traités en 1^{ère} ligne, 78 % évolueront vers une LLC en rechute ou seront réfractaires aux traitements. Le nombre de patients en seconde ligne peut donc être estimé entre 1 647 et 1 729. En accord avec les recommandations de prise en charge de la LLC, la part des patients avec délétion 17p (10 % des cas) doit être déduite de cette quantification.

Par conséquent, la population en 2^{ème} ligne peut être estimée entre 1 631 et 1 712.

Au total, la population cible de RIXATHON dans la LLC peut être estimée entre 3 742 et 3 929.

9.3.3 Polyarthrite rhumatoïde

La population cible de RIXATHON dans cette indication est définie par les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

Selon une estimation faite par l'assurance maladie en 2016, la PR touche environ 200 000 personnes¹⁷.

Selon les avis d'experts, 45 % à 60 % des patients sont traités par méthotrexate, soit entre 90 000 et 120 000 personnes.

Environ 18 % des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement. La population cible des anti-TNF dans cette indication serait comprise entre 16 200 et 21 600 patients.

Selon les experts, 1/3 des patients qui sont traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance. Ainsi, dans cette indication, **la population cible de RIXATHON peut être estimée entre 5 400 et 7 200 patients.**

¹⁵ HAS. Avis de transparence MABTHERA. 25/05/2011.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/mabthera_-_ct-9841.pdf

¹⁶ HAS. Avis de transparence MABTHERA. 18/07/2012

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_llc_18072012_avis_ct12226.pdf

¹⁷ Ameli-sante.fr. Polyarthrite rhumatoïde. MAJ 20/05/2016

<http://www.ameli-sante.fr/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-que-la-polyarthrite-rhumatoidenbsp.html>

9.3.4 Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

La prévalence des GPA en France, en 2014 est estimée à 30-45/1 000 000 habitants par le Groupe Français d'Etude des Vascularites¹⁰. La population française des plus de 20 ans a été estimée à 49,6 millions de personnes en 2014 par l'INSEE.

Le taux de rechutes chez les patients atteints de GPA est évalué à 50 % à 5 ans¹⁸, il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 10 % par an. L'incidence annuelle varie de 5 à 15/1 000 000 habitants¹⁹.

Ainsi, la population cible de RIXATHON dans les GPA pourrait être de l'ordre de 397 à 967 patients par an.

La prévalence des PAM en France en 2000 a été estimée à 25,1/1 000 000 habitants¹⁸.

Le taux de rechutes chez les patients atteints de PAM est évalué à 30 % à 5 ans^{10,11}. Il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 6 % par an. L'incidence annuelle est d'environ 10/1 000 000¹⁹.

Ainsi, la population cible de RIXATHON dans les PAM pourrait être de l'ordre de 570 patients par an.

Il n'existe pas de données disponibles permettant d'estimer la proportion des formes sévères et actives de GPA et PAM.

La population cible de RIXATHON dans l'induction de la rémission des formes actives et sévères de GPA et PAM est donc estimée à un maximum de 1 500 patients.

¹⁸ Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results. Curr Opin Rheumatol 2012; 24:261-6.

¹⁹ Site en ligne orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>,