

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 20 NOVEMBRE 2019

*rituximab*  
**MABTHERA, solution à diluer pour perfusion**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à IMUREL (azathioprine).

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le traitement d'induction de la rémission de la GPA et de la PAM systémiques, en 1<sup>ère</sup> intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide. Après obtention de la rémission, les rechutes, qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints de GPA et chez environ 30% des patients atteints de PAM à 5 ans, justifient la mise en place d'un traitement d'entretien à base d'azathioprine (IMUREL) ou de méthotrexate (utilisé hors AMM) voire de mycophénolate mofétil (utilisé hors AMM) durant 12 à 24 mois dans l'objectif de consolider la rémission et de limiter le risque de rechute.

### **Place de MABTHERA (rituximab) :**

Dans le traitement d'entretien de la rémission de la GPA et de la PAM systémiques, MABTHERA (rituximab) est une option de traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> intention des vascularites systémiques. On ne dispose pas de donnée pertinente permettant de hiérarchiser sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives actuellement disponibles.

Le recul d'utilisation du rituximab dans l'étude MAINRITSAN est limité à 18 mois de traitement ce qui correspond à 5 cycles de perfusion du rituximab. Or, le RCP de MABTHERA recommande une durée de traitement d'au moins 24 mois et prévoit la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute. Des incertitudes subsistent sur le schéma d'administration optimal de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte.

### **► Recommandations particulières**

Une surveillance de la tolérance du rituximab est indispensable dans le cadre de sa prescription au long cours.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indications concernées	« MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans une étude de la supériorité de MABTHERA (rituximab) versus IMUREL (azathioprine) comparateur cliniquement pertinent, en termes de taux de rechute majeure évalué à 28 mois (critère de jugement principal) mais,</li> <li>- des limites méthodologiques de l'étude (réalisée en ouvert avec une évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur alors qu'une étude en double aveugle était réalisable),</li> <li>- du recul d'utilisation du rituximab limité à 18 mois dans l'étude alors que le RCP permet une durée de traitement d'au moins 24 mois après rémission complète et la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute,</li> <li>- des incertitudes sur le schéma d'administration optimal de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte clinique,</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité MABTHERA (rituximab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IMUREL (azathioprine) en association aux glucocorticoïdes dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.</p>
ISP	MABTHERA (rituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement d'entretien de la rémission de la GPA (granulomatose avec polyangéite) et de la PAM (polyangéite microscopique) systémiques, sur la base des résultats de l'étude MAINRITSAN de supériorité du rituximab (MABTHERA) par rapport à l'azathioprine (IMUREL), le rituximab peut être prescrit au même titre que l'azathioprine pour réduire le risque de rechute. Toutefois, la méthodologie de l'étude (en ouvert avec évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur) ne permet pas de hiérarchiser les 2 molécules entre elles. Par ailleurs, il n'a pas été identifié de donnée permettant de hiérarchiser le rituximab par rapport à ses autres comparateurs cliniquement pertinents, en particulier les spécialités à base de méthotrexate (utilisées hors AMM et recommandées).</p> <p>Ainsi, MABTHERA (rituximab) est une option de traitement d'entretien de 1ère intention des vascularites systémiques. On ne dispose pas de donnée pertinente permettant de hiérarchiser sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives actuellement disponibles.</p> <p>Le recul d'utilisation du rituximab dans l'étude MAINRITSAN est limité à 18 mois de traitement ce qui correspond à 5 cycles de perfusion du rituximab. Or, le RCP de MABTHERA recommande une durée de traitement d'au moins 24 mois et prévoit la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute. Des incertitudes subsistent sur le schéma d'administration optimal de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte. Une surveillance de la tolérance du rituximab est indispensable dans le cadre de sa prescription au long cours.</p>
Population cible	Maximum de 1 500 patients par an.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une nouvelle indication de MABTHERA (rituximab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités à savoir « en association aux glucocorticoïdes, pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives ». Cette extension d'indication de MABTHERA (rituximab) obtenue le 11 mars 2019 concerne le traitement d'entretien de la rémission. En effet, le libellé antérieur de MABTHERA (rituximab) était limité au traitement d'induction de la rémission.

Le rituximab est une immunoglobuline glycosylée se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B, induisant leur apoptose.

Dans son avis du 4 février 2015 concernant l'extension d'indication de MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, 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 ; la Commission a estimé que le service médical rendu est **important** et que 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.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### 02.1 Indications de l'AMM

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

#### Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

MABTHERA 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.

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

MABTHERA 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.

MABTHERA 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)

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

Voir rubrique 5.1 du RCP pour plus d'informations.

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

Il a été montré que MABTHERA, 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**

**MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives<sup>1</sup>.**

### **Pemphigus vulgaris**

MABTHERA est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère<sup>2</sup>. »

## **02.2 Indication faisant l'objet d'une RTU**

Le rituximab fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) délivrée par l'ANSM dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)<sup>3</sup>.

## **03 POSOLOGIE**

---

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

### *Induction de la rémission*

La dose recommandée de MABTHERA pour le traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines (quatre perfusions au total).

### *Traitement d'entretien*

**Après l'induction de la rémission par MABTHERA, le traitement d'entretien doit être initié au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion de MABTHERA.**

**Après l'induction de la rémission avec d'autres immunosuppresseurs standards, le traitement d'entretien par MABTHERA doit être initié dans les 4 semaines suivant la rémission de la maladie.**

**MABTHERA doit être administré en deux perfusions IV de 500 mg espacées de deux semaines, suivies d'une perfusion IV de 500 mg tous les 6 mois. Les patients doivent recevoir MABTHERA pendant au moins 24 mois après rémission complète (absence de signes et de symptômes cliniques). Chez les patients qui présentent un risque plus élevé de rechute, les médecins peuvent envisager un traitement d'entretien par MABTHERA d'une durée plus longue, jusqu'à 5 ans. »**

---

<sup>1</sup> Le libellé antérieur était « MABTHERA, 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. »

<sup>2</sup> Cette extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé de la commission.

<sup>3</sup> RTU établie le 30/07/2018, modifiée le 04/03/2019.

Les vascularites systémiques sont un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires ou veineux avec altération de la paroi vasculaire<sup>4</sup>. Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'aux capillaires, peuvent être concernés, d'où une expression clinique très polymorphe. La nomenclature actualisée de Chapel Hill<sup>5</sup>, système de classification de référence, organise les vascularites selon le calibre des vaisseaux atteints. Les vascularites nécrosantes affectant les vaisseaux de petit calibre sont subdivisées selon les mécanismes pathogéniques impliqués : associées à des dépôts de complexes immuns d'une part et à des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) d'autre part<sup>4</sup>.

La granulomatose avec polyangéite (GPA) – anciennement dénommée granulomatose de Wegener – et la polyangéite microscopique (PAM) sont des vascularites associées aux ANCA. Il s'agit de maladies auto-immunes rares, graves, mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement<sup>6</sup>. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans.

Sur le plan clinique, les atteintes pulmonaires, à la symptomatologie hétérogène (toux, dyspnée et hémorragies alvéolaires) sont fréquentes, ainsi que les atteintes rénales, rapidement progressives pouvant conduire à une insuffisance rénale terminale<sup>7</sup>. Des nodules pulmonaires multiples sont caractéristiques de la GPA. Les tableaux les plus sévères associent les atteintes pulmonaires et rénales (syndrome pneumo-rénal). Des manifestations systémiques neurologiques (mononévrites multiples principalement), dermatologiques (purpura, ulcérations ou nécroses cutanées), rhumatologiques (arthralgies, myalgies) ou ORL sont également observées.

Le groupe européen d'étude des vascularites (EUVAS) a défini 5 catégories de vascularites à ANCA en fonction de la nature des atteintes cliniques : les formes localisées, systémiques, généralisées, sévères et réfractaires<sup>8</sup>.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de signes cliniques et de signes biologiques (syndrome inflammatoire et détection d'ANCA) et nécessite dans la mesure du possible une confirmation histologique de la vascularite<sup>7</sup>. Des échelles et des scores de sévérité des vascularites permettent de déterminer le degré d'activité de la maladie et de suivre l'efficacité des traitements. Le Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) a été spécifiquement conçu pour évaluer la sévérité des GPA<sup>9</sup>. Une version proche de ce score, le BVAS, est applicable à la PAM. Le score pronostique « Five Factor Score » (FFS) actualisé reflète l'impact de 4 paramètres cliniques et d'un paramètre biologique et permet d'évaluer le taux de mortalité des patients atteints de vascularites systémiques<sup>10</sup>.

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie. En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives se fonde sur les recommandations françaises du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)<sup>11</sup> (2013), européennes de l'EULAR<sup>8</sup> (2009) et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la HAS<sup>7</sup> (2007).

<sup>4</sup> Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques, Presse Med 2012; 41: 986–95.

<sup>5</sup> Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013 ; 65: 1–11.

<sup>6</sup> Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>, consulté en octobre 2019.

<sup>7</sup> HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Novembre 2007.

<sup>8</sup> Mukhtyar C, Guillevin L. Cid MC *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, Ann Rheum Dis 2009;68:310–7.

<sup>9</sup> Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA *et al.* A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis, Arthritis & Rheumatism 2001; 44: 912–20.

<sup>10</sup> Guillevin L, Pagnoux C, Seror R. *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort, Medicine (Baltimore) 2011 ;90:19-27.

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence des maladies auto-immunes et maladies systémiques rares ou un centre de compétences.

Le traitement des formes sévères de GPA et PAM associe les corticoïdes aux immunosuppresseurs prescrits au long cours, pour une durée supérieure à 18 mois<sup>8,11,12</sup>. Une première phase de traitement d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie.

Dans le traitement d'induction de la rémission de la GPA et de la PAM systémiques, en 1<sup>ère</sup> intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide<sup>11</sup>. Le choix du traitement est laissé à l'appréciation du clinicien lorsque les malades sont pris en charge pour une 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est 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<sup>7</sup> 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 être prescrite qu'en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab. Le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel.

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80% des cas de GPA et de PAM<sup>7</sup>. Après obtention de la rémission, les rechutes, qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints de GPA et chez environ 30% des patients atteints de PAM à 5 ans<sup>6,7</sup>, justifient la mise en place d'un traitement d'entretien à base d'azathioprine (IMUREL) ou de méthotrexate<sup>13</sup> (utilisé hors AMM)<sup>7,14</sup> ou de mycophénolate mofétil (CELLCEPT, utilisé hors AMM)<sup>7</sup> durant 12 à 24 mois dans l'objectif de consolider la rémission et de limiter le risque de rechute<sup>7,8</sup>.

Par rapport à la population générale, il existe une surmortalité dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic de vascularite<sup>6</sup>, imputable soit à la vascularite soit aux traitements administrés<sup>15</sup>. Dans toutes les vascularites, le décès peut résulter de l'atteinte d'un organe noble. Dans les GPA et PAM, les principales causes de décès sont l'insuffisance rénale et l'hémorragie alvéolaire.

**Le besoin médical en traitement d'entretien est actuellement partiellement couvert par l'azathioprine (IMUREL) qui dispose d'une AMM ou par l'utilisation hors AMM de méthotrexate<sup>7,13,14</sup> ou de mycophénolate mofétil<sup>7</sup> (CELLCEPT). Il persiste néanmoins un besoin à disposer de médicaments efficaces pour maintenir la rémission tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie.**

---

<sup>11</sup> Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B. et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody- associated necrotizing vasculitidis. *Presse Med* 2013; 42:1317-30

<sup>12</sup> Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, *Rheumatology* 2007;46:1615–16

<sup>13</sup> Les spécialités à base de méthotrexate sont : IMETH, LEDERTREXATE, METHOTREXATE ACCORD, METHOTREXATE BELLON, METHOTREXATE BIODIM, METHOTREXATE MYLAN, METHOTREXATE TEVA, METOJECT, NORDIMEX, NOVATREX.

<sup>14</sup> Pagnoux C Mahr A, Hamidou MA. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.

<sup>15</sup> Karras A, Guiard E, Lévi C et al. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med* 2012;41:1014-23.



## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
IMUREL (azathioprine) <i>H.A.C. Pharma</i>	Non	<p>Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.</p> <p>Maladies dysimmunitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite autoimmune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, <b>vascularites systémiques</b> (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.</li> <li>- Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.</li> </ul>	07/10/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base de méthotrexate<sup>7,14</sup> (IMETH du laboratoire NORDIC PHARMA, LEDERTREXATE du laboratoire NEURAXPHARM FRANCE, METHOTREXATE ACCORD du laboratoire ACCORD HEALTHCARE FRANCE, METHOTREXATE BELLON du laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE, METHOTREXATE BIODIM du laboratoire BIODIM, METHOTREXATE MYLAN du laboratoire MYLAN, METHOTREXATE TEVA du laboratoire TEVA SANTE, METOJECT du laboratoire MEDAC, NORDIMEX du laboratoire NORDIC GROUP BV, NOVATREX du laboratoire PFIZER HOLDING) ou de mycophénolate mofétil<sup>7</sup> (CELLCEPT du laboratoire ROCHE) sont utilisées en hors AMM et recommandées<sup>7</sup> ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.



## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MABTHERA (rituximab) sont : IMUREL (azathioprine), qui a une AMM dans le traitement d'entretien des vascularites systémiques cité dans le tableau ci-dessus, ainsi que les spécialités utilisées hors AMM et recommandées, à base de méthotrexate<sup>7,13,14</sup> ou de mycophénolate mofétil<sup>7</sup> citées au paragraphe 05.1.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni, Allemagne	Oui	Idem	Oui	-
Espagne, Italie	En cours	Idem	En cours	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Dans l'indication granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives :

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	04/02/2015 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
<b>Indication</b>	MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué <b>pour le traitement d'induction de la rémission</b> des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	En 1 <sup>ère</sup> intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide. 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. En traitement d'induction de 2 <sup>ème</sup> intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide oral 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). Le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel.
<b>ASMR</b> (libellé)	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.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de MABTHERA (rituximab) comme traitement d'entretien de la rémission repose sur une étude clinique française ML22514 (MAINRITSAN)<sup>16</sup>. Ses objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance de MABTHERA par rapport à l'azathioprine chez des patients en rémission d'une poussée initiale ou en rechute de vascularites associées aux ANCA.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude MAINRITSAN

Référence	Etude ML22514 (MAINRITSAN)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00748644
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité de MABTHERA en traitement d'entretien de la rémission chez les patients en rémission d'une poussée initiale ou rechute de vascularites associées aux ANCA.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, contrôlée versus azathioprine, en association avec une faible dose de glucocorticoïdes, chez des patients adultes en rémission d'une poussée initiale ou rechute de vascularites associées aux ANCA. Les patients étaient stratifiés selon les items patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 07/10/2008 Dernier patient inclus : 09/06/2010 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale <sup>17</sup> Etude conduite dans 49 centres en France
Principaux critères d'inclusion	Patient âgé de 18 à 75 ans. Patient avec une vascularite associée aux ANCA : granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, atteinte rénale limitée (glomérulonéphrite pauci-immune) avec ou sans ANCA détectés lors du diagnostic ou de la rémission. Patient en rémission à la suite d'un 1 <sup>er</sup> traitement d'induction ou de rechute.
Principaux critères de non inclusion	Syndrome de Churg-Strauss Patient avec un autre type de vascularite systémique Patient avec une vascularite secondaire (paranéoplasique ou forme infectieuse) Patient qui n'est pas en rémission à la suite d'un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. Patient antérieurement traité par anticorps monoclonal anti-CD20 ou anti TNF alpha.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet

<sup>16</sup> Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014 ; 371:1771-80.

<sup>17</sup> Le rapport statistique de l'étude date du 29/10/2013 (il s'agit du rapport initial du promoteur). Le rapport final du laboratoire date de novembre 2017.

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Le traitement d'induction initial comprenait des corticoïdes et un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou méthotrexate). Les patients qui n'étaient pas en rémission au moment de l'inclusion dans l'étude recevaient un traitement d'induction de la rémission composé de corticoïdes et d'un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou méthotrexate). Après la fin du traitement d'entretien (18 mois pour le groupe rituximab, 22 mois pour le groupe azathioprine), les patients étaient suivis pendant 10 mois dans le groupe rituximab, et 6 mois dans le groupe azathioprine.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab : 500 mg par voie intraveineuse à J1, J15, M6, M12, M18</li> <li>- Azathioprine par voie orale, 2 mg/kg/jour pendant 12 mois, puis 1,5 mg/kg/jour pendant 6 mois (M12-M18), puis 1 mg/kg/jour pendant 4 mois (M18-M22)</li> </ul> <p>Traitement concomitant : les patients des 2 groupes de traitement recevaient un traitement par prednisone à faible dose (5 mg/jour) jusqu'au mois 18.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Pourcentage de patients avec une rechute majeure (établie par une réapparition ou une aggravation de la maladie avec un score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) &gt; 0, et l'atteinte d'un organe majeur, ou un événement menaçant le pronostic vital) à 28 mois. Analyse en ITT.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de patients avec un taux d'ANCA détectable,</li> <li>- Nombre de rechutes mineures,</li> <li>- Dose cumulée et durée de traitement par glucocorticoïdes à 28 mois,</li> <li>- Proportion de patients avec une rechute majeure 6 mois après l'arrêt du traitement d'entretien de la rémission (suivi post-traitement).</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Questionnaires SF36 et HAQ (le remplissage des questionnaires était optionnel).</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Avec l'hypothèse d'un taux attendu de rechute majeure 28 mois après la rémission de 40% dans le groupe azathioprine<sup>18</sup>, d'une réduction de 25% de ce taux de rechute avec le rituximab, d'un taux de 5% de non inclusion ou d'arrêt de traitement, d'une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, un effectif de 118 patients était nécessaire.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Les analyses statistiques ont été effectuées avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Les intervalles de confiances étaient à 95 %. Toutes les analyses statistiques ont</p>

<sup>18</sup> Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA- associated vasculitis. N Engl J Med. 2008;359:2790-803.

été faites en ITT. Aucun ajustement pour multiplicité des tests n'a été effectué pour les critères secondaires.

## Résultats :

### ► Effectifs

Sur les 118 patients ayant signé un consentement, un patient n'a pas été randomisé, par conséquent 117 patients ont été randomisés entre les 2 groupes :

- groupe rituximab : 58 patients
- groupe azathioprine : 59 patients

Davantage de patients ont terminé l'étude dans le groupe rituximab (83 %, 48/58 patients) que dans le groupe azathioprine (54,2 %, 32/59 patients). La rechute de la maladie (5% rituximab versus 27% azathioprine) et la survenue d'événement indésirable (2% versus 10%) étaient les motifs les plus fréquents de l'arrêt de l'étude dans le groupe azathioprine.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 56 ans [21-75 ans]. Davantage de patients du groupe azathioprine étaient âgés de plus de 65 ans (21% dans le groupe rituximab versus 31% dans le groupe azathioprine). Une majorité de patients (75,2%, 77/117 patients) étaient atteints de GPA (granulomatose avec polyangéite microscopique), 20,5% (24/117 patients) de PMA (polyangéite microscopique), et 4,3% (5/117 patients) de vascularite rénale. Dans le groupe rituximab, 83% des patients avaient une GPA versus 69% dans le groupe azathioprine. La proportion de patients avec PMA était de 14% dans le groupe rituximab versus 27% dans le groupe azathioprine. Une majorité de patients (63,2%) avaient des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) à l'inclusion (55,2% dans le groupe rituximab versus 71,2% dans le groupe azathioprine).

Lors de l'inclusion dans l'étude, une majorité de patients (79,5%, 93/117) avait été nouvellement diagnostiquée (en rémission à la suite d'un 1<sup>er</sup> traitement d'induction) contre 20,5% des patients (24/117) qui avaient rechuté.

### ► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs sur la population ITT

A la date de l'analyse finale de l'étude, le nombre de patients avec la survenue d'une rechute majeure à 28 mois était de :

- 3 patients (5,2%, 3/58 patients) dans le groupe rituximab,
- 17 patients (28,8%, 17/59 patients) dans le groupe azathioprine.

L'administration de rituximab, en association avec une faible dose de glucocorticoïdes, a réduit de manière statistiquement significative le risque de survenue d'une rechute majeure HR=0,14 ; IC95% [0,04 ; 0,47] (p=0,0015) par rapport à l'administration d'azathioprine, en association avec une faible dose de glucocorticoïdes.

### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats des critères de jugement secondaires exploratoires sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Résultats des critères de jugement secondaires

	Rituximab (n=58)	Azathioprine (n=59)	p
Nombre de rechutes (majeure ou mineure)	9	24	
Patients en rechute (majeure ou mineure) avec un taux d'ANCA détectable	5 (55,6%)	17 (70,8%)	
Nombre de patients avec une 1 <sup>ère</sup> rechute mineure	7 (12,1%)	8 (13,6%)	NS
Patients avec un taux d'ANCA détectable à l'inclusion	32/58 (56,1%)	42/59 (71,2%)	
Patients avec un taux d'ANCA détectable à 28 mois	12/44 (27,3%)	29/45 (64,4%)	

Durant les 6 mois postérieurs à la fin du traitement (soit de 18 à 24 mois pour le groupe rituximab et de 22 mois à 28 mois pour le groupe azathioprine) la dose médiane cumulée de corticoïde était similaire entre les groupes avec 912,5 mg dans le groupe rituximab et 905,0 mg dans le groupe

azathioprine. La dose médiane cumulée de corticoïde après la fin de la période d'entretien était de 1457,5 mg dans le groupe rituximab et de 905,0 mg dans le groupe azathioprine. Cette période était de 10 mois dans le groupe rituximab (du mois 18 au mois 28, durée médiane 9,9 mois) et d'environ 6 mois dans le groupe azathioprine (du mois 22 au mois 28, durée médiane 5,8 mois).

## 08.2 Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie dans l'étude ouverte MAINRITSAN au moyen du questionnaire SF-36 et du questionnaire HAQ était optionnelle<sup>19</sup>. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude de phase III versus azathioprine

La durée moyenne de l'étude était de 28,2 mois dans le groupe rituximab versus 27,5 mois dans le groupe azathioprine. La durée de traitement par rituximab était de 18 mois et de 22 mois pour l'azathioprine.

Un taux similaire de patients (89,5%, 51/57 patients dans le groupe rituximab ; 91,4%, 53/58 patients dans le groupe azathioprine) ont rapporté au moins un **événement indésirable** (EI). Un total de 252 EI a été rapporté dans le groupe rituximab versus 290 dans le groupe azathioprine. Les **EI les plus fréquemment rapportés** ( $\geq 25\%$  des patients) étaient :

- Infections et infestations (52,6 %, 30/57 patients dans le groupe rituximab ; 56,9 %, 32/58 patients dans le groupe azathioprine), et en particulier ( $\geq 5\%$  des patients) bronchite, nasopharyngite, gastro-entérite, et infection des voies urinaires,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (30%, 17/57 patients dans le groupe rituximab ; 29%, 17/58 patients dans le groupe azathioprine), notamment asthénie, pyrexie, fatigue,
- Affections gastro-intestinales (21%, 12/57 patients dans le groupe rituximab ; 35%, 20/58 patients dans le groupe azathioprine), notamment vomissement et diarrhée,
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (26%, 15/57 patients dans le groupe rituximab ; 28%, 16/58 patients dans le groupe azathioprine), notamment arthralgie.

Un total de 29 patients ont rapporté un **EI considéré comme lié au traitement** (50,9%, 29/57 patients) dans le groupe rituximab versus 34 patients (58,6%, 34/58 patients) dans le groupe azathioprine. Les EI liés au traitement rapportés plus fréquemment dans le groupe rituximab étaient : bronchite (26,3%, 15/57 patients), diarrhée (5,3%, 3/57 patients), et réaction liée à la perfusion (12,3%, 7/57 patients). Les 15 EI de type **réaction liée à la perfusion** qui ont été rapportés par 7 patients du groupe rituximab étaient de grade de sévérité 1 à 2.

Dans le groupe azathioprine les EI liés au traitement rapportés les plus fréquents étaient du type nasopharyngite (6,9%, 4/56 patients), et nausée (6,9%, 4/58 patients).

L'incidence des **EI graves** (EIG) était inférieure dans le groupe rituximab par rapport au groupe azathioprine (45,6%, 26/57 patients versus 55,2%, 32/58 patients). Les EIG les plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$  des patients) étaient du type :

- Infections et infestations (12,3%, 7/57 patients dans le groupe rituximab ; 12,1%, 7/58 patients dans le groupe azathioprine), avec notamment bronchite,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (12,3%, 7/57 patients dans le groupe rituximab ; 10,3%, 6/58 patients dans le groupe azathioprine), avec notamment pyrexie.

<sup>19</sup> G. Pugnet, C. Pagnoux, B. Terrier et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: S54-S59.



Un total de 5 patients dans les 2 groupes (8,8%, 5/57 patients dans le groupe rituximab versus 8,6%, 5/58 patients dans le groupe azathioprine) ont rapporté un **EIG considéré comme lié au traitement**.

Un total de 9 patients du groupe azathioprine (15,5 % ; 9/58 patients) ont rapporté un **EI entraînant l'arrêt du traitement**, par rapport à 2 patients (3,5 %, 2/57 patients) du groupe rituximab.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)<sup>20</sup>

Le PGR est commun à toutes les indications et formes pharmaceutiques de MABTHERA. Des risques importants identifiés et des risques importants potentiels ont été définis selon les indications du médicament :

<b>Risques importants identifiés</b>	Réactions liées à la perfusion (a) Infections, y compris les infections graves (a) Leucoencéphalopathie multifocale progressive (a) Réactivation d'hépatite B (a) Hypogammaglobulinémie (c)
<b>Risques importants potentiels</b>	Affections malignes (c) Impact sur les maladies cardiovasculaires (c) Rechutes GPA/PAM (d) Usage hors AMM en pédiatrie (a) Usage hors AMM de la forme sous cutanée (NHL /CLL, forme sous-cutanée) (b) Erreur de la voie d'administration de la forme sous cutanée (NHL /CLL, forme sous-cutanée) (b)
<b>Informations manquantes</b>	Usage pendant la grossesse et l'allaitement (a) Utilisation à long terme chez les patients avec GPA/PAM (d)

(a) Toutes les indications (b) LNH/LLC (c) PR et GPA (Granulomatose avec Polyangéite microscopique) et PAM (Polyangéite Microscopique) (d) GPA/PAM

Le plan de pharmacovigilance comprend en plus de la pharmacovigilance de routine :

- l'analyse des données d'études cliniques de long terme et des registres : BSRBR en Grande-Bretagne, ARTIS en Suède, RABBIT en Allemagne, PePRS (population pédiatrique dans l'indication GPA/PAM), PEXIVAS (vascularite associée aux ANCA : suivi des infections y compris les infections graves), RITAZAREM (rechute de vascularite associée aux ANCA : suivi des infections y compris les infections graves), RIVAS (GPA/PAM suivi long terme), RaVeR (GPA/PAM suivi des réactions liées à la perfusion (toutes Indications) infections incluant les infections graves (toutes indications), réactivation de l'hépatite B (toutes indications), affections Malignes
- l'envoi de document d'information aux professionnels de santé pour documenter au mieux et de façon standardisée les cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans toutes les indications du rituximab, les cas de réactivation d'hépatite B dans l'indication des maladies auto-immunes uniquement et la remise au patient d'une carte de surveillance les informant sur le risque d'infections et de LEMP et sur les symptômes à surveiller
- des études ad hoc sur certains risques identifiés ou potentiels dans certaines indications notamment chez les patients traités pour GPA/PAM.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance sur la période du 18 novembre 2013 jusqu'au 17 novembre 2018, date de fin de période couverte par le dernier rapport de tolérance (PBRER). Leur

<sup>20</sup> Version 19.2 du 14 février 2019

analyse n'a pas mis en évidence de nouveau signal, par rapport au profil connu de tolérance de MABTHERA (rituximab).

### 8.3.4 Données issues du RCP

« Traitement d'entretien

Dans une autre étude clinique, 57 patients atteints de formes actives et sévères de GPA et de PAM en rémission de la maladie ont été traités par MABTHERA pour l'entretien de la rémission (voir section 5.1 du RCP). »

Selon le RCP, les effets indésirables survenus chez  $\geq 5$  % des patients ayant reçu MABTHERA en traitement d'entretien de la GPA et de la PAM et à une fréquence plus importante que pour le comparateur étaient du type bronchite (14%), rhinite (5%), pyrexie (9%), syndrome grippal (5%), œdème périphérique (5%), diarrhée (7%), dyspnée (9%), réactions liées à la perfusion (12%).

## 08.4 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'évaluation de l'efficacité de MABTHERA (rituximab) comme traitement d'entretien de la rémission chez des patients atteints de vascularites associées aux ANCA en rémission d'une poussée initiale ou en rechute repose sur une étude clinique de phase III ML22514 (MAINRITSAN)<sup>16</sup>. Les objectifs de cette étude étaient de comparer l'efficacité et la tolérance de MABTHERA (rituximab) par rapport à l'azathioprine, qui est un comparateur cliniquement pertinent. Il s'agissait d'une étude de supériorité, réalisée dans 49 centres français, randomisée, en ouvert qui a comparé le rituximab à l'azathioprine, tous deux en association avec une faible dose de glucocorticoïdes. La durée de traitement était de 18 mois dans le groupe rituximab et de 22 mois dans le groupe azathioprine.

Un total de 117 patients ont été randomisés dans l'étude : 58 patients dans le groupe rituximab et 59 patients dans le groupe azathioprine. Davantage de patients ont terminé l'étude dans le groupe rituximab (83%, 48/58 patients) que dans le groupe azathioprine (54,2%, 32/59 patients).

L'âge médian des patients était de 56 ans [21-75 ans]. Une majorité de patients (75,2%, 77/117 patients) étaient atteints de GPA (granulomatose avec polyangéite), 20,5% (24/117 patients) de PMA (polyangéite microscopique), et 4,3% (5/117 patients) de vascularite rénale. Dans le groupe rituximab, 83% des patients avaient une GPA versus 69% dans le groupe azathioprine. La proportion de patients avec PMA était de 14% dans le groupe rituximab versus 27% dans le groupe azathioprine. Une majorité de patients (63,2%) avaient des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) à l'inclusion (55,2% dans le groupe rituximab versus 71,2% dans le groupe azathioprine).

Lors de l'inclusion dans l'étude, une majorité de patients (79,5%, 93/117) avait été nouvellement diagnostiquée (était en rémission à la suite d'un 1<sup>er</sup> traitement d'induction) contre 20,5% des patients (24/117) qui avaient rechuté.

Le critère de jugement principal qui était le pourcentage de patients avec une rechute majeure (établie par une réapparition ou une aggravation de la pathologie avec un score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)  $> 0$ , et l'atteinte d'un organe majeur, ou un événement menaçant le pronostic vital) à 28 mois a concerné :

- 3 patients (5,2%, 3/58 patients) dans le groupe rituximab,
- 17 patients (28,8%, 17/59 patients) dans le groupe azathioprine.

L'administration de rituximab, en association avec une faible dose de glucocorticoïdes, a réduit de manière statistiquement significative le risque de survenue d'une rechute majeure HR=0,14 ; IC95% [0,04 ; 0,47] (p=0,0015) par rapport à l'administration d'azathioprine, en association avec une faible dose de glucocorticoïdes. Le taux de rechute majeure observé dans le groupe azathioprine était plus faible que le taux attendu (à savoir 28,8% dans l'étude versus un taux attendu de 40%).



Les résultats observés sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, à savoir le nombre de patients avec un taux d'ANCA détectable, le nombre de rechutes mineures, la dose cumulée et la durée de traitement par glucocorticoïdes à 28 mois ainsi que la proportion de patients avec une rechute majeure 6 mois après l'arrêt du traitement d'entretien de la rémission (suivi post-traitement) sont exploratoires. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en termes de qualité de vie de cette étude ouverte et dont les réponses aux questionnaires étaient optionnelles.

### ► Tolérance

Durant la période de l'étude (soit une durée moyenne de 28,2 mois dans le groupe rituximab versus 27,5 mois dans le groupe azathioprine), un nombre similaire de patients (89,5%, 51/57 patients dans le groupe rituximab ; 91,4%, 53/58 patients dans le groupe azathioprine) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Un total de 29 patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement (50,9%, 29/57 patients) dans le groupe rituximab versus 34 patients (58,6%, 34/58 patients) dans le groupe azathioprine. Les EI liés au traitement rapportés plus fréquemment ( $\geq 5\%$  de différence absolue entre les deux groupes) dans le groupe rituximab étaient du type : bronchite (26,3%, 15/57 patients), diarrhée (5,3%, 3/57 patients), et réaction liée à la perfusion (12,3%, 7/57 patients). Dans le groupe azathioprine les EI liés au traitement rapportés les plus fréquents étaient du type nasopharyngite (6,9%, 4/56 patients), et nausée (6,9%, 4/58 patients). Dans le groupe rituximab, les 15 EI de type réaction liée à la perfusion étaient de grade de sévérité 1 à 2.

### ► Discussion

Le caractère ouvert de l'étude, alors qu'une étude en double-aveugle était envisageable, et l'évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur limitent la portée des résultats observés. Il ne peut être tiré aucune conclusion sur une éventuelle épargne cortisonique dans les groupes comparés, compte tenu du protocole de l'étude qui permettait la prescription de corticoïdes à la discrétion des centres investigateurs et de la nécessité d'administrer des corticoïdes préalablement à l'administration de MABTHERA. Les données de l'étude sont limitées à 18 mois de traitement ce qui correspond à 5 cycles de perfusion du rituximab ; à noter que le RCP recommande une durée de traitement d'au moins 24 mois après rémission complète et la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles issues de l'étude ouverte MAINRITSAN, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de MABTHERA (rituximab) sur la morbi-mortalité dans le traitement d'entretien des vascularites. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée en termes de qualité de vie.

En conséquence, MABTHERA (rituximab) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de MABTHERA (rituximab).

## 08.5 Programme d'études

L'étude MAINRITSAN 2 et l'étude MAINRITSAN 3, en cours, randomisent les patients une seconde fois pour comparer 2 durées de traitement d'entretien par rituximab : une durée conventionnelle et une durée prolongée. L'objectif principal de l'étude MAINRITSAN 2 est d'évaluer l'efficacité de 2 schémas posologiques de rituximab afin de maintenir la rémission chez les patients souffrant d'une vascularite nécrosante systémique associée aux ANCA. Deux évaluations sont prévues : au bout de 18 mois de traitement d'entretien puis 10 mois plus tard. Le critère de jugement principal sera évalué au 28<sup>ème</sup> mois.

L'objectif principal de l'étude MAINRITSAN 3, prolongation de l'étude MAINRITSAN 2, est d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien prolongé par rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA après une première phase de traitement d'entretien. Le rapport final de MAINRITSAN 3 est prévu pour le 31 mars 2020.

**Dans le traitement d'induction de la rémission de la GPA (granulomatose avec polyangéite) et de la PAM (polyangéite microscopique) systémiques**, sur la base des résultats de l'étude RAVE de non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral (ENDOXAN) pour induire la rémission de certaines formes de GPA et de PAM, le GFEV<sup>11</sup> a formulé des recommandations pour la prescription du rituximab. En 1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est 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<sup>7</sup> 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<sup>ème</sup> 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.

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80% des cas de GPA et de PAM<sup>7</sup>. Après obtention de la rémission, les rechutes, qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints de GPA et chez environ 30% des patients atteints de PAM à 5 ans<sup>6,7</sup>, justifient la mise en place d'un **traitement d'entretien** à base d'azathioprine (IMUREL) ou de méthotrexate (utilisé hors AMM)<sup>7,21</sup> ou de mycophénolate mofétil (utilisé hors AMM)<sup>7</sup> durant 12 à 24 mois dans l'objectif de consolider la rémission et de limiter le risque de rechute<sup>7,8</sup>.

### Recommandations concernant les traitements associés au rituximab :

MABTHERA est associé à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique doit systématiquement être administrée avant chaque perfusion de MABTHERA. La prémédication comprend aussi une dose de 100 mg de méthylprednisolone administrée à chaque injection.

Le traitement de la GPA et de la PAM sévère peut comprendre l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par jour pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de MABTHERA (la dernière dose pouvant être administrée le même jour que la première perfusion de MABTHERA), avec un relais par la prednisone orale (à dose maximale de 80 mg/jour) pendant et après le traitement par MABTHERA.

MABTHERA ne sera administré qu'après une prémédication avec une corticothérapie injectable.

<sup>21</sup> Pagnoux C Mahr A, Hamidou MA. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2008;359:2790-803.

### **Place de MABTHERA (rituximab) dans la stratégie thérapeutique :**

**Dans le traitement d'entretien de la rémission de la GPA (granulomatose avec polyangéite) et de la PAM (polyangéite microscopique) systémiques**, sur la base des résultats de l'étude MAINRITSAN de supériorité du rituximab (MABTHERA) par rapport à l'azathioprine (IMUREL), le rituximab peut être prescrit au même titre que l'azathioprine pour réduire le risque de rechute. Toutefois, la méthodologie de l'étude (en ouvert avec évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur) ne permet pas de hiérarchiser les 2 molécules entre elles. Par ailleurs, il n'a pas été identifié de donnée permettant de hiérarchiser le rituximab par rapport à ses autres comparateurs cliniquement pertinents, en particulier les spécialités à base de méthotrexate<sup>7,13,14</sup> (utilisées hors AMM et recommandées).

Ainsi, MABTHERA (rituximab) est une option de traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> intention des vascularites systémiques. On ne dispose pas de donnée pertinente permettant de hiérarchiser sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives actuellement disponibles.

Le recul d'utilisation du rituximab dans l'étude MAINRITSAN est limité à 18 mois de traitement ce qui correspond à 5 cycles de perfusion du rituximab. Or, le RCP de MABTHERA recommande une durée de traitement d'au moins 24 mois et prévoit la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute. Des incertitudes subsistent sur le schéma d'administration optimal de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte. Une surveillance de la tolérance du rituximab est indispensable dans le cadre de sa prescription au long cours.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Cette spécialité est un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien de la rémission est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► MABTHERA (rituximab) est une option de traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> intention. On ne dispose pas de donnée pertinente permettant de hiérarchiser sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents définis au paragraphe 05.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa rareté (cf. paragraphe 010.3 Population cible),
- du besoin médical en traitement d'entretien actuellement partiellement couvert,
- de l'absence de donnée robuste en termes d'impact de MABTHERA (rituximab) sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle de MABTHERA (rituximab) au besoin identifié compte tenu de la méthodologie de l'étude MAINRITSAN (étude ouverte avec évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur),

MABTHERA (rituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MABTHERA (rituximab) est important dans l'extension d'indication de l'AMM.**

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de la supériorité de MABTHERA (rituximab) versus IMUREL (azathioprine) comparateur cliniquement pertinent, en termes de taux de rechute majeure évalué à 28 mois (critère de jugement principal) mais,
- des limites méthodologiques de l'étude (réalisée en ouvert avec une évaluation du critère de jugement principal par l'investigateur alors qu'une étude en double aveugle était réalisable),
- du recul d'utilisation du rituximab limité à 18 mois dans l'étude alors que le RCP permet une durée de traitement d'au moins 24 mois après rémission complète et la possibilité de traiter jusqu'à 5 ans chez les patients à risque élevé de rechute,
- des incertitudes sur le schéma d'administration optimal de MABTHERA (rituximab) en traitement d'entretien et sur sa tolérance au long cours lié à son utilisation dans ce contexte clinique,

la Commission considère que la spécialité MABTHERA (rituximab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IMUREL (azathioprine) en association aux glucocorticoïdes dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

### 010.3 Population cible

La population cible de MABTHERA dans son extension d'indication en tant que traitement d'entretien de la granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives chez l'adulte est du même ordre que celle déterminée en traitement d'induction des vascularites. La population cible de MABTHERA dans l'induction de la rémission des formes actives et sévères de GPA et PAM avait été estimée à un maximum de 1 500 patients<sup>22</sup>.

#### Estimation de la population

La population française âgée de plus de 20 ans a été estimée à 50,8 millions de personnes en 2019 par l'INSEE. La prévalence des GPA en France, en 2014 est estimée à 30-45/1 000 000 habitants par le Groupe Français d'Etude des Vascularites. Le taux de rechutes chez les patients atteints de GPA est évalué à 50% à 5 ans. 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 habitants<sup>4,5,17</sup>. Ainsi, la population cible de MABTHERA 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 habitants. Le taux de rechutes chez les patients atteints de PAM est évalué à 30% à 5 ans. Il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 6% par an. L'incidence annuelle est d'environ 10/1 000 000<sup>5,18,19</sup>. Ainsi, la population cible de MABTHERA dans les PAM pourrait être de l'ordre de 570 patients par an.

Il n'existe pas de donnée disponible permettant d'estimer la proportion des formes sévères et actives de GPA et PAM<sup>15</sup>.

**La population cible de MABTHERA dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives est estimée à un maximum de 1 500 patients par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

#### Conditionnements

Seul le conditionnement de MABTHERA dosé à 500 mg est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement dans le traitement d'entretien de la rémission.

---

<sup>22</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence MABTHERA en date du 4 février 2015.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<b><u>MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion B/2 (CIP : 34009 560 600 3 0)</u></b> <b><u>MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion B/1 (CIP : 34009 560 602 6 9)</u></b>
Demandeur	Laboratoire ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 2 juin 1998 Date du rectificatif de l'extension d'indication : 11 mars 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie ou en dermatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 Rituximab