



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

rituximab

MABTHERA 100 mg/ml et 500 mg/50 ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de pemphigus *vulgaris* modéré à sévère.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur par rapport à la corticothérapie générale.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de la formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et la réduction du traitement. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, la prévention des rechutes, la limitation de la dose cumulée de corticoïde, la réduction du titre des anticorps circulants, la limitation des effets indésirables et le maintien de la qualité de vie.

Le rituximab est le traitement d'induction de première intention du pemphigus vulgaire modéré à sévère, en association à une corticothérapie générale à faible dose de courte durée (3 à 6 mois). Le rituximab sera employé seul (ou avec dermocorticoïdes) en cas de contre-indication absolue ou relative à la corticothérapie générale.

Le recours à une corticothérapie générale seule à dose standard ou associée d'emblée à un immunosuppresseur conventionnel (notamment en cas de risque accru de complications dues à la corticothérapie, et afin de permettre un sevrage rapide) peut être une alternative en cas de contre-indication au rituximab ou d'impossibilité de réaliser ce traitement.

Les immunosuppresseurs conventionnels recommandés sont le mycophénolate mofétil (hors AMM, accord professionnel), le méthotrexate (hors AMM, accord professionnel) ou l'azathioprine. Le cyclophosphamide en bolus ou per os n'est pas recommandé en 1^{ère} intention du fait de nombreux effets indésirables.

Après une 1^{ère} cure de rituximab, un traitement d'entretien peut être mis en place en fonction de la réponse au traitement (voir RCP).

Place du médicament

Le rituximab, en association à la corticothérapie générale, est le traitement de 1^{ère} intention dans le traitement du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« MABTHERA est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus <i>vulgaris</i> (PV) modéré à sévère. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du rituximab en association à la prednisone orale à faible dose et de courte durée, par rapport à la prednisone orale à dose standard et de longue durée, en termes de rémission complète à 24 mois, ayant mis en évidence une quantité d'effet importante (89,5 % avec l'association rituximab+prednisone orale versus 27,8 % avec la prednisone orale seule, RR = 3,221, IC_{95%} = [1,881 ; 5,516], p < 0,0001) ; - des limites méthodologiques de cette démonstration, et notamment le caractère ouvert de l'étude, - des résultats suggérant un effet d'épargne cortisonique (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) avec l'association rituximab+prednisone orale, - du recul limité à 24 mois des données disponibles et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, <p>la commission de la Transparence considère que MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du pemphigus <i>vulgaris</i> modéré à sévère.</p>
ISP	MABTHERA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	MABTHERA (rituximab), en association à la corticothérapie générale, est le traitement de 1 ^{ère} intention dans le traitement du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte.
Population cible	Au maximum 570 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de MABTHERA (rituximab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au pemphigus *vulgaris* (ou pemphigus vulgaire) modéré à sévère.

MABTHERA a obtenu une AMM dans cette extension d'indication le 11/03/2019.

Il existe plusieurs spécialités à base de rituximab ayant une indication dans le pemphigus *vulgaris* : MABTHERA et ses biosimilaires (RIXATHON et TRUXIMA), toutefois, MABTHERA est le premier médicament pour lequel une demande d'inscription a été faite dans cette indication.

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

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« 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 microscopique¹

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. »

Nouvelle indication :

« Pempfigus vulgaris

MABTHERA est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus *vulgaris* (PV) modéré à sévère. »

02.2 Posologie

« MabThera 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 (voir rubrique 4.4²).

Prémédication et prophylaxie médicamenteuse

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

[...]

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), de polyangéite microscopique en rémission ou de pemphigus *vulgaris*, doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de MabThera, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (RLPs).

[...]

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est recommandée chez les patients atteints de GPA/PAM ou de PV pendant et après le traitement par MabThera, conformément aux recommandations cliniques locales.

Posologie

[...]

Pemphigus vulgaris

Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient à chaque perfusion.

La posologie recommandée de MabThera pour le traitement du pemphigus *vulgaris* est de 1000 mg administrés en perfusion IV, suivie deux semaines plus tard d'une deuxième perfusion IV de 1000 mg en association avec des glucocorticoïdes dont la dose sera progressivement réduite.

Traitement d'entretien

Une perfusion IV d'entretien de 500 mg doit être administrée aux 12^e et 18^e mois, puis tous les 6 mois si besoin, en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement de la rechute

En cas de rechute, les patients peuvent recevoir une perfusion IV de 1000 mg. Le médecin doit également envisager de reprendre ou d'augmenter la dose de glucocorticoïdes du patient en fonction de l'évaluation clinique.

Les prochaines perfusions ne peuvent être administrées qu'au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion.

¹ Une demande d'inscription dans cette extension d'indication, conjointe à celle dans le pemphigus *vulgaris*, fait l'objet d'un avis séparé de la Commission.

² Du RCP.

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans). »

03 BESOIN MEDICAL

► La maladie

Le pemphigus est une maladie auto-immune touchant la peau et les muqueuses. Cette maladie bulleuse se caractérise par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre des protéines constitutives du desmosome, la desmogléine 1 (pemphigus superficiel ou foliacé) et/ou la desmogléine 3 (pemphigus vulgaire ou *vulgaris* ou profond). La fixation de ces auto-anticorps est responsable de la perte d'adhésion entre les kératinocytes et de la formation de bulles intra-épidermiques³. C'est une maladie chronique potentiellement grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence variable selon les auteurs et les pays, allant de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an. Elle touche préférentiellement les sujets d'âge moyen (50-60 ans) sans prépondérance de sexe (sexe ratio 1/1)², et avec une prévalence de 2,4 pour 10 000 habitants dans l'UE⁴.

Le pemphigus vulgaire (ou pemphigus *vulgaris*) est la forme la plus fréquente de pemphigus, il représente plus de 70 % des cas. Le début peut être insidieux avec une atteinte muqueuse composée d'érosions traînantes et douloureuses. Dans 50 % à 70 % des cas, il s'agit d'une atteinte de la muqueuse buccale (face interne des joues, trigone rétromolaire, palais et collets dentaires). En raison du caractère douloureux des lésions, il existe souvent une odynophagie ou une dysphagie pouvant être à l'origine d'une dénutrition. L'atteinte laryngée et pharyngée est également non rare, responsable d'une dysphonie, d'une odynophagie et d'une dysphagie. Une atteinte génitale et rectale peut également exister. L'atteinte oculaire, cornéenne ou conjonctivale, est rare³.

L'atteinte cutanée apparaît souvent dans un deuxième temps plusieurs semaines/mois après les lésions muqueuses. La peau impliquée est généralement la partie supérieure de la poitrine, le dos, le cuir chevelu et le visage, mais des lésions peuvent survenir sur n'importe quelle partie du corps. L'atteinte unguéale n'est pas rare, très polymorphe avec des atteintes péri-unguéales, matricielles ou du lit unguéal.

Les bulles peuvent s'accompagner de douleurs intenses, de brûlures et de picotements. Si elle est étendue, la formation de bulles peut mener à une perte de liquide potentiellement mortelle, à une infection bactérienne ou virale et à une défiguration^{5,6}.

Les pemphigus modérés à sévères sont définis par une atteinte :

- plurimuqueuse (ORL, ophtalmique, oesophagienne, génitale, anale),
- buccale étendue ou dysphagie intense ayant entraîné une perte de poids
- et/ou une atteinte cutanée supérieure à 5 % de la surface corporelle.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins – Pemphigus. HAS 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf

⁴ 956-public-summary-opinion-orphan-designation-human-monoclonal-antibody-against-fas-ligand-treatment_en.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/956-public-summary-opinion-orphan-designation-human-monoclonal-antibody-against-fas-ligand-treatment_en.pdf

⁵ Ippf (International Pemphigus&Pemphigoid Foundation). <http://fr.pemphigus.org/research/clinically-speaking/pemphigus/>

⁶ al HM et. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Der... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338479>

Le pemphigus modéré est défini par un score PDAI (« Pemphigus Disease Area Index ») > 15 et ≤ 45 et un score ABSIS (« Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score ») < 53.
Le groupe des pemphigus sévères est défini par un score PDAI > 45 et un score ABSIS > 53.

► La prise en charge

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de la formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et la réduction du traitement. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, la prévention des rechutes, la limitation de la dose cumulée de corticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, la limitation des effets indésirables et le maintien de la qualité de vie^{3,7}.

Selon le PNDS 2018³, le rituximab est le traitement de première intention du pemphigus modéré à sévère, en association à une corticothérapie générale brève,

Le recours à une corticothérapie générale seule de durée prolongée ou associée d'emblée à un immunosuppresseur (notamment en cas de risque accru de complications dues à la corticothérapie, et afin de permettre un sevrage rapide) peut être une alternative en cas de contre-indication au rituximab ou d'impossibilité de réaliser ce traitement.

Les immunosuppresseurs conventionnels recommandés sont le mycophénolate mofétil, le méthotrexate (tous deux sans AMM dans le pemphigus) ou l'azathioprine. L'azathioprine (IMUREL) possède une AMM dans le traitement du pemphigus, dans les formes sévères, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou chez lesquels la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

Le cyclophosphamide en bolus ou per os (voie orale) n'est pas recommandé en 1^{ère} intention du fait de nombreux effets secondaires.

L'utilisation du rituximab en première intention dans les formes modérées à sévères du pemphigus est également recommandée par l'« International Bullous Diseases Consensus Group » 2018⁷.

► Le besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (la corticothérapie orale et les immunosuppresseurs conventionnels) dont certaines n'ont pas d'AMM dans le pemphigus *vulgaris* (le mycophénolate mofétil et le méthotrexate). L'utilisation du rituximab dans cette indication, en tant que traitement de première intention, est déjà validée par les recommandations françaises et internationales.

Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de spécialités efficaces, bien tolérées dans l'indication du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère permettant notamment d'épargner les corticoïdes.

⁷ Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. juin 2008;58:1043-6.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MABTHERA sont les traitements de première intention dans les formes modérées à sévères du pemphigus *vulgaris*.

04.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de MABTHERA ayant une AMM dans le traitement du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère sont les corticoïdes systémiques (voir tableau ci-dessous). La corticothérapie systémique peut être utilisée en association ou non avec les immunosuppresseurs conventionnels (mycophénolate mofétil, azathioprine ou le méthotrexate). Seule l'azathioprine possède une AMM dans le traitement du pemphigus, toutefois, elle est réservée aux formes sévères, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou chez lesquels la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

NOM Laboratoire	Principe actif	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CELESTENE MSD France	bétaméthasone	Dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse	05/10/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
BETNESOL Alfasigma France	bétaméthasone	Dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse	16/05/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
DECTANCYL Sanofi-Aventis France	déxaméthasone	Dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse	21/01/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
SOLUPRED Sanofi-Aventis France	prednisolone	Dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse	01/07/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
CORTANCYL Sanofi-Aventis France	prednisone	Dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse	21/11/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Il convient de noter que les recommandations actuelles positionnent déjà le rituximab comme le traitement première intention dans les formes modérées à sévères du pemphigus *vulgaris*, la corticothérapie générale étant réservée en cas de contre-indication au rituximab ou dans les situations où le traitement par rituximab ne peut être réalisé.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans l'extension d'indication de MABTHERA au traitement du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère, les comparateurs cliniquement pertinents sont les corticoïdes systémiques ± immunosuppresseurs conventionnels. Néanmoins, le rituximab (MABTHERA et ses biosimilaires) est déjà considéré comme le traitement de première intention dans les formes modérées à sévères du pemphigus *vulgaris*, la corticothérapie générale ± immunosuppresseur étant réservée en cas de contre-indication au rituximab et dans les situations où le traitement par rituximab ne peut être réalisé.

05 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	Oui (EIT le 11/03/2019)	Idem à l'indication évaluée	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui (EIT le 11/03/2019)	Idem à l'indication évaluée	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Oui (EIT le 11/03/2019)	Idem à l'indication évaluée	Evaluation en cours	
Italie	Oui (EIT le 11/03/2019)	Idem à l'indication évaluée	Evaluation en cours	
USA	Oui	Idem à l'indication évaluée		

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande une étude de phase III (ML22196) randomisée ouverte ayant comparé le rituximab en association avec une faible dose de prednisone à court terme (3 à 6 mois selon la sévérité) à la prednisone seule à dose standard à long terme (12 à 18 mois) chez des patients ayant un pemphigus *vulgaris* ou foliacé modéré à sévère nouvellement diagnostiqué⁸.

06.1 Efficacité

Référence	Etude ML22196
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du rituximab associé à une faible dose de prednisone orale par rapport à la prednisone à dose standard dans le contrôle de la maladie et la cicatrisation des lésions muqueuses et cutanées de patients ayant un pemphigus <i>vulgaris</i> ou un pemphigus foliacé modéré à sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique (26 centres en France), randomisée, <u>ouverte</u> ⁹ , en association avec une faible dose de prednisone à court terme, comparative vs prednisone à dose standard à long terme. Stratification de la randomisation en fonction de la sévérité du pemphigus.
Date et durée de l'étude	Recrutement du premier patient : mai 2010 Fin du suivi du dernier patient : mars 2016
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 18 ans et ≤ 80 ans ▪ pemphigus <i>vulgaris</i> ou foliacé nouvellement diagnostiqué ▪ patients uniquement traités par dermocorticoïdes ▪ vaccination au moins 28 jours avant la 1^{ère} administration ▪ pemphigus modéré ou sévère défini de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>pemphigus modéré</u> : <ul style="list-style-type: none"> a) atteinte buccale non sévère selon les critères de Harman b) atteinte cutanée non sévère selon les critères de Harman c) atteinte cutanée non sévère impliquant < 5 % de la surface corporelle et atteinte muqueuse non sévère selon les critères de Harman ➢ <u>pemphigus sévère</u> : <ul style="list-style-type: none"> a) atteinte cutanéomuqueuse et atteinte cutanée > 5 % de la surface corporelle b) atteinte muqueuse seule affectant au moins 2 sites (par ex : oral et génital, oral et anal, oral et auriculaire, nez et gorge) c) atteinte de la muqueuse buccale seulement ET : <ul style="list-style-type: none"> • perte de poids ≥ 3 kg due à la dysphagie • atteinte muqueuse sévère selon les critères de Harman : <ul style="list-style-type: none"> - présence d'au moins 10 lésions érosives discrètes ou - érosions confluentes de la muqueuse buccale ou - gingivite squameuse généralisée avec des érosions discrètes à d'autres sites buccaux. d) Atteinte cutanée seule sévère selon les critères d'Harman : <ul style="list-style-type: none"> - au moins 20 lésions érosives lésions squameuses/croûteuses ou lésions bulleuses ou - lésions érosives étendues, confluentes ou lésions squameuses/croûteuses.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pemphigus paranéoplasique ▪ antécédent de traitement du pemphigus ▪ antécédent de traitement immunosuppresseur dans le mois précédant l'inclusion ou d'autres traitements pouvant affecter les lésions de pemphigus ▪ hypersensibilité connue à un des composés des produits ou à des protéines murines ou antécédent de réaction allergique à des anticorps monoclonaux. ▪ <u>Infections</u> : hépatite B ou hépatite C active ou inactive excepté les patients ayant des anticorps anti-hépatite B résultant d'une vaccination, patients HIV positifs, infection bactérienne, virale,

⁸ Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet* 2017;389:1956-1958

⁹ L'absence de double aveugle est liée au fait qu'il n'était pas possible d'appliquer le même schéma de décroissance des doses de corticoïdes dans les deux groupes de traitement et la nécessité d'administrer le rituximab par IV

	<p>fongique ou mycobactérienne antécédent d'infection des tissus profonds dans l'année précédant l'inclusion, antécédents d'infections sévères récurrentes ou chroniques ou autre état prédisposant aux infections sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunodéficience primaire active ou secondaire ▪ vaccination dans les 4 semaines précédant la première administration ▪ BPCO sévère ▪ <u>pathologies cardiaques</u> : angor instable ou maladie cardiaque ischémique avancée (infarctus récent étendu < 3 mois ou insuffisance cardiaque post-infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée, arythmie cardiaque mal contrôlée
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe rituximab + prednisone (Ritux/Pred) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rituximab : <ul style="list-style-type: none"> - traitement d'induction : 1000 mg (IV¹⁰) à J0, J15 - traitement d'entretien : 500 mg (IV) à M12 et M18 ▪ prednisone¹¹ : <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg/kg/jour pendant 3 mois, si pemphigus modéré - 1,0 mg/kg/jour pendant 6 mois, si pemphigus sévère <p>Groupe prednisone :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,0 mg/kg/jour pendant 12 mois si pemphigus modéré ▪ 1,5 mg/kg/jour pendant 18 mois si pemphigus sévère <p><u>Traitement concomitant</u> : prémédication avant chaque administration de rituximab + prednisone par antihistaminique, paracétamol et méthylprednisolone IV en raison d'un risque de réaction allergique et d'hypotension artérielle. La vitesse de la perfusion recommandée dans le protocole pouvait être adaptée au cas par cas.</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma de l'étude illustre la randomisation 1:1 des patients. Le groupe Rituximab + Prednisone reçoit 1g IV à J0 et J15, suivi d'un traitement d'entretien de 500 mg de rituximab à M12 et M18. La prednisone est administrée à 0,5 mg/kg/d pendant 3 mois (modérée) ou 1,0 mg/kg/d pendant 6 mois (sévère). Le groupe Prednisone seul reçoit 1,0 mg/kg/d pendant 12 mois (modérée) ou 1,5 mg/kg/d pendant 18 mois (sévère). Les deux groupes ont un sevrage progressif de la corticothérapie (CS Taper) et des analyses primaires à M24. Les suivis sont effectués à M3, M6, M12, M18, M24 et M36.</p> <p>Une décroissance progressive et un sevrage de la corticothérapie étaient prévus au protocole : la dose initiale était maintenue pendant 4 semaines jusqu'à l'obtention du contrôle de la maladie (pas de nouvelles lésions et début de guérison des lésions existantes) puis elle était diminuée progressivement jusqu'à la fin de la période prévue dans chacun des groupes et sous-groupes de patients. Les évaluations étaient effectuées toutes les semaines pendant les quatre premières semaines, puis tous les 30 jours pendant la première année, et tous les deux mois jusque M24, avec une visite de suivi après traitement à M36.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients ayant une rémission complète définie par une épithélialisation complète et une absence de lésions nouvelles et/ou établies à 24 mois, sans traitement par prednisone pendant deux mois ou plus.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés à visée exploratoire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de rechutes modérées et sévères à M24¹², ▪ Pourcentage de rémissions complètes à M24 avec une corticothérapie à faible dose (≤ 10 mg/jour),

¹⁰ IV : administration intraveineuse.

¹¹ Les doses de prednisone pour les formes modérées et sévères sont en accord avec le « Consensus Statement on Definitions of Disease Endpoints and Therapeutic Response for Pemphigus » : Murrell DF, Dick S, Ahmed AR et al. J Am Acad Dermatol 2008;58:1043-6.

¹² Une rechute était définie par 3 ou plus nouvelles lésions par mois qui n'a pas guérie spontanément en une semaine ou extension d'une lésion existante chez un patient qui avait obtenu une rémission complète. La définition des termes « modérée » ou « sévère » pour qualifier la sévérité de la rechute était celle utilisée pour la stratification.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose cumulée de prednisone à M24, ▪ Durée moyenne de rémission complète sans traitement par prednisone à M24, ▪ Evolution des scores de qualité de vie (Skindex-France¹³ et Dermatology Life Quality Index¹⁴) à l'inclusion, M3, M6, M9, M12, M18, M24.
Taille de l'échantillon	<p>Sur la base d'une différence entre les groupes de 30 % en tenant compte d'un pourcentage de rémission complète attendu d'au moins 70 % dans le groupe rituximab et au maximum de 40 % le groupe prednisone (hypothèses basées sur les données d'une étude préliminaire et des données de la littérature pour la prednisone), avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 84 patients.</p> <p>Etant donné le taux de mortalité chez les patients atteints de pemphigus et en faisant l'hypothèse de 2 patients perdu de vue, il a été estimé nécessaire d'inclure <u>90 patients</u>. Il a été estimé qu'une période de 3 ans, potentiellement étendue à 4 ans, était nécessaire pour faire le recrutement des patients.</p> <p>Note : le calcul de l'échantillon est basé sur l'évaluation du critère principal de jugement sur l'ensemble de la population incluse (population ITT) comportant des patients avec pemphigus <i>vulgaris</i> ou pemphigus foliacé) or l'analyse principale porte uniquement sur la population des patients ayant un pemphigus <i>vulgaris</i> soit 74 patients effectivement randomisés (population ITT-PV).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter diagnostiquée pemphigus <i>vulgaris</i> (ITT-PV). Des analyses secondaires ont porté sur la population ITT. ▪ Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide du test de chi2 ou du Fischer exact test si nécessaire. Les patients n'ayant pas d'évaluation à M24 et les patients ayant arrêté prématurément l'étude ont été considérés comme n'ayant pas obtenu de rémission complète. ▪ Une analyse de sensibilité avec ajustement sur la sévérité des lésions était prévue et d'autres facteurs pronostics, de même qu'une analyse en fonction des sous-groupes de sévérité. Ces analyses, sans prise en compte de l'inflation du risque alpha, doivent être considérées à titre exploratoire. ▪ Aucun ajustement n'a été prévu pour compenser l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. <p><u>Populations d'analyse</u> :</p> <p>Population ITT : tous les patients randomisés y compris ceux qui n'ont pas reçu le traitement Population ITT-PV : tous les patients randomisés ayant un diagnostic de pemphigus <i>vulgaris</i>.</p> <p><u>Amendement au protocole</u> : lors du dernier amendement (version 13), le critère de jugement principal a été modifié pour se conformer aux nouvelles recommandations (Murell et al, 2008) concernant la définition d'une rémission complète en changeant la durée sans corticoïde de 3 à 2 mois.</p>

Résultats :

► Effectifs

Population ITT :

Au total, 90 patients (74 avec pemphigus *vulgaris* soit 82 % de l'effectif et 16 avec pemphigus foliacé) ont été randomisés dans l'étude, dont 46 dans le groupe Ritux/Pred et 44 dans le groupe prednisone. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 95,7 % (n = 44) dans le groupe Ritux/Pred et de 70,5 % (n = 31) dans le groupe prednisone.

¹³ **SKINdex** : score basé sur 30 items cotés de 0 à 4 couvrant 3 domaines (« émotions », « symptômes physiques » et « fonctionnement »). Le score de chaque domaine est la moyenne des réponses à chaque question de ce domaine. Les scores sont transformés en pourcentage. L'impact en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

¹⁴ **DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : ce score évalue l'impact des problèmes de peau sur la qualité de vie des patients au cours des 7 derniers jours précédents. Le questionnaire DLQI comporte 10 questions se rapportant à 6 domaines :

- symptômes et perception de soi
- activités quotidiennes
- loisir
- travail et études
- interactions sociales et vie sexuelle
- traitement

A chaque réponse est attribué un score de 0 (« pas du tout » ou « non pertinent ») à 3 (énormément)

Le score DLQI correspond à la somme des scores obtenus à chaque question, soit un score variant de 0 à 30.

Population ITT-PV :

Trente-huit (38) patients avec pemphigus *vulgaris* ont été randomisés dans le groupe Ritux/Pred et 36 dans le groupe prednisone.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 2,6 % (n = 1) dans le groupe Ritux/Pred et de 33,3 % (n = 12) dans le groupe Pred.

Dans le groupe Ritux/Pred, il s'agissait d'une patiente enceinte. Dans le groupe prednisone, les principales causes d'arrêt d'étude ont été un événement indésirable (n = 7) et une absence d'efficacité ou efficacité insuffisante chez un patient mis sous rituximab à la fin de l'étude (n = 3).

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

Dans la population ITT, les patients étaient âgés de 53,3 ans en moyenne, majoritairement de sexe féminin (55,6 %).

Dans la population ITT-PV, les patients étaient âgés de 53,3 ans en moyenne, majoritairement de sexe féminin (56,8 %).

Le pemphigus *vulgaris* a été confirmé histologiquement chez 98,6 % des patients, sa sévérité était modérée chez 10,8 % (n = 8) des patients et sévère chez 89,2 % (n = 66) des patients.

Dans la majorité des cas, la peau et les muqueuses étaient atteintes (5 patients avec forme modérée et 49 patients avec forme sévère).

Les lésions des muqueuses étaient présentes depuis 127 jours en moyenne (médiane de 90 jours) et les lésions cutanées depuis 103 jours en moyenne (médiane de 44 jours).

Les lésions étaient présentes sur la tête et le cou (66,2 %), la face antérieure du tronc (59,5 %), la face postérieure du tronc (52,7 %), les membres supérieurs excepté les mains (39,2 %), les membres inférieurs excepté les pieds (33,8 %) et sur les mains et les pieds (16,2 %).

L'index de Karnofsky moyen était de 91,4 et le score PDAI moyen de 40,1.

► **Critères de jugement principal (ITT-PV)**

Dans la population ITT-PV, le pourcentage de patients en rémission complète a été de 89,5 % (34/38) dans le groupe Ritux/Pred et de 27,8 % (10/36) dans le groupe Pred (RR = 3,221 IC_{95%} = [1,881 ; 5,516], p < 0,0001).

Un résultat similaire a été obtenu après ajustement en fonction sur score PDAI à l'inclusion.

► **Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés)**

En l'absence de hiérarchisation, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

Les résultats en termes de :

- Pourcentage de rechutes modérées et sévères à M24¹⁵,
- Pourcentage de rémissions complètes à M24 avec une corticothérapie à faible dose (≤ 10 mg/jour),
- Dose cumulée de prednisone à M24,
- Durée moyenne de rémission complète sans traitement par prednisone à M24

Sont présentés dans le Tableau 1 ci-après.

¹⁵ Une rechute était définie par 3 ou plus nouvelles lésions par mois qui n'a pas guérie spontanément en une semaine ou extension d'une lésion existante chez un patient qui avait obtenu une rémission complète. La définition des termes « modérée » ou « sévère » pour qualifier la sévérité de la rechute était celle utilisée pour la stratification.

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugements secondaires

Critère de jugement	Rituximab + Prednisone (n = 38)	Prednisone (n = 36)
Nombre de patients avec au moins une rechute modérée/sévère à M24, n (%)	9 (23,7)	18 (50,0)
Rémission complète à M24 avec une corticothérapie à faible dose, n (%)	34 (89,5)	12 (33,3)
Consommation de prednisone à M24 : Moyenne dose cumulée (mg) (écart type) Médiane dose cumulée (min, max) (mg)	7356,4 (5736,59) 5 799,5 (2 034, 29 303)	21 845,3 (11 755,81) 20 520 (2 409, 60 565)
Rémission complète avec arrêt prednisone ≥ 2 mois à M24 : Nombre de patients répondeurs Durée médiane (min, max) (jour)	34 498,5 (91, 609)	10 125,0 (56, 680)
Moyenne du score Skindex-France à M24 (différence par rapport au score à l'inclusion)	12,3 (-40,5)	21,5 (-37,5)
Moyenne du score DLQI à M24 (différence par rapport au à l'inclusion)	1,7 (-7,9)	3,6 (-7,4)

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ML22196 à l'aide des questionnaires SKINdex et DLQI en tant que critères de jugement secondaires non hiérarchisés (voir Tableau 1). Ces résultats ne peuvent être retenus dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues de l'étude ML22196

La durée moyenne de suivi a été de 24,3 mois dans le groupe Ritux/Pred et de 21,2 mois dans le groupe prednisone.

Dans la population des patients ayant un pemphigus *vulgaris*, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au cours des 24 mois de l'étude a été de 84,2 % (n = 32/38) dans le groupe Ritux/Pred et de 83,3 % (n = 30/36) dans le groupe prednisone.

Les EI liés au traitement rapportés le plus fréquemment (> 10 %) ont été respectivement dans le groupe Ritux/Pred versus le groupe prednisone :

- une réaction liée à la perfusion : 57,9 % (22/38) versus 0 % (0/36),
- une insomnie : 21,1 % (8/38) versus 30,6 % (11/36),
- un syndrome de Cushing : 15,8 % (6/38) versus 19,4 % (7/36),
- atteinte musculaire de type myopathie, spasme musculaire et myalgie : 15,1 % (7/38) versus 34,1 % (15/36),
- une arthralgie : 13,2 % (5/38) versus 16,7 % (6/36),
- une alopécie : 13,2 % (5/38) versus 0 % (0/36),
- un trouble dépressif persistant : 13,2 % (5/38) versus 8,3 % (3/36),
- une asthénie : 10,5 % (4/38) versus 16,7 % (6/36).

Des infections bactériennes, virales ou fongiques ont été rapportées chez 36,8 % (14/38) des patients dans le groupe Ritux/Pred versus 41,7 % (25/36) patients dans le groupe prednisone. Il s'agissait principalement de bronchite (7,9 %, 3/38 versus 19,4 %, 7/36), d'infection à herpès virus (7,9 %, 3/38 versus 0 %, 0/36), d'infections urinaires (5,3 %, 2/38 versus 8,3 %, 3/36) et d'infections fongiques (5,3 %, 2/38 versus 5,6 %, 2/36).

Par ailleurs, il a été rapporté 2 cas papillome cutané et un cas de carcinome basocellulaire chez les patients du groupe Ritux/Pred versus aucun patient du groupe prednisone.

Dans le groupe prednisone, les EI liés au traitement rapportés le plus fréquemment ont été une insomnie (21,1 %, 8/38 patients dans le groupe Ritux/Pred versus 30,6 %, 11/36 patients dans le groupe prednisone), augmentation du poids (7,9 %, 3/38 versus 25,0 %, 9/36) et atteinte musculaire de type myopathie, spasme musculaire et myalgie chez 15,1 %, 7/38 des patients du groupe Ritux/Pred versus 34,1 %, 15/36, des patients du groupe prednisone.

Le pourcentage d'EI graves a été de 28,9 % (11/38) dans le groupe Ritux/Pred et de 44,4 % (16/36) dans le groupe prednisone. Les EI graves ont été considérés comme liés au traitement chez 18,4 % (n = 7/38) des patients dans le groupe Ritux/Pred, soit 16 EI graves, et chez 22,4 % (n = 8/36) patients dans le groupe prednisone, soit 12 EI graves.

Les EIG les plus fréquemment observés (≥ 5 % des patients) ont été respectivement dans les groupes Ritux/Pred et prednisone :

- une myopathie : 2,6 % (1/38) versus 5,6 % (2/36),
- une embolie pulmonaire : 5,3 % (2/38) versus 5,6 % (2/36),
- un malaise : 5,3 % (2/38) versus 0 % (0/36),
- une augmentation du poids (0 % (0/38) versus 5,6 % (2/36).

L'EIG a été considéré lié au traitement chez 7/38 (18,4 %) patients du groupe Ritux/Pred et 8/36 (22,2 %) patients du groupe prednisone soit respectivement dans les groupes Ritux/pred et prednisone :

- une myopathie : 2,6 % (1/38) versus 5,6 % (2/36)
- une augmentation du poids : 0 % (0/38) versus 5,6 % (2/36).

Huit patients du groupe prednisone (22,2 %, 8/36) ont eu un EI entraînant l'arrêt du traitement versus 1 patient (2,7 %, 1/38) du groupe Ritux/Pred (pour cause de grossesse).

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le dernier PGR en vigueur (version 19.2 validé le 14/02/2019), commun à toutes les indications comportent les risques et informations manquantes suivants définis en fonction des indications :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion (a) Infections, y compris les infections graves (a) Leucoencéphalopathie multifocale progressive (a) Réactivation d'hépatite B (a) Hypogammaglobulinémie (c)
Risques importants potentiels	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)
Informations manquantes	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 (Polyarthrite Rhumatoïde et Granulomatose avec Polyangéite microscopique) et PAM (Polyangéite Microscopique) (d) GPA/PAM

Le Plan de pharmacovigilance comprend en plus de la pharmacovigilance de routine (collection, documentation, analyse, déclaration des effets indésirables, détection de signal, rapports périodiques de tolérance), des mesures additionnelles :

- L'analyse des données d'études cliniques de long terme
- 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 Réactions liées à la perfusion (toutes Indications) Infections, incluant les infections graves (toutes indications) Réactivation de l'hépatite B (toutes indications) Affections Malignes
- Des études *ad hoc* sur certains risques identifiés ou potentiels dans certaines indications notamment chez les patients traités pour GPA/PAM.

6.3.3 1.1.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance sur la période du 18/11/2013 au 17/11/2018, date de fin de période couverte par le dernier rapport de tolérance (PBRER). Leur analyse n'a pas mis en évidence de nouveau signal par rapport au profil connu de tolérance de MABTHERA.

6.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, « le profil de tolérance de MabThera chez les patients atteints de PV était conforme à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite PR. »

« Réactions à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion dans l'étude clinique sur le pemphigus *vulgaris* étaient fréquentes (58 %). Presque toutes les réactions liées à la perfusion étaient légères à modérées. La proportion de patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion était de 29 % (11 patients), 40 % (15 patients), 13 % (5 patients) et 10 % (4 patients) respectivement après les première, deuxième, troisième et quatrième perfusions. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison de réactions liées à la perfusion. Les symptômes des réactions liées à la perfusion étaient de même nature et de même sévérité que ceux observés chez les patients atteints de PR et de GPA/PAM.

Infections

Quatorze patients (37 %) du groupe ayant reçu MabThera ont présenté des infections liées au traitement, comparativement à 15 patients (42 %) du groupe recevant la dose standard de prednisone. Les infections les plus fréquentes dans le groupe MabThera étaient les infections à herpès simplex et le zona, les bronchites, les infections de la voie urinaire, les infections fongiques et les conjonctivites. Trois patients (8 %) du groupe MabThera ont présenté un total de 5 infections graves (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, thrombose infectieuse, spondylodiscite, infection pulmonaire, septicémie à staphylocoques) et un patient (3 %) du groupe traité par la prednisone à dose standard a présenté une infection grave (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*). »

06.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'efficacité du rituximab dans l'extension d'indication au pemphigus *vulgaris* repose sur une étude des phase III, randomisée, ouverte, multicentrique, d'une durée de 24 mois, ayant comparé le rituximab en association à une faible dose de prednisone sur une courte période (3 à 6 mois), à la prednisone à dose standard sur une longue période (12 à 18 mois), chez 90 patients ayant un pemphigus *vulgaris* (n = 74) ou un pemphigus foliacé (n = 16) modéré à sévère.

Le rituximab a été administré en injection intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J0 et J15 (traitement d'induction) puis à la dose de 500 mg (IV) à M12 et M18 (traitement d'entretien).

La prednisone en association au rituximab a été administrée *per os* à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 3 mois en cas de pemphigus modéré ou à la dose de 1,0 mg/kg/jour pendant 6 mois en cas de pemphigus sévère.

Dans le groupe prednisone seule, la posologie était de 1,0 mg/kg/jour pendant 12 mois en cas de pemphigus modéré et de 1,5 mg/kg/jour en cas de pemphigus sévère.

Une décroissance progressive et un sevrage de la corticothérapie étaient prévus au protocole après le premier mois de traitement et jusqu'à la fin de la période de traitement prévue dans chacun des groupes et sous-groupes de patients.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une rémission complète définie par une épithélialisation complète, une absence de lésions nouvelles et/ou établies à 24 mois, sans traitement par prednisone pendant deux mois ou plus (cette définition est conforme à celle retenue dans le PNDS 2018). L'analyse principale a porté sur le sous-groupe des patients ayant un pemphigus *vulgaris*.

Dans la population des patients atteints de pemphigus *vulgaris*, l'âge moyen des patients était de 53 ans et la sévérité du pemphigus était modérée pour 10,8 % d'entre eux et sévère pour 89,2 %. Parmi les 74 patients atteints de pemphigus *vulgaris* inclus dans l'étude, 38 ont été randomisés dans le groupe rituximab+prednisone et 36 dans le groupe prednisone.

Après 24 mois de traitement, le pourcentage de patients en rémission complète a été plus important dans le groupe rituximab+prednisone (89,5 %, 34/38) que dans le groupe prednisone (27,8 %, 10/36) (RR = 3,221 IC_{95%} = [1,881 ; 5,516], p < 0,0001).

L'analyse des critères de jugement secondaires, dont la qualité de vie, ne peut être retenue dans la mesure aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été mise en œuvre.

► Tolérance

Les principaux événements indésirables observés avec le rituximab en association à la prednisone à faible dose considérés comme liés au traitement ont été une réaction liée à la perfusion (57,9 % versus 0 %), une insomnie (21,1 % versus 30,6 %), un syndrome de Cushing (15,8 % versus 19,4 %), atteinte musculaire de type myopathie, spasme musculaire et myalgie (15,1 % versus 34,1 %), une arthralgie (13,2 % versus 16,7 %), une alopécie (13,2 % versus 0 %), un trouble dépressif persistant (13,2 % versus 8,3 %) et une asthénie : 10,5 % (4/38) versus 16,7 % (6/36). Des infections bactériennes, virales ou fongiques toutes confondues ont concerné 36,8 % des patients du groupe rituximab+prednisone et 41,7 % des patients du groupe prednisone. Il s'agissait principalement de bronchite, d'infection à herpès virus, d'infections urinaires et d'infections fongiques. Par ailleurs, il a été rapporté 2 cas papillome cutané et un cas de carcinome basocellulaire chez les patients du groupe rituximab+prednisone versus aucun patient du groupe prednisone. Parmi les risques importants potentiels, figurent notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive et la réactivation de l'hépatite B.

Ce profil de tolérance a été conforme à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde.

► Discussion

Cette étude a mis en évidence la supériorité de l'association rituximab+prednisone par rapport à la prednisone seule chez des patients ayant un pemphigus *vulgaris* modéré à sévère en termes de rémission complète après 24 mois, toutefois la portée des résultats est limitée par le caractère ouvert de l'étude et le fait que l'analyse principale portait sur un sous-groupe de patients alors que le calcul de l'effectif était prévu pour une analyse sur la totalité des patients de l'étude (patients avec pemphigus *vulgaris* et pemphigus foliacé). De plus, aucun ajustement n'a été prévu pour compenser l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Par ailleurs, il persiste des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme du fait du caractère chronique du pemphigus *vulgaris* et des risques de tolérance à long terme liés à l'immunosuppression notamment les infections graves et les tumeurs malignes. On ne dispose pas de données méthodologiquement recevables sur la qualité de vie des patients or celle-ci est très affectée par cette maladie, sur l'épargne cortisonique et sur la survenue des rechutes au cours du traitement d'entretien ou après arrêt du traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance mettant en évidence, malgré des limites identifiées, une taille d'effet importante en termes de rémission complète en association une corticothérapie à faible dose et de courte durée par rapport à la corticothérapie générale à dose standard et à long terme, dans un contexte de maladie rare et grave, il est attendu un impact supplémentaire de MABTHERA sur la morbi-mortalité.

Au vu de ces éléments, MABTHERA est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé partiellement couvert.

06.5 Programme d'études

Dans le cadre des engagements post-AMM doit être réalisée une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : cette étude a pour objectif d'approfondir l'évaluation de l'efficacité de MABTHERA dans le sous-groupe de patients ayant un pemphigus *vulgaris*, et d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de la formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et la réduction du traitement. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, la prévention des rechutes, la limitation de la dose cumulée de glucocorticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, la limitation des effets indésirables et le maintien de la qualité de vie^{2,7}.

Selon le PNDS 2018², le rituximab est le traitement d'induction de première intention du pemphigus vulgaire modéré à sévère, en association à une corticothérapie générale (1 mg/kg/jour avec une décroissance progressive avec pour objectif un sevrage à 6 mois). Le rituximab sera employé seul (ou avec dermocorticoïdes) en cas de contre-indication absolue ou relative à la corticothérapie générale.

Le recours à une corticothérapie générale seule (1 à 1,5 mg/kg/jour) ou associée d'emblée à un immunosuppresseur conventionnel (notamment en cas de risque accru de complications dues à la corticothérapie, et afin de permettre un sevrage rapide) peut être une alternative en cas de contre-indication au rituximab ou d'impossibilité de réaliser ce traitement.

Les immunosuppresseurs conventionnels recommandés sont le mycophénolate mofétil (hors AMM, accord professionnel), le méthotrexate (hors AMM, accord professionnel) ou l'azathioprine.

Le cyclophosphamide en bolus ou per os (voie orale) n'est pas recommandé en 1^{ère} intention du fait de nombreux effets secondaires.

Après une 1^{ère} cure de rituximab, un traitement d'entretien peut être mis en place en fonction de la réponse au traitement. Selon l'AMM de MABTHERA, le traitement d'entretien est d'une dose de 500 mg de rituximab administrée à M12 puis tous les 6 mois.

Dans les recommandations de l'« International Bullous Diseases Consensus Group » 2018⁷, les corticoïdes et les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont considérés comme les traitements de première intention quelle que soit la sévérité de la maladie, ces médicaments pouvant être associés ou non à des immunosuppresseurs, notamment dans le but d'épargner les corticoïdes. Toutefois, les données disponibles pour le rituximab ont été obtenues uniquement dans les formes modérées à sévères de pemphigus en l'absence de rémission avec les corticoïdes systémiques et/ou les immunosuppresseurs conventionnels.

Place de MABTHERA dans la stratégie thérapeutique :

Le rituximab, en association à la corticothérapie générale, est le traitement de 1^{ère} intention dans le traitement du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le pemphigus *vulgaris* est une maladie auto-immune rare, chronique, potentiellement grave et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ MABTHERA est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Le rituximab, en association à la corticothérapie générale, est le traitement de 1^{ère} intention dans le traitement du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère de l'adulte.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait d'une taille d'effet importante, en association une corticothérapie de faible dose et de courte durée, en termes de rémission complète par rapport à la corticothérapie générale de longue durée et de résultats suggérant une épargne cortisonique mais de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie et en l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- de l'absence d'impact démontré sur l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie du patient notamment en raison des contraintes d'administration (traitement par perfusion en milieu hospitalier, contrôle étroit d'un professionnel de santé expérimenté, prémédication et prophylaxie médicamenteuse),

MABTHERA 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 est important dans le traitement des patients atteints de pemphigus *vulgaris* (PV) modéré à sévère.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients atteints de pemphigus *vulgaris* (PV) modéré à sévère et aux posologies de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du rituximab en association à la prednisone orale à faible dose et de courte durée, par rapport à la prednisone orale à dose standard et de longue durée, en termes de rémission complète à 24 mois, ayant mis en évidence une quantité d'effet importante (89,5 % avec l'association rituximab+prednisone orale versus 27,8 % avec la prednisone orale seule, RR = 3,221, IC_{95%} = [1,881 ; 5,516], p < 0,0001) ;
- des limites méthodologiques de cette démonstration, et notamment le caractère ouvert de l'étude,
- des résultats suggérant un effet d'épargne cortisonique (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) avec l'association rituximab+prednisone orale,
- du recul limité à 24 mois des données disponibles et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,

la commission de la Transparence considère que MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère.

08.3 Population cible

La population concernée de MABTHERA est constituée par les patients atteints d'un pemphigus *vulgaris*, modéré à sévère.

Le pemphigus est une maladie rare avec une incidence variable selon les auteurs et les pays, allant de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an, et une prévalence de 2,4 pour 10 000 habitants dans l'UE⁴. Le pemphigus *vulgaris* est la forme la plus fréquente des pemphigus, plus de 70 % des cas.

En l'absence de données épidémiologiques précises sur la répartition des formes modérées à sévères, la proportion de patients atteints d'un pemphigus *vulgaris* modéré à sévère ne peut être estimée avec précision.

La population française des plus de 20 ans a été estimée à 50,8 millions de personnes en 2019 par l'INSEE¹⁶.

Conclusion

Au vu de ces éléments, la population cible de MABTHERA, dans le traitement du pemphigus *vulgaris* modéré à sévère est estimée à un maximum de 570 patients par an.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude post-AMM d'efficacité et de tolérance.

¹⁶ Population par sexe et groupe d'âges en 2019 - INSEE.xls.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 décembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion</u> B/2 flacons (CIP : 34009 560 600 3 0) <u>MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon (CIP : 34009 560 602 6 9)
Demandeur	Laboratoire ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 2 juin 1998 Date de l'extension d'indication au pemphigus <i>vulgaris</i> : 11 mars 2019 PGR Engagements dans le cadre de l'AMM : étude d'efficacité post-autorisation (PAES) ayant pour objectifs l'évaluation de l'efficacité et de tolérance à long terme
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière. Médicament de 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 (première administration en milieu hospitalier)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 rituximab