



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

1<sup>ER</sup> AVRIL 2020

*rituximab*

**RIXATHON 100 et 500 mg, solution à diluer pour perfusion**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris et de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique (pour plus de précisions, cf. AMM).

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence (MABTHERA 100 et 500 mg, solution à diluer pour perfusion).

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription en date du 23 septembre 2019 des spécialités RIXATHON (rituximab) 100 et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, concernant :

- Une modification de l'indication dans « 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> », ajoutant le traitement d'entretien de la rémission en complément de l'indication précédente dans l'induction de la rémission.
- une extension d'indication « dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère ».

RIXATHON (rituximab) est le 2<sup>ème</sup> médicament biosimilaire de MABTHERA (rituximab). RIXATHON (rituximab) a obtenu une AMM européenne le 15 juin 2017 par procédure centralisée dans toutes les indications de MABTHERA (rituximab) autorisée à cette date. La commission de la Transparence avait rendu un avis le 27 septembre 2017 et avait octroyé un service médical rendu important dans toutes les indications de l'AMM.

Depuis, MABTHERA (rituximab) a obtenu<sup>2</sup> le 11 mars 2019 :

- une modification de l'indication concernant la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique<sup>3</sup> avec le nouveau libellé suivant « dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique sévères et actives » ajoutant le traitement d'entretien de la rémission en complément de l'indication précédente dans l'induction de la rémission. La Commission a octroyé un service médical rendu important dans son avis du 20 novembre 2019 dans cette indication.
- une extension d'indication dans le pemphigus vulgaris modéré à sévère et la Commission a octroyé un service médical rendu important dans son avis du 11 décembre 2019<sup>4</sup>.

Dans le rectificatif d'AMM de RIXATHON (rituximab) du 23 septembre 2019, ces 2 indications thérapeutiques ont été ajoutées et font l'objet de ce présent avis.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

### Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

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

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

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

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

---

<sup>1</sup> Préalablement l'indication était « 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> Cf. RCP de MABTHERA pour les indications détaillées.

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence de MABTHERA du 20 novembre 2019

<sup>4</sup> Avis de la commission de la Transparence de MABTHERA du 11 décembre 2019

### Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

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

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

### Polyarthrite rhumatoïde

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

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

### Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

RIXATHON, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement 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

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

## 03 MODIFICATIONS APORTEES

---

- ▶ « 2. Composition qualitative et quantitative »
- ▶ « 4.1. Indications thérapeutiques »
- ▶ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▶ « 4.3 Contre-indications »
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▶ « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- ▶ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »
- ▶ « 4.8. Effets indésirables »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par RIXATHON (rituximab) est important « 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 » et « 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 « 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 » et « dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère » et aux posologies de l'AMM.

## 04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités, RIXATHON (rituximab) 100 et 500 mg, solution à diluer pour perfusion sont des biosimilaires qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence, MABTHERA, déjà inscrite.

## 05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : du 27 mars au 1 <sup>er</sup> avril 2020 Date d'adoption : 1 <sup>er</sup> avril 2020
Présentations concernées	<u>RIXATHON 100 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 2 flacons de 10 mL (CIP :34009 550 344 5 2) <u>RIXATHON 500 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 550 344 6 9)
Demandeur	SANDOZ
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 juin 2017 Rectification d'AMM du 23 septembre 2019 (procédure centralisée) faisant l'objet du présent avis : <ul style="list-style-type: none"><li>- modification des indications dans la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique</li><li>- extension d'indication dans le Pemphigus Vulgaris</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie ou en dermatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
Code ATC	L01XC02 Antinéoplasique/ Anticorps monoclonaux

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP DE RIXATHON

Texte **en rouge et rayé** : suppression dans la version antérieure de RCP

Texte **en vert** : nouveau texte dans le RCP en vigueur

RCP juin 2017	RCP en vigueur, Septembre 2019
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>[...] Excipient à effet notoire <del>Ce médicament contient jusqu'à 23,06 mmol (ou 530,1 mg) de sodium par dose.</del> Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>[...] Excipient à effet notoire Ce médicament contient 2,3 mmol (52,6 mg) de sodium par flacon de 10 mL. Ce médicament contient 11,5 mmol (263,2 mg) de sodium par flacon de 50 mL. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Rixathon est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes : [...] <u>Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique</u></p> <p>Rixathon, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement <del>d'induction de la rémission</del> des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.</p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Rixathon doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4).</p>	<p><b>4. INFORMATIONS CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Rixathon est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes : [...] <u>Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique</u></p> <p>Rixathon, 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.</p> <p><u>Pemphigus vulgaris</u></p> <p>Rixathon est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère.</p> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Rixathon doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Prémédication et prophylaxie médicamenteuse</u></p>

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

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

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

[...]. Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après le traitement par Rixathon.

Posologie [...]

Lymphomes non-hodgkiniens

Lymphome folliculaire non-hodgkinien

[...]

Traitement d'entretien

- Lymphome folliculaire non précédemment traité

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

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

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricosostatiques 48 heures avant le début du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients atteints de LLC dont le nombre de lymphocytes est  $> 25 \times 10^9/L$ , il est recommandé d'administrer 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse peu avant la perfusion de Rixathon pour diminuer le taux et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion et/ou le syndrome de relargage de cytokines.

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 Rixathon, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion (RLPs).

[...]. Ce traitement doit être poursuivi par l'administration de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 80 mg/jour, et avec réduction progressive de la posologie aussi rapide que possible en fonction de la clinique) pendant et après les 4 semaines d'induction du traitement par Rixathon.

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 Rixathon, conformément aux recommandations cliniques locales.

Posologie [...]

Lymphomes non hodgkiniens

Lymphome folliculaire non hodgkinien

[...]

Traitement d'entretien

- Lymphome folliculaire non précédemment traité

[...]

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

[...]

Monothérapie [...]

*Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B [...]*

#### Leucémie lymphoïde chronique

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

[...]

#### Polyarthrite rhumatoïde [...]

##### Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

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

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

[...] (12 perfusions au total).

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

[...] (8 perfusions au total).

Monothérapie [...]

*Lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B [...]*

#### Leucémie lymphoïde chronique

[...]

#### Polyarthrite rhumatoïde [...]

##### Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

#### Induction de la rémission

La dose recommandée de Rixathon pour le traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique est de 375 mg/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 Rixathon, le traitement d'entretien doit être initié au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion de rituximab.

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

Rixathon 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 Rixathon pendant au moins 24 mois après rémission complète (absence de signes et de symptômes cliniques). Chez les patients qui présentent

<p><u>Populations particulières [...]</u> <u>Mode d'administration [...]</u></p> <p><b>4.3 Contre-indications</b> [...] <u>Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique [...]</u></p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité du produit administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.</p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</u></p>	<p>un risque plus élevé de rechute, les médecins peuvent envisager un traitement d'entretien par Rixathon d'une durée plus longue, jusqu'à 5 ans.</p> <p><u>Pemphigus vulgaris</u></p> <p>Les patients traités par Rixathon doivent recevoir la carte de surveillance du patient à chaque perfusion.</p> <p>La posologie recommandée de Rixathon pour le traitement du pemphigus vulgaris est de 1 000 mg administrés en perfusion IV, suivie deux semaines plus tard d'une deuxième perfusion IV de 1 000 mg en association avec des glucocorticoïdes dont la dose sera progressivement réduite.</p> <p><u>Traitement d'entretien</u> Une perfusion IV d'entretien de 500 mg doit être administrée aux 12e et 18e mois, puis tous les 6 mois si besoin, en fonction de l'évaluation clinique.</p> <p><u>Traitement de la rechute</u> En cas de rechute, les patients peuvent recevoir une perfusion IV de 1 000 mg. Le médecin doit également envisager de reprendre ou d'augmenter la dose de glucocorticoïdes du patient en fonction de l'évaluation clinique.</p> <p>Les prochaines perfusions ne peuvent être administrées qu'au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion.</p> <p><u>Populations particulières [...]</u> <u>Mode d'administration [...]</u></p> <p><b>4.3 Contre-indications</b> [...] <u>Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite, et la polyangéite microscopique et le pemphigus vulgaris [...]</u></p> <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Traçabilité</u> Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom <del>de spécialité</del> et le numéro de lot du produit administré <del>doivent</del> être clairement <del>inscrits dans le dossier du patient</del> enregistrés.</p> <p><u>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</u></p>
--	--

Tous les patients traités par Rixathon pour une polyarthrite rhumatoïde, ou pour une granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. [...]

Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Patients naïfs de méthotrexate (MTX) atteints de polyarthrite rhumatoïde [...]

#### Réactions liées à la perfusion

Le rituximab est associé à des réactions liées à la perfusion (RLPs), probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. ~~Une prémédication par un médicament analgésique/antipyrétique et un médicament antihistaminique doit être systématiquement administrée avant chaque perfusion de Rixathon. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une prémédication par glucocorticoïdes doit également être administrée avant chaque perfusion de Rixathon, afin de réduire la fréquence et la sévérité des RLPs (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.8).~~ [...]

Les RLPs au cours des études cliniques chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique ont été similaires à celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.8). [...]

#### Sodium

~~Ce médicament contient jusqu'à 23,06 mmol (ou 530,1 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.~~

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

[...] Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ~~ou d'anticorps humains antichimériques~~ (HAMA/~~HACA~~), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité. [...]

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

~~Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes [...]~~

~~Fécondité [...]~~

#### **4.8 Effets indésirables**

Tous les patients traités par Rixathon pour une polyarthrite rhumatoïde, ~~ou pour~~ une granulomatose avec polyangéite, ~~une~~ polyangéite microscopique ~~ou un~~ pemphigus vulgaris doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. [...]

Polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite, ~~et~~ polyangéite microscopique et pemphigus vulgaris

Patients naïfs de méthotrexate (MTX) atteints de polyarthrite rhumatoïde [...]

#### Réactions liées à la perfusion

Le rituximab est associé à des réactions liées à la perfusion (RLPs), probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. [...]

Les RLPs au cours des études cliniques chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite, ~~et~~ de polyangéite microscopique ~~et de~~ pemphigus vulgaris ont été ~~conformement~~ similaires à celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.8). [...]

#### Sodium

Ce médicament contient 2,3 mmol (ou 52,6 mg) de sodium par flacon de 10 mL. Ce médicament contient 11,5 mmol (263,2 mg) de sodium par flacon de 50 mL. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

[...] Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins (HAMA) ~~ou d'anticorps anti-médicament (ADA)~~, l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité. [...]

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Contraception chez les hommes et les femmes [...]

Fertilité [...]

#### **4.8 Effets indésirables**

<p>Résumé du profil de <b>sécurité d'emploi</b> [...]</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>[...] Les fréquences sont définies comme très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) et <b>non connue</b> (ne peut être estimée <b>à partir</b> des données disponibles).</p> <p>Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne « <b>non connue</b> ».</p>	<p>Résumé du profil de <b>tolérance</b> [...]</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>[...] Les fréquences sont définies comme très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) et <b>fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée <b>sur la base</b> des données disponibles).</p> <p>Les effets indésirables identifiés uniquement depuis la commercialisation, et pour lesquels la fréquence ne peut pas être estimée, sont listés dans la colonne « <b>fréquence indéterminée</b> ».</p>
--	---

**Tableau 1 Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ou depuis la commercialisation chez des patients atteints de lymphome non-hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique traités avec le rituximab en monothérapie/entretien ou en association à une chimiothérapie**

Système classe-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	<del>Non connue</del> Fréquence indéterminée
[...]						
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques et du tissu conjonctif</b>		Hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales, douleurs				

**Tableau 2 Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par le rituximab au cours des études cliniques et depuis la commercialisation**

Système classe-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
[...]					
<b>Affections du système immunitaire</b> <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Réactions liées à la perfusion <sup>3</sup> (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème périphérique, érythème)		Réactions liées à la perfusion <sup>3</sup> (œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes)		
[...]					
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques du tissu conjonctif</b>		Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose, bursite			

RCP juin 2017	RCP en vigueur, Septembre 2019
<p><b>4.8 [Suite]</b> [...] <u>Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique</u></p> <p><del>Dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, 99 patients ont été traités par le rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.1).</del></p> <p><del><u>Tableau listant les effets indésirables</u></del></p> <p>Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 3 sont tous les <del>effets</del> survenus avec une incidence ≥ 5 % dans le groupe ayant reçu le rituximab.</p>	<p><b>4.8 [Suite]</b> [...] <u>Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique</u></p> <p><u>Induction de la rémission</u> Quatre-vingt-dix-neuf patients ont été traités pour une induction de la rémission d'une GPA et d'une PAM dans un essai clinique avec le rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant 4 semaines) et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.1).</p> <p>Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 3 sont tous les <b>événements indésirables</b> survenus avec une incidence ≥ 5 % dans le groupe ayant reçu le rituximab <b>et à une fréquence plus importante que pour le comparateur.</b></p>

Tableau 3. Effets indésirables survenus à 6 mois chez ≥ 5 % des patients traités par le rituximab pour l'induction de la rémission d'une GPA et d'une PAM et à une fréquence plus importante que pour le comparateur,  ~~dans l'étude clinique pivot.~~

Système classe-organe <b>Effets Événements indésirables</b>	Rituximab (n = 99)
[...]	

RCP juin 2017	RCP en vigueur, Septembre 2019
<p><b>4.8 [Suite]</b> [...]</p>	<p><b>4.8 [Suite]</b> [...] <u>Traitement d'entretien</u> 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 le rituximab pour l'entretien de la rémission (voir rubrique <del>section</del> 5.1).</p>

**Tableau 4. Effets indésirables survenus chez  $\geq 5$  % des patients ayant reçu le rituximab en traitement d'entretien de la GPA et de la PAM et à une fréquence plus importante que pour le comparateur**

<b>Système Effets indésirables<sup>1</sup></b>	<b>classe-organe</b>	<b>Rituximab (n = 57)</b>
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite		14 %
Rhinite		5 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Pyrexie		9 %
Syndrome grippal		5 %
Œdème périphérique		5 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée		7 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Dyspnée		9 %
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Réactions liées à la perfusion <sup>2</sup>		12 %
<sup>1</sup> Les événements n'ont été considérés comme des EIs qu'après une évaluation approfondie et lorsqu'une relation de cause à effet entre le médicament et l'événement indésirable était au moins une possibilité raisonnable. <sup>2</sup> Des détails sur les réactions liées à la perfusion sont décrits dans la section des effets indésirables sélectionnés.		

#### 4.8 [Suite]

[...]

##### Description de certains effets indésirables

###### *Réactions liées à la perfusion*

RLPs  ~~dans l'essai clinique dans la GPA et la PAM~~  ont été définies comme tout événement indésirable survenu dans les 24 heures suivant une perfusion et considéré comme  ~~relié~~  relié à la perfusion par les investigateurs dans la population évaluée pour la tolérance. Quatre-vingt-dix-neuf patients  ~~ont été~~  traités par le rituximab  ~~et~~  12 % ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. [...]

###### *Infections*

#### 4.8 [Suite]

[...]

Le profil général de tolérance était conforme au profil de tolérance établi pour le rituximab dans les indications de maladies auto-immunes approuvées, y compris la GPA/PAM. Dans l'ensemble, 4 % des patients du groupe ayant reçu le rituximab ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Pour ce groupe de patients, la plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et aucun patient n'a présenté d'événements indésirables d'évolution fatale.

Les réactions liées à la perfusion et les infections ont été les événements considérés comme des effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Dans une étude observationnelle sur la tolérance menée à long terme, 97 patients atteints de GPA/PAM ont reçu un traitement par le rituximab (moyenne de 8 perfusions [intervalle de 1-28]) pendant une période maximale de 4 ans, selon la pratique habituelle de leur médecin et à la discrétion de celui-ci. Le profil général de tolérance était conforme au profil de tolérance bien établi du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et la GPA/PAM, et aucun effet indésirable nouveau n'a été rapporté.

##### Description de certains effets indésirables

###### *Réactions liées à la perfusion*

Dans l'essai clinique étudiant l'induction de la rémission avec une GPA et une PAM sévère et active, les RLPs ont été définies comme tout événement indésirable survenu dans les 24 heures suivant une perfusion et considéré comme  ~~relié~~  relié à la perfusion par les investigateurs dans la population évaluée pour la tolérance.  ~~Sur les~~  quatre-vingt-dix-neuf patients traités par le rituximab, (12 %) ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. [...]

Dans l'essai clinique sur le traitement d'entretien, 7/57 patients (12 %) du groupe ayant reçu le rituximab ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion. L'incidence des symptômes des RLPs était plus élevée pendant ou après la première perfusion (9 %) et diminuait avec les perfusions suivantes (< 4 %). Tous les symptômes des RLPs étaient légers ou modérés et la plupart d'entre eux a été rapportée dans le système-classe organe des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales et des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

###### *Infections*

~~Chez les~~ 99 patients traités par le rituximab, le taux global d'infections a été d'environ 237 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 197-285) à 6 mois. [...]

#### *Affections malignes*

L'incidence des affections malignes chez les patients traités par le rituximab dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique a été de 2,00 pour 100 patient-années à la date de clôture générale de l'étude (lorsque le dernier patient a terminé la période de suivi). [...]

#### *Effets indésirables cardiovasculaires*

Des événements cardiaques sont survenus à un taux approximatif de 273 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 149-470) à 6 mois. [...]

#### *Hypogammaglobulinémies*

[...]

À 6 mois, dans l'essai ~~contrôlé, multicentrique, de noninfériorité, randomisée, en double-aveugle~~, il y avait dans le groupe rituximab, respectivement 27 %, 58 % et 51 % des patients présentant des niveaux d'immunoglobulines normaux à l'inclusion qui ont présenté des taux faibles d'IgA, d'IgG et d'IgM par rapport à 25 %, 50 % et 46 % des patients du groupe cyclophosphamide.

~~Il n'a pas été observé d'augmentation du taux global d'infections ou d'infections graves chez les patients présentant des concentrations faibles d'IgA, d'IgG ou d'IgM.~~

Dans l'essai clinique sur l'induction de la rémission, incluant 99 patients traités par le rituximab, le taux global d'infections a été d'environ 237 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 197-285) à 6 mois. [...]

Dans l'essai clinique sur le traitement d'entretien, 30/57 des patients (53 %) du groupe ayant reçu le rituximab ont présenté des infections. L'incidence des infections de tout grade était semblable d'un groupe à l'autre. Les infections étaient principalement légères à modérées. Les infections les plus courantes dans le groupe ayant reçu le rituximab comprenaient les infections des voies respiratoires supérieures, les gastro-entérites, les infections des voies urinaires et le zona. L'incidence des infections graves était semblable dans les deux groupes (environ 12 %). L'infection grave la plus souvent rapportée dans ce groupe était une bronchite légère ou modérée.

#### *Affections malignes*

Dans l'essai clinique sur l'induction de la rémission, l'incidence des affections malignes chez les patients traités par le rituximab dans l'étude clinique dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique a été de 2,00 pour 100 patient-années à la date de clôture générale de l'étude (lorsque le dernier patient a terminé la période de suivi). [...]

#### *Effets indésirables cardiovasculaires*

Dans l'essai clinique sur l'induction de la rémission, des événements cardiaques sont survenus à un taux approximatif de 273 pour 100 patient-années (IC à 95 % : 149-470) à 6 mois. [...]

#### *Hypogammaglobulinémies*

[...]

Le taux global d'infections et d'infections graves n'a pas augmenté après l'apparition de faibles taux d'IgA, d'IgG ou d'IgM.

Dans l'essai clinique sur l'induction de la rémission, à 6 mois, il y avait dans le groupe rituximab, respectivement 27 %, 58 % et 51 % des patients présentant des niveaux d'immunoglobulines normaux à l'inclusion qui ont présenté des taux faibles d'IgA, d'IgG et d'IgM par rapport à 25 %, 50 % et 46 % des patients du groupe cyclophosphamide.

Au cours de l'essai clinique sur le traitement d'entretien, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement ni de diminution des taux d'immunoglobulines totales, d'IgG, d'IgM ou d'IgA.

### *Neutropénie*

Dans l'essai ~~contrôlé, multicentrique, de non-infériorité, randomisé, en double aveugle dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique~~, 24 % des patients du groupe rituximab (un seul cycle) et 23 % des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade  $\geq 3$  selon la classification CTC. [...]

~~L'effet de multiples cycles de rituximab sur la survenue d'une neutropénie chez des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique n'a pas été étudié au cours des études cliniques.~~

[...]

### *Neutropénie*

Dans l'essai clinique sur l'induction de la rémission, 24 % des patients du groupe rituximab (un seul cycle) et 23 % des patients du groupe cyclophosphamide ont développé une neutropénie de grade  $\geq 3$  selon la classification CTC. [...]

Dans l'essai clinique sur le traitement d'entretien, l'incidence des neutropénies de tout grade était de 0 % chez les patients traités par le rituximab versus 5 % chez les patients traités par l'azathioprine.

[...]

Expérience acquise dans le pemphigus vulgaris

### Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance du rituximab en association avec des glucocorticoïdes à faible dose et pendant une courte durée dans le traitement de patients atteints de pemphigus vulgaris a été étudié dans un essai de phase 3, randomisé, contrôlé, multicentrique, en ouvert, mené auprès de 38 patients atteints de pemphigus vulgaris (PV), randomisés dans le groupe ayant reçu le rituximab. Les patients randomisés dans ce groupe ont reçu une première dose de 1 000 mg en perfusion IV le 1<sup>er</sup> jour de l'étude (J1) et une seconde dose de 1 000 mg en perfusion IV le jour 15. Des doses d'entretien de 500 mg en perfusion IV ont été administrées aux 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois. Les patients pouvaient recevoir une dose de 1 000 mg en perfusion IV au moment de la rechute (voir rubrique 5.1).

Le profil de tolérance du rituximab chez les patients atteints de PV était conforme à celui observé chez les patients atteints de PR et de GPA/PAM.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau 5 sont les effets survenus à un taux  $\geq 5$  % chez les patients atteints de PV traités par le rituximab, avec une différence absolue d'incidence  $\geq 2$  % entre le groupe traité par le rituximab et le groupe recevant la dose standard de prednisone jusqu'au 24<sup>e</sup> mois. Aucun patient n'est sorti de l'étude suite à un effet indésirable.

**Tableau 5 Effets indésirables chez les patients atteints de pemphigus vulgaris traités par le rituximab lors de l'étude clinique jusqu'au 24<sup>e</sup> mois**

Système classe-organe Effets indésirables	Rituximab + faible dose de prednisone (n = 38)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	
Réactions liées à la perfusion*	58 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Alopécie	13 %
Prurit	5 %
Urticaire	5 %
Troubles cutanés	5 %
<b>Affections psychiatriques</b>	
Trouble dépressif chronique	13 %
Dépression majeure	5 %
Irritabilité	5 %
<b>Infections et Infestations</b>	
Infection par le virus de l'herpès	8 %
Zona	5 %
Herpès oral	5 %
Conjonctivite	5 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fatigue	8 %
Fièvre	5 %
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	5 %
Vertiges	5 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Douleurs abdominales hautes	5 %
<b>Affections cardiaques</b>	
Tachycardie	5 %
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Douleurs musculo-squelettiques	5 %
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>	
Papillome cutané	5 %
* Les réactions liées à la perfusion comprenaient les symptômes recueillis lors de la visite prévue après chaque perfusion et les effets indésirables survenant le jour de la perfusion ou le lendemain. Les symptômes de réaction liée à la perfusion les plus fréquents / termes préférentiels comprenaient les céphalées, les frissons, l'hypertension artérielle, les nausées, l'asthénie et la douleur.	

RCP juin 2017	RCP en vigueur, Septembre 2019
<p><b>4.8 [Suite]</b> [...]</p>	<p><b>4.8 [Suite]</b> [...] <i>Description de certains effets indésirables</i></p> <p><i>Réactions liées à la perfusion</i> 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.</p> <p><i>Infections</i> Quatorze patients (37 %) du groupe ayant reçu le rituximab 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 recevant le rituximab étaient les infections à <i>herpes simplex</i> et le zona, les bronchites, les infections des voies urinaires <del>la voie urinaire</del>, les infections fongiques et les conjonctivites. Trois patients (8 %) du groupe recevant le rituximab ont présenté un total de 5 infections graves (pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>, 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 <i>Pneumocystis jirovecii</i>). [...]</p>