



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 2 DECEMBRE 2020

*rituximab*

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

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour l'induction de la rémission en association aux glucocorticoïdes chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA, maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

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

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie.

Il n'y a pas en France de recommandations spécifiques chez l'enfant. L'utilisation des traitements d'induction de la rémission chez l'enfant atteint de GPA et de PMA sévères ou actives est extrapolée des recommandations chez l'adulte.

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

Le traitement d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives repose notamment sur l'association prednisone par voie orale, éventuellement précédé de bolus de méthylprednisolone, et cyclophosphamide IV durant 3 mois au minimum (habituellement 6 perfusions).

Le cyclophosphamide est susceptible de favoriser la survenue d'infections, de cancers avec au premier plan les cancers de la vessie et, à forte dose d'induire une stérilité, parfois définitive, notamment lorsque le cyclophosphamide est prescrit par voie orale, car les doses cumulées sont plus fortes que lors d'une administration intraveineuse. A efficacité similaire, il en résulte une moins bonne tolérance de la forme orale par rapport à la forme IV.

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

Selon les dernières recommandations révisées du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2019, le rituximab, est à utiliser préférentiellement comme immunosuppresseur en association aux glucocorticoïdes dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) pour le traitement d'induction de la rémission des formes sévères de GPA et PAM.

#### **Place du médicament**

**MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention, en association aux glucocorticoïdes, pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.**

### **► Recommandations particulières**

Au regard de la complexité de la prise en charge de ces maladies rares et de l'absence de recommandations spécifiques, la Commission préconise que la prise en charge des enfants soit effectuée après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen                     | Extension d'indication chez l'enfant de 2 ans à moins de 18 ans  |
| Indication concernée                  | MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de $\geq 2$ à $< 18$ ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.   |
| SMR                                   | IMPORTANT  |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données disponibles chez l'adulte démontrant l'efficacité du rituximab pour l'induction de la rémission clinique,</li> <li>- des données pharmacocinétiques et d'efficacité exploratoires disponibles issues d'une étude de phase II monobras suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,</li> <li>- de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert par une seule alternative disposant d'une AMM chez l'enfant : l'ENDOXAN (cyclophosphamide),</li> </ul> <p>la Commission considère que MABTHERA (rituximab), en association aux glucocorticoïdes apporte, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des patients pédiatriques atteints de GPA et PAM sévères et actives.</p>                    |
| ISP                                   | MABTHERA (rituximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.  |
| Place dans la stratégie thérapeutique | MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention, en association aux glucocorticoïdes, pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de $\geq 2$ à $< 18$ ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.   |
| Population cible                      | La population cible serait de 50 à 270 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) par an.  |
| Recommandations                       | <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Au regard de la complexité de la prise en charge de ces maladies rares et de l'absence de recommandations spécifiques, la Commission préconise que la prise en charge des enfants soit effectuée après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter.</p> <p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 2</math> à <math>&lt; 18</math> ans) atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA, maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives, pour l'induction de la rémission sans disposer du rituximab (en association aux glucocorticoïdes).</p> |

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités MABTHERA (rituximab) 100 et 500 mg solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique : « MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives », obtenue le 3 mars 2020 (procédure centralisée).

A noter que cette indication pédiatrique octroyée est plus restreinte que celle de la population adulte. L'indication AMM de MABTHERA (rituximab), en association aux glucocorticoïdes, chez les patients adultes atteints de GPA et de PAM, sévères et actives est : « 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 ».

Ce libellé d'indication large inclut le traitement des patients adultes atteints de GPA et de PAM, sévères et actives, en association aux glucocorticoïdes, **pour l'induction de la rémission** (indication obtenue le 22 avril 2013) **et le traitement d'entretien** de la rémission (extension d'indication de MABTHERA (rituximab) obtenue le 11 mars 2019).

**L'AMM est désormais élargie aux enfants et adolescents âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans mais limitée au traitement d'induction de la rémission.**

Pour rappel, dans son avis du 4 février 2015<sup>1</sup>, dans l'indication du traitement des patients adultes pour l'induction de la rémission, la commission de Transparence a conclu à un SMR important et une ASMR mineure (**niveau IV**) dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des patients atteints de GPA et PAM sévères et actives.

Dans son avis du 20 novembre 2019<sup>2</sup>, dans l'indication du traitement des patients adultes pour l'entretien de la rémission, la Commission a conclu à un SMR important et à l'absence d'une d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à IMUREL (azathioprine), en association aux glucocorticoïdes dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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 adultes présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

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

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

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion chez l'adulte. 04/02/2015. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13904\\_MABTHERA\\_PIC\\_EI\\_vascularite\\_Avis2\\_CT13904.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13904_MABTHERA_PIC_EI_vascularite_Avis2_CT13904.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion chez l'adulte. 20/11/2029. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17949\\_MABTHERA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17949.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17949_MABTHERA_PIC_EI_Avis2_CT17949.pdf)

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

MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  mois à  $< 18$  ans) non précédemment traités, présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

#### 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 à d'autres traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il a été montré que MABTHERA, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

#### Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

**MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.**

#### Pemphigus vulgaris

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

## 03 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 4.4 du RCP).

[...]

#### Prémédication et prophylaxie médicamenteuse

Chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM, avant la première perfusion IV de MABTHERA, de la méthylprednisolone doit être administrée par voie IV à raison d'une dose quotidienne de 30 mg/kg/jour (sans dépasser 1 g/jour) pendant 3 jours pour traiter les symptômes sévères de vascularite. Jusqu'à trois doses quotidiennes supplémentaires de 30 mg/kg de méthylprednisolone par voie IV peuvent être administrées avant la première perfusion de MABTHERA.

Une fois l'administration de la méthylprednisolone par voie IV terminée, les patients doivent recevoir de la prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour (sans dépasser 60 mg/jour), avec réduction progressive de la dose aussi rapide que possible en fonction de la clinique (voir rubrique 5.1 du RCP).

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) est recommandée chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM pendant et après le traitement par MABTHERA, conformément aux recommandations cliniques locales.

#### Posologie

Il est important de vérifier les étiquettes des médicaments afin de s'assurer que la formulation appropriée (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

[...]

#### Induction de la rémission

La dose recommandée de MABTHERA pour le traitement d'induction de la rémission chez les patients pédiatriques atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés en perfusion IV une fois par semaine pendant 4 semaines.

La sécurité et l'efficacité de MABTHERA chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) n'ont pas été établies dans les indications autres que la forme sévère et active de GPA et de PAM. MABTHERA ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM, en raison de la possibilité d'une réponse immunitaire inadéquate aux vaccinations contre les maladies infantiles fréquentes (p. ex. rougeole, oreillons, rubéole et poliomyélite) (voir rubrique 5.1 du RCP). »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Les vascularites systémiques sont un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires ou veineux avec altération de la paroi vasculaire<sup>3</sup>. Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'aux capillaires, peuvent être concernés, d'où une expression clinique très polymorphe. La nomenclature actualisée de Chapel Hill<sup>4</sup>, système de classification de référence, organise les vascularites selon le calibre des vaisseaux atteints. Les vascularites nécrosantes affectant les vaisseaux de petit calibre sont subdivisées selon les mécanismes pathogéniques impliqués : associées à des dépôts de complexes immuns d'une part et à des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) d'autre part<sup>3</sup>.

La granulomatose avec polyangéite (GPA) – anciennement dénommée granulomatose de Wegener – et la polyangéite microscopique (PAM) sont des vascularites associées aux ANCA. Il s'agit de maladies auto-immunes rares, graves, mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement<sup>5</sup>. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans.

Sur le plan clinique, les atteintes pulmonaires, à la symptomatologie hétérogène (toux, dyspnée et hémorragies alvéolaires) sont fréquentes, ainsi que les atteintes rénales, rapidement progressives pouvant conduire à une insuffisance rénale terminale<sup>6</sup>. Des nodules pulmonaires multiples sont aussi caractéristiques de la GPA. Les tableaux les plus sévères associent les atteintes pulmonaires et rénales (syndrome pneumo-rénal).

Des manifestations systémiques neurologiques (mononévrites multiples principalement), dermatologiques (purpura, ulcérations ou nécroses cutanées), rhumatologiques (arthralgies, myalgies) ou ORL sont également observées.

Le groupe européen d'étude des vascularites (EUVAS) a défini 5 catégories de vascularites à ANCA en fonction de la nature des atteintes cliniques : les formes localisées, systémiques, généralisées,

<sup>3</sup> Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques, Presse Med 2012; 41: 986–95.

<sup>4</sup> Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013; 65: 1–11.

<sup>5</sup> Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>.

<sup>6</sup> HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Juin 2019.

sévères et réfractaires<sup>7</sup>. Pour prendre en compte les spécificités chez l'enfant, une classification internationale des vascularites de l'enfant a été établie par l'Association Pediatric Rheumatology European Society (PRES)<sup>8</sup> et l'European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>9</sup>, complétée en 2008 par la conférence d'Ankara<sup>10</sup>.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de signes cliniques et de signes biologiques (syndrome inflammatoire et détection d'ANCA) et nécessite dans la mesure du possible une confirmation histologique de la vascularite<sup>6</sup>. Des échelles et des scores de sévérité des vascularites permettent de déterminer le degré d'activité de la maladie et de suivre l'efficacité des traitements. Le Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) a été spécifiquement conçu pour évaluer la sévérité des GPA<sup>11</sup>. Une version proche de ce score, le BVAS, est applicable à la PAM. Le score pronostique « Five Factor Score » (FFS) actualisé reflète l'impact de 4 paramètres cliniques et d'un paramètre biologique et permet d'évaluer le taux de mortalité des patients atteints de vascularites systémiques<sup>12</sup>.

Dans la population pédiatrique, la GPA et la PAM sont des maladies chroniques, rares et graves dont la morbi-mortalité est importante en l'absence de traitement efficace et les rechutes sont fréquentes : 83% dans les 8 ans pour la GPA et 33% dans les 8 ans pour la PAM<sup>13</sup>. Chez l'enfant et l'adolescent, la maladie peut avoir des conséquences liées au retentissement possible sur le long terme des atteintes viscérales et des complications iatrogènes, notamment celles retentissant sur le développement physiologique de l'enfant.

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie.

En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives se fonde chez l'adulte sur les recommandations françaises du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)<sup>14</sup> (2013), européennes de l'EULAR<sup>15</sup> (2009) et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la HAS<sup>16</sup> (2019).

Le traitement des formes sévères de GPA et PAM associe les corticoïdes aux immunosuppresseurs prescrits au long cours, pour une durée supérieure à 18 mois<sup>7,14,17</sup>. Une première phase de traitement d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie.

Le traitement d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives repose notamment sur l'association prednisone par voie orale, éventuellement précédé de bolus de méthylprednisolone, et cyclophosphamide IV durant 3 mois au minimum (habituellement 6 perfusions).

Le cyclophosphamide est susceptible de favoriser la survenue d'infections, de cancers avec au premier plan les cancers de la vessie et, à forte dose d'induire une stérilité, parfois définitive, notamment lorsque le cyclophosphamide est prescrit par voie orale, car les doses cumulées sont

---

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

<sup>8</sup> Dillon MJ, Ozen S. A new international classification of childhood vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2006;1219-1222

<sup>9</sup> Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, *et al.* EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941

<sup>10</sup> Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 798-806

<sup>11</sup> Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA *et al.* A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis, *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 912–20.

<sup>12</sup> Guillevin L, Pagnoux C, Seror R. *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort, *Medicine (Baltimore)* 2011 ;90:19-27.

<sup>13</sup> Ludici M, Puéchal X, Pagnoux C *et al.* Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis & Rheumatology*. 2015; 67 :1959–1965.

<sup>14</sup> Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B. *et al.* Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody- associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013; 42:1317-30

<sup>15</sup> Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–7.

<sup>16</sup> HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Juin 2019.

<sup>17</sup> Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, *Rheumatology* 2007;46:1615–16

plus fortes que lors d'une administration intraveineuse<sup>6</sup>. A efficacité similaire, il en résulte une moins bonne tolérance<sup>18</sup> de la forme orale par rapport à la forme IV<sup>19</sup>.

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

Il n'y a pas en France de recommandations spécifiques chez l'enfant. L'utilisation des traitements d'induction de la rémission chez l'enfant atteint de GPA et de PMA sévères ou actives est extrapolée des recommandations chez l'adulte.

Selon les dernières recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2019<sup>16</sup> actuellement en vigueur, le rituximab, est à utiliser préférentiellement comme immunosuppresseur en association aux glucocorticoïdes dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) pour le traitement d'induction de la rémission des formes sévères de GPA et PAM.

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de vascularites nécrosantes systémiques doit être effectuée après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter qui peut différer de celle de l'adulte.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (corticothérapie associée au cyclophosphamide ou au rituximab utilisé jusqu'ici hors AMM). Néanmoins, dans le traitement des formes sévères de GPA et PAM chez l'enfant, il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces pour induire la rémission et avec une moindre toxicité.**

---

<sup>18</sup> de Groot K, Harper L, Jayne D RW. et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis, *Ann Intern Med* 2009;150 :670-80.

<sup>19</sup> Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–60.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de MABTHERA (rituximab) sont les thérapeutiques utilisées, chez les enfants, atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives pour l'induction de la rémission.

### 05.1 Médicaments

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT*<br>identique | Indications  | Date de l'avis     | SMR           | ASMR<br>(Libellé) | Prise en charge<br>Oui/non |
|--|-------------------|--|--------------------|---------------|-------------------|----------------------------|
| ENDOXAN 50 mg, comprimé<br>(Cyclophosphamide)<br><br><i>Baxter</i>                                 | Non               | A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes corticorésistantes. | 13/04/2016<br>(RI) | Important     | Sans objet        | Oui                        |
| ENDOXAN 500 et 1000 mg, poudre pour solution injectable<br>(Cyclophosphamide)<br><br><i>Baxter</i> | Non               | A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes corticorésistantes. | Non renseigné      | Non renseigné | Non renseigné     | Oui                        |

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques peuvent être utilisés dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA, en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs, pour répondre à des situations cliniques particulières dont les atteintes rénales sévères (créatininémie > 500 µmol/l) ou les hémorragies alvéolaires graves sur le plan clinique<sup>6,20</sup>.

#### ► Conclusion

**Il existe un comparateur médicamenteux cliniquement pertinent pour induire la rémission des patients enfants atteints de GPA et PAM sévères et actives : le cyclophosphamide par voie injectable ou orale.**

<sup>20</sup> Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis:an update on indications and results. Curr Opin Rheumatol 2012; 24:261-6.

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

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

| Pays        | PRISE EN CHARGE                          |   |
|-------------|--|---|
|             | Oui / Non / En cours<br>Si non, pourquoi | Populations<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Non                                      | -   |
| Allemagne   | Oui                                      | Population de l'AMM                         |
| Espagne     | <i>En cours</i>                          | Population de l'AMM                         |
| Italie      | <i>En cours</i>                          | Population de l'AMM                         |

Aux Etats-Unis : le rituximab a une AMM dans l'indication "Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA) in adult and pediatric patients 2 years of age and older in combination with glucocorticoids."

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

|  |   |
|--|---|
| <b>Date de l'avis</b><br>(motif de la demande) | 04/02/2015 (inscription de MABTHERA 100 mg et 500 mg <u>chez l'adulte</u> <sup>1</sup> )  |
| <b>Indication</b>                              | MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué <b>pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes</b> atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives  |
| <b>SMR</b>                                     | SMR important   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>   | En 1ère intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide.<br>Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans.<br>En traitement d'induction de 2ème intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide oral dans les situations en rechute, d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide IV prescrit selon les recommandations du PNDP ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable à ce dernier (cystite hémorragique par exemple).<br>Le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel. |
| <b>ASMR</b><br>(libellé)                       | Compte-tenu de l'intérêt potentiel du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral chez les patients en rechute et de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des patients atteints de GPA et PAM sévères et actives   |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de MABTHERA (rituximab) chez les enfants et adolescents entre 2 et 17 ans atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives en induction de la rémission repose sur l'étude clinique PePRS (WA25615) de phase IIa, non comparative, ouverte, multicentrique, conduite chez 25 patients dont l'objectif principal a été d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques (PK) associés au traitement par rituximab et la tolérance, dans une population pédiatrique.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rappel de la conclusion de la CT sur les données d'efficacité de MABTHERA dans la population adulte<sup>1</sup>

Une étude de phase II/III (étude RAVE) de non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide administré par voie orale, avec évaluation du critère principal à 6 mois, a concerné 197 patients atteints en majorité (74,6%) de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères (pour 24,4%).

Dans l'induction de la rémission complète de GPA et PAM sévères et actives à 6 mois, la non-infériorité du rituximab (RTX) administré durant 4 semaines consécutives par rapport au cyclophosphamide (CYC) administré par voie orale durant 3 à 6 mois, suivi d'azathioprine (AZA) comme traitement d'entretien par voie orale jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois, en association aux glucocorticoïdes, a été démontrée avec une différence de taux de rémission complète de 9,5% (IC 95,1% [-4,30% ; 23,40%]).

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de RTX par rapport au CYC par voie orale.

Alors que les patients du bras RTX n'ont pas reçu de traitement d'entretien par AZA, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 bras de traitement en termes de taux de rechute après obtention de la rémission.

Une analyse du sous-groupe des patients en rechute de GPA et de PAM, au moment de l'inclusion dans l'étude, suggère que le rituximab est plus efficace que le CYC par voie orale sur le taux de rémission complète à 6 mois.

Il a été notifié 997 EI chez 94 patients (94,9%) du groupe RTX et 978 chez 97 patients (99,0%) du groupe CYC/AZA. La majorité (75,0%, 1 481 événements) de ces EI ont été de grade 1, et 18,7% (369 événements) ont été de grade 2.

La majorité des EI (64,6%) ont été considérés comme non imputables aux traitements selon le jugement de l'investigateur.

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient comparables dans les 2 groupes de traitement à l'exception de la leucopénie (10,1% pour RTX versus 26,5% pour CYC/AZA), de la diarrhée (17,2% versus 12,2%), des rashes (10,1% versus 17,3%), d'une baisse des globules blancs (4,0% versus 19,4%).

Un total de 33 patients (33,3%) du groupe RTX et 33 patients (33,7%) du groupe CYC/AZA ont rapporté au moins un EIG. Les EIG les plus fréquemment décrits dans les 2 groupes de traitement étaient des infections, avec une fréquence comparable entre le groupe RTX (n=11, 11,1%) et le groupe CYC/AZA (n=10, 10,2%).

Les EIG gastro-intestinaux ont été rapportés chez 4 patients (4%) du groupe RTX versus aucun patient du groupe CYC/AZA. Il s'agissait de diarrhée (2,0%), d'une colite ischémique (1,0%), et d'une hémorragie gastrointestinale (1,0%). La proportion de patients ayant développé un événement indésirable vasculaire grave a été plus faible dans le groupe RTX (2,0%) par rapport au groupe CYC/AZA (8,2%) en raison de la différence du nombre de patients présentant des thromboses veineuses profondes graves (2 versus 8 patients). Pour les autres classes de systèmes-organes, la fréquence des EIG a été similaire entre les 2 groupes de traitement.

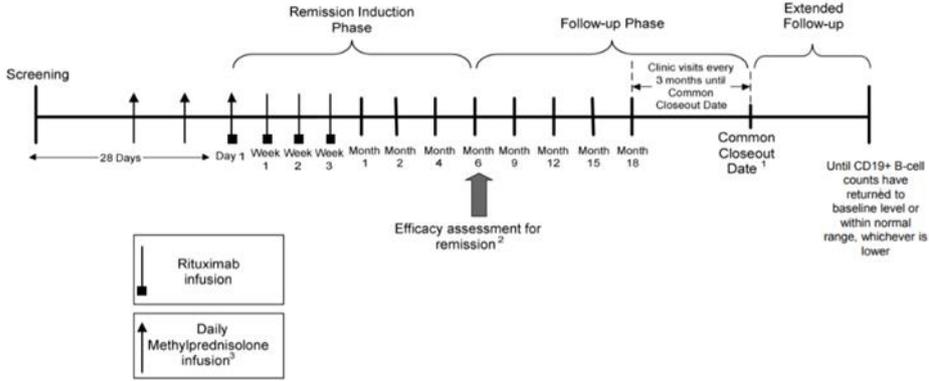
Trois décès sont survenus au cours des 6 premiers mois : un dans le groupe RTX lié à une défaillance multi-viscérale et 2 dans le groupe CYC/AZA liés à des infections.

## 8.1.2 Etude PePRS dans la population pédiatrique

| Référence                            | Etude PePRS (WA25615)  |
|--------------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov                   | N° d'enregistrement : NCT01750697  |
| Objectif principal de l'étude        | <u>Objectif principal</u> :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du rituximab,</li> <li>- évaluer les paramètres pharmacocinétiques du rituximab, chez des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 2</math> à <math>&lt; 18</math> ans) atteints de GPA et de PAM sévères.</li> </ul>  |
| Type de l'étude                      | Étude de phase IIa, non comparative, ouverte, multicentrique.  |
| Date et durée de l'étude             | Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 23 mai 2013<br>Date de clôture de l'étude (dernier patient inclus) : 10 mai 2018<br>Étude conduite dans 11 centres dans 6 pays : Etats-Unis (4), Canada (1), Royaume-Uni (3), Italie (1), Serbie (1) et Turquie (1).   |
| Principaux critères d'inclusion      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge entre <math>\geq 2</math> ans et <math>&lt; 18</math> ans ;</li> <li>- diagnostic de GPA (selon les critères d'Ankara pour la population pédiatrique<sup>21</sup> ou de PAM (selon la conférence de consensus de Chapel Hill<sup>22</sup>) ;</li> <li>- patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute selon la définition suivante :<br/> récidive ou nouvelle apparition, pouvant être potentiellement mortelle ou avoir un impact sur la fonction d'un organe (c'est-à-dire un ou plusieurs items « majeurs » du BVAS/WG ou maladie suffisamment grave pour nécessiter un traitement par cyclophosphamide ;</li> <li>- pour les patients éligibles, un traitement prophylactique était obligatoire pour les infections à Pneumocystis jiroveci.</li> </ul>  |
| Principaux critères de non inclusion | <p><u>Critères liés à la pathologie (GPA et PAM)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA (syndrome Churg-Strauss));</li> <li>- forme limitée de la maladie non traitée par cyclophosphamide ;</li> <li>- forme sévère de la maladie nécessitant une ventilation mécanique en raison d'une hémorragie alvéolaire ;</li> <li>- nécessité d'une plasmaphérèse ou d'une dialyse au moment de la sélection des patients.</li> </ul> <p><u>Critères liés à l'état de santé général</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- immunodéficience primaire ou secondaire (antécédents ou actuellement active), incluant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ;</li> <li>- tuberculose active (les patients recevant un traitement prophylactique pour une tuberculose latente étaient inclusibles dans l'étude) ;</li> <li>- antécédents d'infection grave ou d'infection chronique ;</li> <li>- antécédents de cancer, incluant les tumeurs solides, les tumeurs malignes hématologiques et les carcinomes in situ (sauf carcinome basocellulaire et carcinome des cellules squameuses qui ont été traitées).</li> </ul> <p><u>Critères liés aux traitements</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'allergies sévères ou de réaction anaphylactique à un agent biologique ou une hypersensibilité connue à un composant du rituximab ou à une protéine murine ;</li> <li>- traitement par rituximab ou un autre traitement biologique ciblant les lymphocytes B (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD22 ou un stimulateur anti-BAFF) dans les 6 mois précédant l'inclusion;</li> <li>- précédent traitement avec un immunosuppresseur (alemtuzumab, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD3 et anti-CD11a) ;</li> <li>- administration d'infliximab dans les 3 mois précédant l'inclusion, d'administration d'adalimumab dans les 2 mois précédant l'inclusion, ou d'administration d'étanercept dans le mois précédant l'inclusion ;</li> </ul> |

<sup>21</sup> Özen S, Pistorio A, Iusan M. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. 2010; 69:798–806.

<sup>22</sup> Jennette JC. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37:187–92.

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- administration d'une molécule en phase d'essai dans les 28 jours précédant l'inclusion ou dans un délai inférieur à 5 fois la demi-vie de la molécule ;</li> <li>- intolérance ou contre-indication à l'administration de glucocorticoïdes par voie intraveineuse (IV) ;</li> <li>- en cas d'administration de tout autre immunosuppresseur (autre que les corticostéroïdes), le promoteur de l'étude devait en être informé.</li> </ul> <p><u>Critères liés aux résultats biologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tests positifs à l'antigène de surface de l'Hépatite B (HBsAg), à l'anticorps nucléocapsidique du virus de l'hépatite B (HBcAb), au virus de l'hépatite B (HBV) ou à une sérologie positive à l'hépatite C ;</li> <li>- taux d'immunoglobuline M (IgM) inférieur au taux normal selon l'âge ; taux d'IgG inférieur à 5,65 mg/mL ;</li> <li>- taux absolu de neutrophiles <math>&lt;1,5 \times 10^3/\mu\text{L}</math> ; taux de plaquettes <math>&lt;130 \times 10^3/\mu\text{L}</math> ;</li> <li>- débit de filtration glomérulaire (DFG) <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> ;</li> <li>- taux d'alanine amino-transférase et d'aspartate amino-transférase supérieurs à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (par sexe et âge) qui ne peut pas être attribué à une GPA ou à une PAM.</li> </ul>  |
| <p><b>Schéma de l'étude</b></p>   | <p>L'étude PePRS s'est déroulée en 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Une phase de sélection</u> (28 jours) avec administration de méthylprednisolone par voie IV ;</li> <li>- <u>Une phase d'induction de la rémission</u> (6 mois) avec administration du rituximab en 4 perfusion intraveineuse (IV) et de corticoïdes per os</li> <li>- <u>Une phase de suivi</u> (12 mois) avec administration de doses supplémentaires possibles de rituximab, hors AMM (en cas d'absence de rémission ou de poussées/progression de la maladie). Un suivi était ensuite prévu tous les 3 mois jusqu'à la clôture de l'étude (18 mois après l'inclusion du dernier patient) ;</li> <li>- <u>Une phase d'extension de suivi</u> (au-delà de 18 mois) pour les patients ayant un taux de lymphocytes B (LB) périphériques diminués (<math>&lt;100/\text{cl}</math>).</li> </ul> <p>La Figure 1 ci-dessous résume les différentes phases de l'étude.</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 28-day screening period. The Remission Induction Phase (6 months) includes four Rituximab infusions (represented by downward arrows) and daily Methylprednisolone infusions (represented by upward arrows). The Follow-up Phase (12 months) involves clinic visits every 3 months until a common closeout date. The Extended Follow-up phase continues until CD19+ B-cell counts have returned to baseline or are lower. A legend indicates that downward arrows represent Rituximab infusion and upward arrows represent Daily Methylprednisolone infusion.</p> |
| <p><b>Traitements étudiés</b></p> | <p><u>Traitement étudié dans l'étude PePRS au cours de la phase d'induction de la rémission :</u><br/> <b>Le rituximab</b> en perfusion intraveineuse (IV) à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant trois semaines consécutives soit 4 perfusions à une semaine d'intervalle associé à un traitement <b>de prednisone</b> ou <b>de prednisolone</b> per os.<br/> Le protocole de l'étude prévoyait une réduction des doses de corticostéroïdes per os selon le schéma suivant qui pouvait être adapté en fonction des caractéristiques individuelles des patients : 1 mg/kg/jour (ou au maximum 60 mg/jour) au début de l'étude puis 0,8 mg/kg/jour à un mois de traitement puis une réduction de 0,1-0,2 mg/kg/jour chaque mois jusqu'à atteindre la dose de 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour) avant la fin des 6 mois de traitement.</p> <p><u>Prémédication et prophylaxie médicamenteuse :</u><br/> Préalablement à la première administration de rituximab, les patients ont reçu 3 doses de 30 mg/kg (maximum 1g/jour) de méthylprednisolone [ou une dose équivalente d'un autre glucocorticoïde] par voie IV. L'administration de 3 doses supplémentaires quotidiennes de 30 mg/kg maximum, et jusqu'à 1 g/jour était autorisée avant la première administration de rituximab.</p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Avant chaque administration de rituximab, les patients ont reçu du paracétamol et un antihistaminique. Certains patients ayant eu une réaction à la perfusion (RAP) lors des précédentes administrations ont également reçu une dose de 100 mg de méthylprednisolone par voie IV au moins 30 minutes avant l'administration suivante de rituximab.</p> <p>A noter qu'à partir du 6<sup>ème</sup> mois, les patients pouvaient recevoir un autre traitement de GPA/PAM pouvant inclure du rituximab (hors AMM). Pendant la phase de suivi, le rituximab a été ainsi administré à la discrétion de l'investigateur (17 patients sur 25 ont reçu un traitement additionnel de rituximab).</p> <p>Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique des infections par <i>Pneumocystis jiroveci</i>.</p>   |
| <p><b>Critère de jugement principal</b></p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tolérance</b> : proportion d'événements indésirables (EI) survenus pendant l'étude, événements indésirables graves, événements indésirables spécifiques (RAP, infections, événements cardiaques, tumeurs malignes), signes vitaux (rythme cardiaque, pression diastolique et systolique et température), et résultats des constantes biologiques ;</li> <li>- <b>Paramètres pharmacocinétiques (PK)</b> : les principaux paramètres PK définis ont été la clairance et le volume de distribution estimés par modélisation. Les paramètres d'exposition PK étudiés étaient notamment l'aire sous la courbe (AUC<sub>0-inf</sub>, maximum et la concentration plasmatique [C<sub>max</sub>]).</li> </ul>  |
| <p><b>Parmi les critères de exploratoires</b></p> | <p><b>Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole rendant ces critères exploratoires.</b></p> <p>Les critères de jugement exploratoires étaient multiples et comportaient notamment les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Efficacité</b> du rituximab pour l'induction de la rémission évaluée selon le score Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)/WG<sup>23, 24</sup> ou selon le score Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS)<sup>25, 26</sup> :</li> <li>- <b>Proportion de patients ayant obtenue une rémission au cours des 6, 12 et 18 mois</b>, et définie par un score égal à 0 et une dose de glucocorticoïdes de 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour) ;<br/><u>ou</u> par un score égal à 0 lors de deux mesures consécutives à 4 mois d'intervalle (indépendamment de la dose de glucocorticoïdes administrée).</li> <li>- <b>Proportion de patients ayant obtenue une rémission à 6, 12 et 18 mois</b>, et définie par un score égal à 0 et une dose de glucocorticoïdes de 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour) au moment de l'analyse (à 6, 12 et 18 mois) ;</li> <li>- <b>Proportion de patients ayant obtenu une rémission « partielle » à 6, 12 et 18 mois</b> définie par un score compris entre 0 &lt; score BVAS/WG ou PVAS ≤ 2 sans aucun nouvel item ou item dégradé et une réduction de la dose de glucocorticoïdes à 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour) à chaque temps de l'évaluation ;</li> <li>- <b>La durée de la rémission</b> définie par un score PVAS ou BVAS/WG égal à 0 et une dose de glucocorticoïdes réduite à 0,2 mg/kg/jour (ou 10 mg/jour) jusqu'à l'apparition d'une poussée, d'une rechute mineure ou majeure ou jusqu'à la date de clôture de l'étude ou jusqu'au retrait de l'étude (premier événement considéré) ;</li> <li>- <b>Dose cumulative de glucocorticoïdes</b> ;</li> <li>- <b>Paramètres pharmacodynamiques</b> ;</li> </ul> |

<sup>23</sup> Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA *et al.* A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis, Arthritis & Rheumatism 2001;44: 912–20. Le Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) a été spécifiquement conçu pour évaluer la sévérité des GPA.

<sup>24</sup> Le Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) a été spécifiquement conçu pour évaluer la sévérité des GPA.

<sup>25</sup> Le score (PVAS) a été conçu pour évaluer l'activité de la PAM dans une population pédiatrique et a été adapté de la version 3 du score BVAS. Ce score comporte 64 items répartis en 9 catégories. Un score élevé traduit une activité importante de la maladie.

<sup>26</sup> Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S. *et al.* Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). Ann Rheum Dis. 2013;72(10): 1628-33.

|  |   |
|--|---|
|  | - <b>La qualité de vie</b> évaluée par deux questionnaires Children's Health Assessment Questionnaire (CHAQ) <sup>27</sup> et le Children's Health Questionnaire (CHQ) <sup>28</sup>  |
| <b>Taille de l'échantillon</b>         | Il a été prévu d'inclure 25 patients pour permettre d'observer au moins un EI (avec une probabilité de 95%) en considérant une incidence de la survenue de l'EI supérieure ou égale à 11%. La taille d'échantillon prévue a également été choisie pour permettre l'estimation du pourcentage de patients en rémission à 6 mois à moins de 20% de l'estimation ponctuelle.   |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b> | <p><u>Analyse des critères de jugement principaux et exploratoires</u><br/>Il n'y a pas eu d'hypothèses statistiques formelles testées pour les différents critères de jugement analysés.<br/>Pour analyser les résultats de PK, une technique de modélisation non-linéaire à effet mixte (NONMEM) a été utilisée.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Population d'analyse de la tolérance</u><br/>Tous les patients ayant reçu au moins une dose de rituximab ont été inclus dans cette population. Les patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité sont les mêmes que ceux inclus dans la population d'analyse de la tolérance.</li> <li>- <u>Population d'analyse des paramètres PK</u><br/>Les patients inclus dans cette population sont l'ensemble des patients de la population de tolérance qui avaient au moins un échantillon PK analysable.</li> </ul> <p><u>Principaux amendements au protocole.</u> Le protocole initial en date du 02 juillet 2012 a été amendé à 4 reprises. Parmi les modifications apportées :<br/>Par amendement du 31 mai 2013 (version n°3 du protocole) de nouveaux items dans le calcul des scores BVAS/WG et PVAS ont été ajoutés ;<br/>Par amendement du 26 avril 2016 (version n°5 du protocole) certains critères d'exclusion (relatifs à l'état de santé général, aux traitements antérieurs et aux résultats biologiques) ont été modifiés afin de pouvoir inclure un plus grand nombre de patients atteints de GPA et PAM dans l'étude.</p> |

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, vingt-cinq enfants ont été inclus dans l'étude PePRS atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) ou de polyangéite microscopique (PAM) dont 18 enfants (72%) étaient nouvellement diagnostiqués à l'inclusion et 7 enfants (28%) étaient en rechute de la maladie :

- GPA (19 patients) : 13 patients nouvellement diagnostiqués et 6 patients en rechute ;
- PAM (6 patients) : 5 patients nouvellement diagnostiqués et 1 patient en rechute.

Vingt-quatre patients de l'étude sur les 25 inclus ont atteint un suivi de 18 mois et dix patients ont terminé le suivi jusqu'à la date de clôture de l'étude. Le suivi médian de cette étude a été de 24,23 mois [15,7 ; 53,8].

Au cours de l'étude, quatre déviations majeures au protocole (16%) ont été observées chez quatre patients. Parmi ces déviations majeures, trois concernaient des traitements concomitants et une concernait un critère d'exclusion existant chez un patient inclus.

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

A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 14 ans [6 -17 ans], 20 patients (80 %) étaient de sexe féminin et 17 patients (68%) étaient d'origine caucasienne. Les patients étaient majoritairement (76%) atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et (24%) de polyangéite microscopique (PAM). Parmi eux, 18 patients étaient nouvellement diagnostiqués et 7 patients étaient en rechute de leur maladie. La majorité des patients (19/25 patients) ont reçu préalablement à l'inclusion un traitement par corticothérapie systémique. Six patients avaient reçu, au préalable, une thérapie par immunosuppresseurs et deux patients du cyclophosphamide). En termes de score d'activité de la

<sup>27</sup> Le Children's Health Assessment Questionnaire (CHAQ) évalue trois aspects (difficulté à effectuer les tâches du quotidien, demande d'aides particulières et assistance d'une tierce personne). Le score est compris entre 0 (qualité de vie optimale) et 24.

<sup>28</sup> Le CHQ-PF28 comporte 15 sous-échelles. Le score est compris entre 0 et 100 (qualité de vie optimale). Quatre de ces sous-échelles n'ont pas été évaluées.

maladie, le score PVAS médian de ces enfants à l'inclusion était de 8 [5-15] et le score médian BVAS/WG GPA de 46 [29-71].

A l'inclusion, un patient n'a pas été testé pour la présence d'ANCA. Parmi les 24 patients restant (évalués à l'inclusion pour leur statut ANCA), 21 ont été testés positifs à la présence d'ANCA et mesurés par immunofluorescence.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PePRS**

| Caractéristiques des patients et de la maladie       | Total (N = 25)     |
|--|--------------------|
| <b>Age, ans</b>                                      |                    |
| Moyen (ET)   | 13,4 (2,9)         |
| <b>Age par groupe, n (%)</b>                         |                    |
| 2-11 ans   | 6 (24)             |
| 12-17 ans  | 19 (76)            |
| <b>Sexe, n (%)</b>                                   |                    |
| Femme  | 20 (80)            |
| <b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b> |                    |
| Moyenne (ET)   | 20,95 (4,31)       |
| Médian (min ; max)                                   | 20,68 (15,7-32,2)  |
| <b>Statut ANCA par immunofluorescence, n (%)</b>     |                    |
| Négatif  | 3 (12,0)           |
| cANCA  | 12 (48,0)          |
| pANCA  | 4 (16,0)           |
| MPO  | 8 (32)             |
| PR3  | 14 (56)            |
| <b>Score BVAS/WG (N=25)</b>                          |                    |
| Moyenne (ET)   | 6,80 (4,43)        |
| Médian (min ; max)                                   | 7,00 (1,00-18,00)  |
| <b>Statut de la maladie, n (%) (N=25)</b>            |                    |
| Poussée sévère/nouvellement diagnostiquée            | 14 (56,0)          |
| Poussée limitée/nouvellement diagnostiquée           | 5 (20,0)           |
| Maladie sévère persistante                           | 4 (16,0)           |
| Maladie limitée persistante                          | 2 (8,0)            |
| Rémission  | 0                  |
| <b>Score BVAS/WG GPA (N=25)</b>                      |                    |
| Moyenne (ET)   | 47,40 (24,72)      |
| Médiane (min ; max)                                  | 46,00 (6,00-95,00) |
| <b>Score PVAS</b>                                    |                    |
| Moyenne (ET)   | 12,72 (11,14)      |
| Médiane (min; max)                                   | 8,00 (2,00-46,00)  |

## ► Critères de jugement principal

**Tolérance** (cf. 08.3 tolérance)

### **Paramètres PK**

Les résultats des analyses pharmacocinétiques du rituximab administré en perfusion IV chez l'enfant (âgé de ≥ 2 à < 18 ans) ne sont pas tous détaillés dans cet avis.

| Paramètre PK   | Unité     | Rituximab (n=25) |
|--|-----------|------------------|
| Clairance (CL)   | (ml/j)    | 204 (0,414)      |
| Volume de distribution initial (VC)  | (ml)      | 2220 (0,212)     |
| Volume de distribution à l'état d'équilibre (VSS)                                    | (ml)      | 4870 (0,244)     |
| Concentration maximale sérique après la 4 <sup>ème</sup> dose de rituximab IV (Cmax) | (µg/ml)   | 384,5 (0,18)     |
| Aire sous la courbe de 0 à 180 jours (AUC0-180)                                      | (µg/mL·j) | 10120 (0,42)     |

Les résultats sont rapportés en moyenne géométrique (CV%). Le CV a été calculé comme écart type des données log transformées.

### Les principales conclusions ont été les suivantes :

Les deux variables influençant l'exposition au rituximab ont été la surface corporelle (SC) et la présence d'anticorps anti-médicament (ADA).

Les patients avec présence d'ADA ont eu une clairance plus élevée et une exposition au médicament plus faible.

Les patients pédiatriques ont eu une clairance et un volume de distribution inférieurs à ceux de patients adultes mais l'exposition au médicament (AUC) a été jugé comparable.

Au total, les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les enfants atteints de GPA/PAM, ont été jugés similaires à ceux observés chez les adultes atteints de GPA/PAM, après avoir pris en compte l'effet de la surface corporelle (SC) sur la clairance et le volume de distribution.

### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

Ces résultats d'efficacité clinique sont descriptifs et en l'absence de groupe contrôle ne permettent pas de démontrer l'efficacité du rituximab. Parmi les résultats d'efficacité à caractère exploratoire figurent notamment :

**Tableau : Résultats de critères de jugement secondaires exploratoires**

|                                | Score PVAS n (%)                                  | Score BVAS/WG n (%)                               |
|--------------------------------|---|---|
| Rémission au cours des 6 mois  | 14 (56,0%)<br>IC <sub>95%</sub> : [34,9% ; 75,6%] | 12 (48,0%)<br>IC <sub>95%</sub> : [27,8% ; 68,7%] |
| Rémission à 6 mois             | 13 (52%)<br>IC <sub>95%</sub> : [31,3% ; 72,2%]   | 9 (36%)<br>IC <sub>95%</sub> : [18,0% ; 57,5%]    |
| Rémissions partielles à 6 mois | 0<br>IC <sub>95%</sub> : [0% ; 13,7%]             | 6 (24%)<br>IC <sub>95%</sub> : [9,4% ; 45,1%]     |

#### Rémission selon le score PVAS

La proportion rapportée de patients en rémission définie par un score PVAS a été de :

- 14 patients (56,0% ; IC<sub>95%</sub> : [34,9%, 75,6%]) au cours des 6 mois,
- 23 patients (92,0%, IC<sub>95%</sub> : [74,0%, 99,0%]) au cours des 12 mois,
- 25 patients (100% ; IC<sub>95%</sub> : [86,3%, 100,0%]) au cours des 18 mois

La proportion rapportée de patients en rémission définie par un score PVAS a été de :

- 13 patients (52% ; IC<sub>95%</sub> : [31,3%, 72,2%]) à 6 mois,
- 18 patients (72,0%, IC<sub>95%</sub> : [50,6%, 87,9%]) à 12 et 18 mois.

#### Rémission selon le score BVAS/WG

La proportion rapportée de patients en rémission définie par un score BVAS/WG a été de :

- 12 patients (48,0% ; IC<sub>95%</sub> : [27,8%, 68,7%]) au cours des 6 mois,

La proportion rapportée de patients en rémission définie par un score BVAS/WG a été de :

- 9 patients (36,0% ; IC<sub>95%</sub> : [18,0%, 57,5%]) à 6 mois,
- 16 patients (64,0%, IC<sub>95%</sub> : [42,5,6%, 82,0%]) à 12 mois
- 17 patients (68,0%, IC<sub>95%</sub> : [46,5,6%, 85,1%]) à 18 mois.

#### Rémission « partielle » selon le score PVAS et BVAS/WG

La proportion rapportée de patients en rémission partielle définie par un score PVAS a été de :

- 0 patient à 6 mois et à 12 mois, aucun patient n'était en rémission partielle
- 1 patient et à 18 mois (ce patient était en rechute et positif aux anticorps ANCA à l'inclusion).

La proportion rapportée de patients en rémission partielle définie par un score PVAS a été de :

- 24% (6 patients) à 6 mois et 16% (4) à 12 mois, aucun patient n'était en rémission partielle
- 8% (2 patients) à 18 mois.

#### Durée de la rémission

La durée médiane de la rémission (selon le score PVAS) a été de 56,14 [min : 6,9 ; max : 193,4] semaines (selon le score PVAS) et de 54,64 [min : 6,9 ; max : 193,4] semaines (selon le score BVAS/WG).

## Dose cumulative de glucocorticoïdes

Une diminution de l'utilisation médiane globale de glucocorticoïdes par voie orale a été observée de la Semaine 1 (médiane = dose équivalente à 45 mg de prednisone [intervalle interquartile, IIQ : 35–60]) au Mois 6 (médiane = 7,5 mg [IIQ : 4-10]), au Mois 12 (médiane = 5 mg [IIQ : 2-10]) et au Mois 18 (médiane = 5 mg [IIQ : 1-5]).

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans l'étude PePRS à l'aide des questionnaires CHAQ et CHQ-PF28 : la QDV a été un critère de jugement secondaire exploratoire dans cette étude non comparative, ouverte. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte

Pour rappel chez l'adulte, les données de tolérance sont issues d'une étude de phase II/III (étude RAVE) versus cyclophosphamide qui a concerné 197 patients atteints de polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères. « Il a été notifié 997 EI chez 94 patients (94,9%) du groupe RTX et 978 chez 97 patients (99,0%) du groupe CYC/AZA. La majorité (75,0%, 1 481 événements) de ces EI ont été de grade 1, et 18,7% (369 événements) ont été de grade 2.

La majorité des EI (64,6%) ont été considérés comme non imputables aux traitements selon le jugement de l'investigateur.

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient comparables dans les 2 groupes de traitement à l'exception :

- de la leucopénie (10,1% pour RTX versus 26,5% pour CYC/AZA),
- de la diarrhée (17,2% versus 12,2%),
- des rashes (10,1% versus 17,3%),
- d'une baisse des globules blancs (4,0% versus 19,4%).

Un total de 33 patients (33,3%) du groupe RTX et 33 patients (33,7%) du groupe CYC/AZA ont rapporté au moins un EIG. Les EIG les plus fréquemment décrits dans les 2 groupes de traitement étaient des infections, avec une fréquence comparable entre le groupe RTX ( $n=11$ , 11,1%) et le groupe CYC/AZA ( $n=10$ , 10,2%).

Les EIG gastro-intestinaux ont été rapportés chez 4 patients (4%) du groupe RTX versus aucun patient du groupe CYC/AZA. Il s'agissait de diarrhée (2,0%), d'une colite ischémique (1,0%), et d'une hémorragie gastrointestinale (1,0%). La proportion de patients ayant développé un événement indésirable vasculaire grave a été plus faible dans le groupe RTX (2,0%) par rapport au groupe CYC/AZA (8,2%) en raison de la différence du nombre de patients présentant des thromboses veineuses profondes graves (2 versus 8 patients). Pour les autres classes de systèmes-organes, la fréquence des EIG a été similaire entre les 2 groupes de traitement.

Trois décès sont survenus au cours des 6 premiers mois : un dans le groupe RTX lié à une défaillance multi-viscérale et 2 dans le groupe CYC/AZA liés à des infections. »

### 8.3.2 Données issues de l'essai clinique WA25615 (PePRS)

Le profil de tolérance chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans est fondé sur les données de l'étude WA25615 (PePRS) ouverte à un seul bras.

L'ensemble de la période de l'étude comprenait une phase d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi tout au long de l'étude, d'au moins 18 mois.

## ► Tolérance à 6 mois

**Au cours de la phase d'induction de la rémission de 6 mois**, tous les patients (n=25) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Au total, 158 événements indésirables ont été rapportés pendant cette phase.

Les EI tous grades confondus les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  de patients) au cours de cette phase ont été :

- Infections (des voies aériennes supérieures) chez 4 patients (16 %) ;
- Réactions liées à la perfusion chez 15 patients (60%) ;
- Affections gastro-intestinales chez 10 patients (40%) : nausées (16%), douleurs abdominales (12%) et constipation (12%) ;
- Affections du système nerveux de type céphalée rapportées chez 4 patients (16%) ;
- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif de type arthralgie chez 4 patients (12%) et douleur dorsale chez 4 patients (12%) ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales dont la toux rapportée chez 4 patients (12%) et l'épithaxie chez 4 patients (12%).

Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 7 patients (28%) avec 11 EI. Ces EI de grade 3 ont été majoritairement des infections rapportées chez 3 patients (12%). Aucun EI de grade 4 et 5 n'a été rapporté.

Dix EI graves ont été rapportés chez 7 patients (28%). Les EIG les plus fréquemment décrits étaient des infections chez 3 patients (12%) et des affections vasculaires chez 3 patients (12%), dont deux aggravations de la granulomatose avec polyangéite (poussées de la maladie) chez deux patients. Seul un EIG a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (1 cas de grippe).

Aucun événement indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté.

Concernant les événements indésirables d'intérêt, ont été majoritairement rapportés : une réaction à la perfusion (RAP) qui s'est observée chez 15 patients (60%) et 31 infections ont été observées chez 17 patients (68%). Les infections les plus fréquemment rapportées étaient des infections des voies aériennes supérieures (4 patients). Trois infections graves ont été rapportées : grippe (1 patient), infection des voies respiratoires inférieures (1 patient) et gastro-entérite (1 patient).

## ► Tolérance au cours de la durée de l'étude

Au cours de la période complète de l'étude, 404 événements indésirables ont été rapportés avec 27 EIG chez 12 patients (48%) dont majoritairement des infections et 32 EI de grades  $\geq 3$  et 2 EI de grade 4 (1 cas de neutropénie et 1 cas de poussée de vascularite à ANCA) observés chez 15 patients (60%). Aucun décès n'a été rapporté. Une hypogammaglobulinémie a été observée chez 3 patients (événement indésirable d'intérêt).

Le profil de tolérance du rituximab a été conforme à celui rapporté pendant la phase d'induction de la rémission.

En termes d'immunogénicité, 4 patients sur 21 patients évaluable ont développés des anticorps anti-médicament (ADA) au cours de l'étude. Un patient a développé des ADA au cours de la phase d'induction de la rémission et 3 patients ont été positifs aux ADA à 18 mois de suivi.

Le profil de tolérance de MABTHERA (rituximab) chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM a été estimé conforme en termes de type, de nature et de sévérité au profil de tolérance connu chez les patients adultes.

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) version 21.1

MABTHERA (rituximab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen définissant les risques liés à l'utilisation du rituximab. La dernière version de ce PGR (version 21.1) est résumée ci-après :

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections, y compris les infections graves(a)</li> <li>- Leucoencéphalopathie multifocale progressive(a)</li> <li>- Réactivation d'hépatite B(a)</li> <li>- Hypogammaglobulinémie(c)</li> </ul>                        |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections malignes(c)</li> <li>- Impact sur les maladies cardiovasculaires(c)</li> <li>- Rechutes(d)</li> <li>- Usage hors AMM de la forme sous-cutanée(b)</li> <li>- Erreur de la voie d'administration(b)</li> </ul> |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Usage pendant la grossesse et l'allaitement(a)</li> <li>- Utilisation à long terme(d)</li> </ul>  |

(a) Toutes les indications ; (b) LNH/LLC ; (c) PR, GPA et PAM ; (d) GPA/PAM

Ce plan de gestion du risque comporte également un plan de pharmacovigilance comprenant des études pour évaluer la tolérance à long terme du rituximab (cf. 08.05 programmes d'études).

### 8.3.4 Données issues des PSUR

Les données de tolérance présentées ont couvert la période allant du 18 novembre 2018 jusqu'au 17 novembre 2019 pour les données internationales (date de fin de période couverte par le dernier PBRR) et jusqu'au 01 mars 2020 pour les données nationales.

Dans les indications de vascularites associées aux ANCA, 868 événements indésirables (EI) ont été rapportés dont 416 EIG pendant la période concernée et 3 966 EI dont 2 275 EIG sur la période du 22 décembre 1992 au 17 novembre 2019.

Pendant la période du 18 novembre 2018 au 17 novembre 2019, les effets indésirables (EI) rapportés appartiennent majoritairement aux systèmes-organes suivants :

- « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (n=236) ;
- « Infections » (n = 194).

Les systèmes-organes les plus fréquemment concernés par les effets indésirables graves (EIG) sont les suivants :

- « Infections » (n = 166) ;
- « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (n = 40).

Le rapport a considéré que les données recueillies sur cette période ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du rituximab, qui reste favorable dans le traitement des vascularites.

Au niveau national, les données françaises ont été cohérentes avec celles décrites à l'international.

### 8.3.5 Données issues du RCP

Le paragraphe « population pédiatrique » ci-dessous a été ajouté à la rubrique 4.8 Effets indésirables.

« Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite (GPA) et la polyangéite microscopique (PAM) »

#### *Population pédiatrique*

Une étude en ouvert à un seul bras a été conduite chez 25 patients pédiatriques atteints d'une forme sévère et active de GPA ou de PAM. L'ensemble de la période de l'étude comprenait une phase d'induction de la rémission de 6 mois avec un suivi d'au moins 18 mois, pouvant durer jusqu'à 4,5 ans. Pendant la phase de suivi, MABTHERA a été administré à la discrétion de l'investigateur (17 patients sur 25 ont reçu un traitement supplémentaire par MABTHERA). L'administration concomitante d'un autre traitement immunosuppresseur était autorisée (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les effets indésirables correspondent à tous les événements indésirables survenus avec une incidence  $\geq 10\%$ , à savoir : infections (17 patients dans la phase d'induction de la rémission ; 23

patients sur l'ensemble de la période de l'étude), réactions liées à la perfusion (15 patients dans la phase d'induction de la rémission ; 17 patients sur l'ensemble de la période de l'étude), et nausées (4 patients dans la phase d'induction de la rémission ; 5 patients sur l'ensemble de la période de l'étude). »

## 08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de MABTHERA (rituximab) chez l'enfant et adolescents entre 2 et 17 ans atteints de GPA et de PAM sévères ou actives, en induction de la rémission, repose sur les résultats d'une étude de phase II (PePRS) monobras, ouverte, ayant inclus 25 patients (19 patients atteints de GPA et 6 patients de PAM). Parmi ces patients 18 enfants (72%) étaient nouvellement diagnostiqués et 7 enfants (28%) étaient en rechute de la maladie, à l'inclusion.

Au cours de la phase d'induction de la rémission, les patients ont reçu le rituximab en perfusion intraveineuse (IV) à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant trois semaines consécutives soit 4 perfusions à une semaine d'intervalle, associé à une corticothérapie.

Cette étude descriptive, non comparative a évalué la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques en tant que critères de jugement principaux.

Le profil de tolérance de MABTHERA (rituximab) chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou de PAM a été conforme en termes de type, de nature et de sévérité au profil de tolérance connu chez les patients adultes. Parmi les EI les plus fréquemment rapportés pendant la durée totale de l'étude : les infections des voies aériennes supérieures (48%), les réactions liées à la perfusion (68%), et les céphalées (36%).

Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les enfants atteints de GPA/PAM, ont été jugés similaires à ceux observés chez les adultes atteints de GPA/PAM, après avoir pris en compte l'effet de la surface corporelle (SC) sur la clairance et le volume de distribution.

Les résultats d'efficacité purement exploratoires de cette étude ont suggéré un pourcentage de patients en rémission à 6 mois de 36% IC<sub>95%</sub> : [18,0% ; 57,5%] selon le score BVAS/WG ou de 52% IC<sub>95%</sub> : [31,3% ; 72,2%] selon le score PVAS, et un pourcentage de patients en rémission au cours des 6 mois de 48,0% IC<sub>95%</sub> : [27,8% ; 68,7%] selon le score BVAS/WG ou de 56,0% IC<sub>95%</sub> : [34,9% ; 75,6%] selon le score PVAS.

### Discussion

En conclusion, l'efficacité du rituximab (administrée à la posologie de 375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine pendant trois semaines consécutives soit 4 perfusions à une semaine d'intervalle, associé à une corticothérapie) dans le traitement GPA et de PAM sévères est fondée sur des données limitées d'une étude clinique de phase IIa, non comparative, au cours de laquelle 25 patients pédiatriques ont été traités par MABTHERA (rituximab).

Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab chez les patients pédiatriques atteints de GPA ou PAM ont été similaires à ceux observés chez les adultes atteints de GPA et PAM, après avoir pris en compte l'effet de la surface corporelle sur la clairance et le volume de distribution.

Au total, les données cliniques du rituximab spécifiquement recueillies chez les enfants sont très limitées et exploratoires. Le profil de tolérance chez les patients pédiatriques a été conforme en termes de type, de nature et de sévérité au profil de tolérance connu chez les patients adultes. Ainsi, le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte.

Toutefois il convient de prendre en compte :

- l'absence de données chez les patients âgés de 2 à 6 ans,
- qu'à partir du 6<sup>ème</sup> mois, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement concomitant de GPA/PAM au choix de l'investigateur y compris avec des doses supplémentaires de rituximab (hors AMM).
- il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme,
- l'absence de données méthodologiquement recevable sur la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, mais sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, un impact faible sur la morbidité de MABTHERA

(rituximab) est attendu. Toutefois, son impact sur la mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, MABTHERA (rituximab) apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert chez l'enfant.

## 08.5 Programme d'études

Etudes en cours avec le rituximab dans les vascularites et en particulier les GPA/PAM :

| Description  | Date  |
|--|---|
| RITAZAREM - Etude de Phase III, randomisée, en ouvert, ayant pour objectif de comparer le rituximab avec l'azathioprine comme traitement d'entretien des vascularites avec ANCA chez des patients âgés de plus de 15 ans (18 ans dans les centres qui ne traitent pas de population pédiatrique) | <i>Septembre 2020</i>   |
| RIVAS - Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Registre pour recueillir des données sur les événements indésirables graves sur 5 ans afin de déterminer la sécurité du rituximab à long terme pour le traitement de GPA/PAM  | <i>Rapports annuels de sécurité (PBRER) et rapport final :<br/>31 décembre 2021</i> |

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie. Il n'y a pas en France de recommandations spécifiques chez l'enfant. L'utilisation des traitements d'induction de la rémission chez l'enfant atteint de GPA et de PMA sévères ou actives est extrapolée des recommandations chez l'adulte.

En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives se fonde chez l'adulte sur les recommandations françaises du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)<sup>29</sup> (2013), européennes de l'EULAR<sup>30</sup> (2009) et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la HAS<sup>31</sup> (2019).

Le traitement des formes sévères de GPA et PAM associe les corticoïdes aux immunosuppresseurs prescrits au long cours, pour une durée supérieure à 18 mois<sup>7,14,32</sup>. Une première phase de traitement d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie.

Le traitement d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives repose notamment sur l'association prednisone par voie orale, éventuellement précédé de bolus de méthylprednisolone, et cyclophosphamide IV durant 3 mois au minimum (habituellement 6 perfusions).

Le cyclophosphamide est susceptible de favoriser la survenue d'infections, de cancers avec au premier plan les cancers de la vessie et, à forte dose d'induire une stérilité, parfois définitive, notamment lorsque le cyclophosphamide est prescrit par voie orale, car les doses cumulées sont plus fortes que lors d'une administration intraveineuse<sup>6</sup>. A efficacité similaire, il en résulte une moins bonne tolérance<sup>33</sup> de la forme orale par rapport à la forme IV<sup>34</sup>.

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

Selon les dernières recommandations révisées du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2019<sup>16</sup>, le rituximab, est à utiliser préférentiellement comme immunosuppresseur en association aux glucocorticoïdes dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) pour le traitement d'induction de la rémission des formes sévères de GPA et PAM.

### **Place du médicament**

**MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention, en association aux glucocorticoïdes, pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.**

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de vascularites nécrosantes systémiques doit être effectuée après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter qui peut différer de celle de l'adulte

<sup>29</sup> Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B. et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody- associated necrotizing vasculitidis. Presse Med 2013; 42:1317-30

<sup>30</sup> Mukhtyar C, Guillevin L. Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, Ann Rheum Dis 2009;68:310-7.

<sup>31</sup> HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Juin 2019.

<sup>32</sup> Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, Rheumatology 2007;46:1615-16

<sup>33</sup> de Groot K, Harper L, Jayne D RW. et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, Ann Intern Med 2009;150 :670-80.

<sup>34</sup> Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up Ann Rheum Dis 2012;71:955-60.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives sont des maladies rares, graves et invalidantes.
- ▶ MABTHERA (rituximab) est un traitement curatif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative disposant d'une AMM : le cyclophosphamide (ENDOXAN).
- ▶ MABTHERA (rituximab) est un traitement de première intention pour l'induction de la rémission.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la faible prévalence des GPA et PAM actives et sévères, maladies rares pouvant mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement,
- **du besoin médical à disposer de médicaments efficaces pour induire la rémission et avec une moindre toxicité**, du besoin des données disponibles du rituximab (MABTHERA) qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui de l'adulte et donc un impact sur la morbidité faible sans impact démontré à ce jour sur la mortalité,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins.

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MABTHERA (rituximab) est **important** dans l'extension d'indication de l'AMM chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique (2 à moins de 18 ans) et aux posologies de l'AMM.

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte démontrant l'efficacité du rituximab pour l'induction de la rémission clinique,
- des données pharmacocinétiques et d'efficacité exploratoires disponibles issues d'une étude de phase II monobras suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de l'absence d'impact du rituximab sur la fertilité des patients en âge de procréer,
- du besoin médical partiellement couvert par une seule alternative disposant d'une AMM chez l'enfant : l'ENDOXAN (cyclophosphamide),

la Commission considère que MABTHERA (rituximab), en association aux glucocorticoïdes apporte, comme chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des patients pédiatriques atteints de GPA et PAM sévères et actives.

## 010.3 Population cible

La population cible de MABTHERA (rituximab) dans le cadre de cette extension d'indication pédiatrique est constituée des enfants et des adolescents dont l'âge est compris entre 2 et 18 ans atteints de polyangéite (GPA, maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives, nouvellement diagnostiqués ou en rechute, et devant être traités pour l'induction de la rémission.

D'après les données de l'INSEE<sup>35</sup> relatives à la population française, en janvier 2020, il y avait 12 999 208 personnes dont l'âge était  $\geq 2$  ans et  $< 18$  ans.

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

Les vascularites nécrosantes systémiques sont des maladies rares dont l'incidence annuelle varie entre 1 et 65 cas/an/million d'habitants selon la vascularite.

En France, la prévalence de la GPA est estimée à 24-218 cas/million d'habitants<sup>36</sup> d'après les estimations du GFEV (Groupe Français d'Etudes des Vascularites).

Le taux de rechute est estimé à 83% à 8 ans<sup>37</sup> et il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 10% par an.

De plus, l'incidence annuelle de la GPA est estimée à 2-12 cas/an/million d'habitants<sup>36</sup>.

D'après ces données, la population cible de MABTHERA (rituximab) dans les GPA pourrait être de l'ordre de 57 à 440 patients pédiatriques par an.

En France, la prévalence de la PAM est estimée à 25-184 cas/million d'habitants<sup>36</sup> d'après les estimations du GFEV.

Il a été estimé qu'un tiers des patients rechute dans les 8 ans suivant l'obtention d'une rémission et il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 4% par an<sup>37</sup>.

De plus, l'incidence annuelle de la PAM est estimée à 16 cas/an/million d'habitants<sup>36</sup>.

Ainsi, la population cible de MABTHERA (rituximab) dans les PAM pourrait être de l'ordre de 215 à 305 patients pédiatriques par an.

**Au total, d'après cette approche de la population cible à partir de données de prévalence/incidence. La population cible serait comprise entre 272 à 745 patients au maximum.**

Une analyse de la base nationale de données PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) réalisée par le service évaluation des médicaments, a permis d'identifier le nombre des patients pris en charge (hospitalisés) ayant  $\leq 18$  ans, et qui ont eu un diagnostic de Granulomatose de Wegener/GPA (code CIM10 : M313) ou micropolyangéite microscopique (code CIM 10 : M317) en tant que diagnostic :

- principal (ayant motivé l'admission du patient)
- relié (une maladie qui explique le diagnostic principal, seulement quand ce dernier n'est pas une maladie mais un code type soins palliatifs, surveillance, bilan, etc.)
- associé (autres diagnostics pris en charge pendant le séjour = comorbidité)

**Ce nombre de patients pris en charge est de moins de 50 (47).**

**D'après avis d'expert, le nombre d'enfants et d'adolescents dont l'âge est compris entre 2 et 18 ans atteints de GPA et PAM sévères et actives nouvellement diagnostiquées ou en rechute et relevant d'un traitement pour l'induction de la rémission serait au maximum de 100 patients/an.**

<sup>35</sup> Population by sex and age on 1st January 2020, France: INSEE; [Available from: <https://www.insee.fr/en/statistiques/2382597?sommaire=2382613>].

<sup>36</sup> Terrier B, Guillevin L. Protocole National de Diagnostic et de Soins: Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). GFEV, FAI<sup>2</sup>R; 2019.

<sup>37</sup> Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al. Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data from the French Vasculitis Study Group Registry. American College of Rheumatology. 2015.

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

### **Estimation**

Sur la base de ces différentes sources, la Commission de Transparence estime que la population cible de MABTHERA (rituximab) dans l'induction de la rémission des formes actives et sévères de GPA et PAM chez l'enfant serait donc estimée entre 50 et 272 patients (cette fourchette inclut l'estimation de l'expert de 100 patients/an)

**Ainsi, la population cible serait de 50 à 270 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) par an.**

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Au regard de la complexité de la prise en charge de ces maladies rares et de l'absence de recommandations spécifiques, la Commission préconise que la prise en charge des enfants soit effectuée après avis d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte, pour discuter de l'attitude thérapeutique à adopter.

### **► Autres demandes**

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 2$  à  $< 18$  ans) atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA, maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM), sévères et actives, pour l'induction de la rémission sans disposer du rituximab (en association aux glucocorticoïdes).

|   |   |
|---|---|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>  | Date d'examen et d'adoption : 4 novembre 2020<br>Date d'examen des observations du laboratoire : 2 décembre 2020  |
| <b>Parties prenantes</b>  | Non   |
| <b>Expertise externe</b>  | Oui   |
| <b>Présentations concernées</b>   | <u>MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion</u><br>2 flacons en verre (CIP : 34009 560 600 3 0)<br><u>MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion</u><br>1 flacon en verre (CIP : 34009 560 602 6 9)   |
| <b>Demandeur</b>  | ROCHE   |
| <b>Liste concernée</b>  | Collectivités (CSP L.5123-2)  |
| <b>AMM</b>  | AMM initiale : 02/06/1998 (procédure centralisée)<br>Extension d'indication à la population pédiatrique : 3 mars 2020<br><br>Plan de gestion des risques<br>Demande d'études complémentaires  |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament soumis à prescription hospitalière (PH).<br>Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie, en dermatologie ou en pédiatrie.<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).<br>La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. |
| <b>Code ATC</b>   | L Antinéoplasiques et immunomodulateurs<br>L01 Agents antinéoplasiques<br>L01X Autres antinéoplasiques<br>L01XC Anticorps monoclonaux<br>L01XC02 Rituximab  |