

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 février 2015

MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion

Conditionnement B/2 (CIP : 34009 560 600 3 0)

MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion

Conditionnement B/1 (CIP : 34009 560 602 6 9)

Laboratoire ROCHE

DCI	Rituximab
Code ATC (2013)	L01XC02 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« MABTHERA, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. »

SMR	Important
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En 1^{ère} intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide.</p> <p>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.</p> <p>En traitement d'induction de 2^{ème} intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide oral dans les situations en rechute, d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide IV prescrit selon les recommandations du PNDS ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable à ce dernier (cystite hémorragique par exemple).</p> <p>Le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 02/06/1998 Extension d'indication : 22 avril 2013 Plan de gestion des risques Demande d'études complémentaires
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en néphrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Médicament inscrit sur la liste "rétrocession" et sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 Rituximab
--------------------	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de MABTHERA sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans une nouvelle indication, en association aux glucocorticoïdes, pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA ou anciennement maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

Un protocole thérapeutique temporaire (PTT) du rituximab dans les vascularites à autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) réfractaires ou en rechutes après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans les études cliniques avait été délivré le 1^{er} avril 2008 par l'Afssaps (désormais ANSM)¹.

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

MABTHERA a déjà l'AMM dans d'autres indications telles que les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde qui bénéficient toutes d'un SMR important. Pour les niveaux d'ASMR de chacune des indications déjà évaluées par la Commission de transparence, se reporter au tableau du chapitre « 08 Rappel des précédentes évaluations ».

¹ Situation temporairement acceptable. RITUXIMAB Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et /ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques.

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

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

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

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

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

MABTHERA en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.

Polyarthrite rhumatoïde

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

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

04 POSOLOGIE

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

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

L'administration de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par jour est recommandée pendant 1 à 3 jours avant la première perfusion de MABTHERA (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de MABTHERA). 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 MABTHERA.

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 MABTHERA, de manière appropriée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 vasculaire². Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'aux capillaires, peuvent être concernés, d'où une expression clinique très polymorphe. La nomenclature actualisée de Chapel Hill³, 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 part².

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 traitement⁴. 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 terminale⁵. 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, sévères et réfractaires⁶.

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 vascularite⁵. 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 GPA⁷. 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 systémiques⁸.

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie. En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives se fonde sur les recommandations françaises du Groupe Français d'Etude des

² Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques, *Presse Med* 2012; 41: 986–95.

³ Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013 ; 65: 1–11.

⁴ Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>, consulté en février 2015.

⁵ HAS. Guide affection de longue durée, Vascularites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Novembre 2007.

⁶ 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.

⁷ Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis, *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 912–20.

⁸ 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.

Vascularites (GFEV)⁹ (2013), européennes de l'EULAR⁶ (2009) et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la HAS⁵ (2007).

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

Le traitement des formes sévères de GPA et PAM associe les corticoïdes aux immunosuppresseurs prescrits au long cours, pour une durée supérieure à 18 mois^{6,9,10}. Une première phase de traitement d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie. Le traitement standard actuel d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives repose 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 intraveineuse⁵. A efficacité similaire, il en résulte une moins bonne tolérance¹¹ de la forme orale par rapport à la forme IV¹².

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80% des cas de GPA et de PAM⁵. Après obtention de la rémission, les rechutes, qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints de GPA et chez environ 30% des patients atteints de PAM à 5 ans^{4,5}, justifient la mise en place d'un traitement d'entretien à base d'azathioprine ou de méthotrexate^{5,13} durant 12 à 24 mois dans l'objectif de consolider la rémission et de limiter le risque de rechute^{5,6}.

Par rapport à la population générale, il existe une surmortalité dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic de vascularite⁴, imputable soit à la vascularite soit aux traitements administrés¹⁴. Dans toutes les vascularites, le décès peut résulter de l'atteinte d'un organe noble. Dans les GPA et PAM, les principales causes de décès sont l'insuffisance rénale et l'hémorragie alvéolaire.

⁹ 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

¹⁰ Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1615–16

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Pagnoux C Mahr A, Hamidou MA. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.

¹⁴ Karras A, Guiard E, Lévi C et al. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med* 2012;41:1014-23.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ENDOXAN 50 mg comprimé (Cyclophosphamide) <i>Bayer</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.	15/02/2006	Important	Sans objet	Oui
ENDOXAN 500 et 1000 mg, poudre pour solution injectable (Cyclophosphamide) <i>Bayer</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

06.2 Autres technologies de santé

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^{5,15}.

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Hors Union-Européenne, en Australie, au Canada, aux Etats-Unis, MABTHERA a aussi l'AMM dans la nouvelle indication, objet du présent avis.

¹⁵ 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.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/11/1998 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	MABTHERA 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.
SMR	Important
ASMR	MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu notable dans le traitement des lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

Date de l'avis (motif de la demande)	29/10/2003 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie CHOP pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grande cellule B, CD20 positif.
SMR	Important
ASMR	MABTHERA, en association à une chimiothérapie "CHOP" apporte une amélioration majeure de niveau I du service médical rendu par rapport à la chimiothérapie "CHOP" seule.

Date de l'avis (motif de la demande)	14/01/2004 (réévaluation d'une indication)
Indication	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie CHOP pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grande cellule B, CD20 positif.
SMR	Important
ASMR	MABTHERA, en association à une chimiothérapie "CHOP" apporte une amélioration majeure de niveau I du service médical rendu par rapport à la chimiothérapie "CHOP" seule.

Date de l'avis (motif de la demande)	08/06/2005 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie « CVP » pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
SMR	Important
ASMR	MABTHERA en association à une chimiothérapie « CVP » apporte une ASMR importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	08/11/2006 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MABTHERA.
SMR	Important
ASMR	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par

	rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	13/12/2006 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA est indiqué dans la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).
SMR	Important
ASMR	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

Date de l'avis (motif de la demande)	01/10/2008 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
SMR	Important
ASMR	En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une ASMR majeure (niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule.

Date de l'avis (motif de la demande)	27/01/2010 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA est indiqué dans le traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie.
SMR	Important
ASMR	Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.

Date de l'avis (motif de la demande)	25/05/2011 (réévaluation de l'ASMR dans la LLC)
Indication	MABTHERA en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.
SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (RFC) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), - de la place de cette association R-FC comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients

	atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.
--	--

Date de l'avis (motif de la demande)	18/07/2012 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	MABTHERA en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.
SMR	Important
ASMR	MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/07/2012 (Inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication)
Indication	Traitement d'entretien du lymphome folliculaire chez les patients non précédemment traités. <i>A noter</i> : l'ancien libellé d'indication du 6/07/2006 dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire était limité au lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans MABTHERA. Il a été élargi au lymphome folliculaire non précédemment traité.
SMR	Important
ASMR	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire non précédemment traité, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire est étayé par une étude de phase II/III (RAVE)¹⁶ de non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide administré par voie orale, avec évaluation du critère principal à 6 mois.

Par ailleurs, une étude de phase II (RITUXVAS)¹⁷ a comparé efficacité d'un traitement standard par corticoïdes associé soit à rituximab IV (375 mg/m²/semaine durant 4 semaines consécutives) plus cyclophosphamide (CYC) IV (15 mg/kg J1 et J15) soit à CYC IV (15 mg/kg) durant 3 à 6 mois suivi d'azathioprine, pour induire une rémission complète prolongée (BVAS=0 à 6 mois et prolongé durant au moins 6 mois) chez des patients atteints de GPA ou PAM avec atteinte rénale sévère nouvellement diagnostiquée. Mais dans la mesure où l'association de RTX à CYC IV à faible dose n'est pas validée par l'AMM, les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans le cadre du présent avis.

¹⁶ Stone H, Merkel PA, Spiera R *et al.* Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med* 2010;363:221-32.

¹⁷ Jones RB, Cohen W, Tervaert J, Hauser T *et al.* Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA Associated Renal Vasculitis, *N Engl J Med* 2010;363:211-20.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation
RAVE ¹⁶	Phase II/III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus comparateur actif	N=197 dont : 147 avec GPA 48 avec PAM Randomisation 1:1	Patient atteints de GPA ou PAM sévères (BVAS/WG ≥3)	Groupe RTX (N=99): 375 g/m ² /sem. durant 4 semaines. Groupe contrôle CYC/AZA (N=98) CYC oral (2 mg/kg/j) durant 3 à 6 mois, suivi d'AZA oral en entretien (2mg/kg/j). Traitements associés : glucocorticoïdes	Taux de patients ayant obtenu une rémission complète à 6 mois BVAS/WG= 0 et arrêt des glucocorticoïdes. Hypothèse de non infériorité (20%).
RITUXVAS ¹⁷	Etude de phase II, prospective, multicentrique, ouverte, randomisée comparative versus comparateur actif	N=44 Randomisation 3:1	Patients atteints de GPA ou PAM avec atteintes rénales nouvellement diagnostiquées.	Groupe RTX/CYC faible dose (N=33) RTX IV (375 mg/m ² /sem. durant 4 semaines) associé à CYC IV faible dose totale (15 mg/kg J1 et J15). Groupe CYC/AZA (N=11) CYC IV (15 mg/kg) durant 3 à 6 mois suivi d'AZA oral (2 mg/kg/j) en maintenance. Traitements associés : glucocorticoïdes	Taux de patients ayant obtenu une rémission complète prolongée (BVAS=0 à 6 mois et prolongé durant au moins 6 mois).

AZA : azathioprine, CYC : cyclophosphamide, RTX : rituximab

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude RAVE

Etude RAVE	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de rituximab (375 mg/m ² , 1 perfusion par semaine durant 4 semaines consécutives) associé aux glucocorticoïdes oraux pour induire la rémission complète (définie par un score BVAS/WG=0 et l'arrêt des glucocorticoïdes 6 mois après la randomisation), chez des patients atteints de GPA ou PAM sévères et actives (étude de non infériorité). L'étude a été conçue de façon à démontrer la non-infériorité de RTX par rapport au traitement conventionnel de CYC oral durant 3 à 6 mois (suivi d'AZA en traitement d'entretien) - tous deux associés aux glucocorticoïdes oraux - dans l'induction de la rémission complète à 6 mois chez des patients avec GPA ou PAM sévères et actives.
Méthode	Phase II/III, en groupes parallèles, comparative versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle et double placebo.
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	Patients atteints de GPA ou PAM selon la conférence de consensus de Chapel Hill ³ , avec une poussée initiale ou une rechute, avec des formes cliniques actives et sévères. L'activité a été définie par un score BVAS/WG≥3 à l'inclusion et la sévérité par la présence de manifestations cliniques menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel et nécessitant un traitement par cyclophosphamide, avec une positivité pour les ANCA-PR3 ou ANCA-MPO.
Principaux critères de non inclusion	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg et Strauss), hémorragie alvéolaire nécessitant une assistance respiratoire, atteintes rénales sévères (créatinine sérique >4,0mg/dL).
Groupes de traitement	Randomisation selon un ratio 1:1, dans les deux groupes : – Groupe RTX : Au cours de la phase d'induction : 1 perfusion par semaine de RTX (375mg/m ²) durant 4 semaines consécutives et CYC placebo par voie orale durant 3 à 6 mois. Au cours de la phase de maintien de la rémission, arrêt du CYC placebo et administration de AZA placebo par voie orale (équivalent à 2mg/kg/jour) jusqu'au 18 ^{ème} mois. – Groupe CYC/AZA ou groupe contrôle : Au cours de la phase d'induction de la rémission : CYC par voie orale 1 fois par jour (2mg/kg/jour sans dépasser 200 mg/j avec adaptation à la fonction rénale si besoin) durant 3 à 6 mois et une perfusion par semaine de RTX placebo durant 4 semaines consécutives. Au cours de la phase de maintien de la rémission, c'est-à-dire après obtention de la rémission clinique (BVAS =0 et arrêt complet des glucocorticoïdes) : arrêt du CYC oral et administration de AZA oral (2mg/kg/jour) jusqu'au 18 ^{ème} mois.
Déroulement de l'étude	2 phases : • phase d'induction de la rémission d'une durée de 3 à 6 mois, • phase de maintien de la rémission jusqu'à 18 mois Les patients avec une rémission complète (définie par BVAS/WG=0 et arrêt complet des glucocorticoïdes) entre le 3 ^{ème} et le 6 ^{ème} mois de traitement entraient en phase de maintenance et arrêtaient CYC ou CYC placebo pour commencer respectivement AZA ou AZA placebo. La modification CYC vers AZA (groupe contrôle) ou CYC placebo vers AZA placebo (groupe RTX) avant la fin du 3 ^{ème} mois après la randomisation n'était pas permise. Les patients avec une poussée sévère ou limitée nécessitant du CYC entre la 5 ^{ème} visite (1 semaine après la dernière perfusion de RTX/RTX placebo) et la 8 ^{ème} visite (visite du 6 ^{ème} mois) pouvaient changer de groupe de traitement avec maintien de l'aveugle.
Traitements associés	Dans les 2 groupes : 1 000 mg par jour de méthylprednisolone en bolus intraveineux les jours 1 à 3, suivi par prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). La diminution progressive de la dose de prednisone devait être terminée dans un délai de six mois après la randomisation.
Critère de jugement principal	Obtention d'une rémission complète à 6 mois, définie par un score d'activité des vascularites de Birmingham pour la Granulomatose de Wegener (BVAS/WG) de 0, et l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes à 6 mois.

Parmi les critères de jugement secondaires	Taux d'événements indésirables parmi 9 EI prédéfinis exprimé en EI par patient/année à 6 mois après la randomisation. Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) du taux de patients présentant une rémission complète et l'IC 95,1% de la différence de ce taux entre les groupes RTX et CYC, 6 mois après la randomisation. Durée de la rémission complète et délai entre l'obtention de la rémission complète et l'apparition d'une poussée partielle ou sévère. Tolérance clinique
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Hypothèses : marge de non infériorité de 20%, risque alpha unilatéral de 0,025, 70% de rémission complète dans les 2 groupes, taux de sortie d'étude de 10% également distribué entre les 2 bras. Un échantillon de 100 patients par groupe permettait de démontrer la non infériorité de RTX versus CYC/AZA avec une puissance de 83%.
Analyse statistique	La borne de non infériorité retenue était de -20%. La non infériorité de RTX versus CYC/AZA était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95,1% (IC 95,1%) de la différence entre les taux de rémission complète à 6 mois était supérieure à -20%. L'analyse finale du critère principal a été menée à la date du 9 janvier 2009, soit 6 mois après la randomisation de l'ensemble des patients, sur la population en intention de traiter (ITT) correspondant à tous les patients ayant été randomisés. Afin de conforter les résultats, des analyses de sensibilité du critère principal ont été menées sur la population en intention de traiter (ITT) en appliquant la méthode du « biais maximum » pour l'imputation des données manquantes et sur la population per protocole (PP). Une analyse intermédiaire du critère principal était prévue lorsque la moitié des patients inclus avait atteint le 6 ^{ème} mois de traitement. L'objectif était d'avoir la possibilité d'arrêter l'étude en cas d'efficacité inférieure du groupe RTX par rapport au groupe contrôle. Afin de prendre en compte la multiplicité des tests liée à l'analyse intermédiaire, un ajustement du risque alpha a été réalisé à l'aide de la procédure de Lan-DeMets avec limite d'arrêt de O'Brien-Fleming : le seuil de significativité statistique de l'analyse intermédiaire a été fixé à 0,003 et celui de l'analyse principale à 0,049.

Résultats :

L'étude s'est déroulée entre décembre 2004 et janvier 2010 dans 8 centres aux Etats-Unis et 1 centre aux Pays-Bas.

Un total de 198 patients a été randomisé, dont un patient du groupe CYC/AZA qui a retiré son consentement après la randomisation. La population ITT était de 197 patients avec 99 patients dans le groupe RTX et 98 patients dans le groupe CYC/AZA.

La population PP était de 188 patients (4 patients exclus du groupe RTX et 5 patients du groupe CYC/AZA).

A la date du 9 janvier 2009 (soit 6 mois après la randomisation de l'ensemble des patients) :

- 82 patients (82,8%) du groupe RTX et 79 (81%) du groupe CYC/AZA étaient encore sous traitement, et recevaient le traitement attribué lors de la randomisation (pas de cross over),
- 5 patients du groupe RTX et 7 du groupe CYC/AZA avaient changé de groupe de traitement (cross-over),
- 6 patients du groupe RTX et 5 du groupe CYC/AZA étaient traités selon un traitement choisi par l'investigateur.

A la fin de l'étude, 61 patients (61,6%) du groupe RTX et 63 (64,3%) du groupe CYC/AZA étaient encore sous traitement et recevaient le traitement attribué lors de la randomisation.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients inclus étaient similaires entre les 2 groupes de traitement. L'âge médian était de 52 ans [15,92], avec 8,7% de patients âgés de moins de 30 ans, 11,2% entre 31 et 40 ans, 23,4% entre 41 et 50 ans, 25,4% entre 51 et 60 ans, 31,5% de plus de 60 ans. Un total de 99 patients (50,3%) était de sexe masculin et 98 (49,7%) de sexe féminin. En majorité les patients (n=147, 74,6%) avaient une GPA et 24,4% (n=48) avaient une PAM.

Tous les patients avaient des ANCA par test Elisa, excepté un patient du groupe RTX.

Environ 2/3 des patients de chaque groupe avaient des ANCA-PR3 et 1/3 des ANCA-MPO. A l'inclusion et lors de l'évaluation du BVAS/WG initial, les patients avaient des formes actives (BVAS/WG>8) et sévères de GPA et PAM avec notamment des atteintes rénales, pulmonaires et ORL. Pour près de la moitié des patients inclus (n=96, 48,8%), il s'agissait d'une poussée initiale de la maladie.

Résultat sur le critère principal

Les résultats à la date du 9 janvier 2009, soit 6 mois après la randomisation de l'ensemble des patients figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : résultats sur le critère principal (population ITT)

	RTX N=99 N (%)	CYC N=98 N (%)	Différence de taux de rémission complète	IC 95,1% de la différence
N	98	95		
Rémission complète	63 (64,3)	52 (54,7)	9,5%	[-4,30%; 23,40%]
IC 95,1%	54,76 ; 73,81	44,68 ; 64,79		

Les analyses sont faites sur les patients avec des résultats en termes de rémission complète au 6^{ème} mois d'analyse.

La borne inférieure de l'IC 95,1% étant supérieure à la borne de non infériorité prédéfinie de -20%, la non infériorité de RTX (375mg/m²/semaine en perfusion IV durant 4 semaines) par rapport à CYC (2mg/kg/jour par voie orale durant 3 à 6 mois), tous deux associés aux glucocorticoïdes, a été démontrée sur la population en ITT.

Les analyses de sensibilité ont mis en évidence une différence entre les 2 groupes de traitement sur la population PP de 9,9%, IC 95,1% [-4,1%; 23,9%] et celle sur la population en ITT avec application de la méthode du biais maximum pour l'imputation des données manquantes de 10,6%, IC 95,1% [-3,2%; 24,3%], confirmant la non infériorité.

Des analyses en sous-groupes dans la population des patients en rechute de GPA et de PAM ont été faites à titre exploratoire. Dans cette sous-population de patients, le taux de rémission complète à 6 mois a été de 66,7% (n=34/51) dans le bras RTX et de 42,0% (n=21/50) dans le bras CYC/AZA lorsque l'on applique la méthode du biais maximum pour l'imputation des données manquantes (différence de 24,7% (IC 95,1% [5,8%; 43,6%]) en faveur de RTX (p=0,013).

Résultats sur les critères secondaires

Evaluation de la supériorité de RTX : La proportion de patients en rémission complète à 6 mois a été de 64,3% (n=63/99) dans le groupe RTX et de 54,7% (n=52/98) dans le groupe contrôle (différence non statistiquement significative et borne inférieure de l'IC 95,1% non supérieure à 0%).

Durée de la rémission complète : Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement en termes de taux de rechute après obtention de la rémission.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données de l'étude RAVE

La population pour l'analyse de la tolérance (correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude) comprenait 99 patients dans le groupe RTX et 98 patients dans le groupe CYC/AZA.

Tous les événements indésirables ont été collectés et l'analyse a notamment porté sur 9 catégories d'événements indésirables prédéfinis avant le début de l'étude, à savoir : décès (toutes causes confondues), leucopénies ou thrombopénies de grade \geq 2, infections de grade \geq 3, cystites hémorragiques de grade \geq 2 (confirmés par cystoscopie), pathologies malignes, événements thromboemboliques veineux (incluant thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires), hospitalisations liées à la maladie ou à une complication du traitement d'étude, réactions liées à la perfusion (incluant les syndromes de relargage des cytokines dans les 24 heures suivant la perfusion), accidents vasculaires cérébraux.

Les taux d'EI prédéfinis à 6 mois ont été comparés par une régression de Poisson.

Tous les patients ont été suivis jusqu'à la date de clôture générale de l'étude.

Le temps moyen de suivi a été de 1,4 an (16,8 mois) dans les 2 groupes de traitement.

✓ Tolérance à 6 mois

Arrêt de traitement pour intolérance :

La proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison d'un EI a été plus faible dans le groupe RTX avec 8 patients (8,1%) que dans le groupe CYC/AZA avec 13 (13,3%) patients.

Les EI conduisant le plus fréquemment à un arrêt de traitement dans le groupe RTX ont été les insuffisances rénales aiguës (n=2 ; 2,0%). Dans le groupe CYC/AZA, il s'agissait principalement de leucopénies (n=3 ; 3,1%), de réactions d'hypersensibilité (n=2 ; 2,0%) et d'insuffisances rénales y compris aiguës (n=2 ; 2,0%).

EI tous grades confondus :

Il a été notifié 1 975 EI chez 191 patients (97,0%), dont 997 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.

L'incidence des EI et des EI sévères au cours des 6 premiers mois a été comparable entre les 2 groupes.

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

EI les plus fréquents (≥10%) :

Les EI les plus fréquents (≥10%) ont été similaires entre les 2 groupes de traitement à l'exception des leucopénies (10,1% pour RTX versus 26,5% pour CYC/AZA), des diarrhées (17,2% versus 12,2%), des rashes (10,1% versus 17,3%), des diminutions des globules blancs (4,0% versus 19,4%), et des œdèmes périphériques (16,2% versus 6,1%).

EI graves :

Un total de 33 patients (33,3%) du groupe RTX et 33 patients (33,7%) du groupe CYC/AZA ont présenté au moins un EIG.

Le taux d'EIG par patient-année a été numériquement plus faible dans le groupe RTX (0,97) ([IC 95,1% 0,72-1,26]) que dans le groupe CYC/AZA (1,15) ([IC 95,1% 0,88-1,50]).

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 du système gastro-intestinal ont été rapportés chez 4 patients (4%) du groupe RTX versus aucun patient du groupe CYC/AZA. Il s'agissait de diarrhées (2,0%), d'une colite ischémique (1,0%), et d'une hémorragie gastrointestinale (1,0%).

La proportion de patients avec 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.

EI prédéfinis :

Une proportion plus faible de patients du groupe RTX (n=22 ; 22,2%) a présenté des EI prédéfinis par rapport au groupe CYC/AZA (n=34, 34,7%). Le taux d'EI prédéfinis par patient/année a été similaire entre le groupe RTX et le groupe CYC/AZA (0,78 et 0,96, p=0,250).

Le nombre de patients atteints de leucopénies de grade ≥2 a été plus faible dans le groupe RTX que dans le groupe CYC/AZA (5 versus 17 patients soit 5,1% versus 17,3%). Le nombre de patients présentant des infections de grade ≥3 a été identique dans les deux groupes de traitement (10 patients dans chaque groupe).

Le nombre d'hospitalisations liées à la maladie ou aux complications des traitements a été plus élevé dans le groupe RTX que dans le groupe CYC/AZA (10 patients (10,1%) versus 4 patients (4,1%).

Les motifs d'hospitalisation des patients du groupe RTX étaient une leucopénie (n=3), une pneumonie (n=1), une hémorragie pulmonaire (n=1), une insuffisance rénale (n=1), une embolie pulmonaire (n=1), une ostéomyélite (n=1), une bronchite (n=1) et une hypersensibilité évaluée par l'investigateur comme étant probablement en rapport avec le traitement (n=1).

Ceux du groupe CYC/AZA étaient pneumonies (n=2), syndromes de détresse respiratoire aiguë (n=2), et infections des voies respiratoires supérieures (n=2).

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.

✓ Tolérance à 18 mois

La fréquence et la nature des EI à 18 mois ont été cohérentes avec celles observées à 6 mois.

9.2.2 Données issues des PSUR

Sur la période allant du 18 mai 2011 au 17 novembre 2013, 16 182 cas d'effets indésirables médicalement confirmés avec le rituximab (toutes indications confondues) ont été rapportés dans le monde, dont 10 280 cas graves incluant 1 987 cas d'évolution fatale, soit un total de 37 070 effets indésirables dont 13 589 effets indésirables graves.

L'estimation du nombre de patients exposés au rituximab toutes indications confondues sur les périodes de chacun des PSUR/PBRER est de 216 094 patients sur 6 mois (18 mai 2011 au 17 nov. 2011), 447 693 patients sur 1 an (18 nov. 2011 au 17 nov. 2012), 482 057 patients sur 1 an (18 nov. 2012 au 17 nov. 2013).

Les systèmes-organes les plus fréquemment concernés par des **effets indésirables** sur la période étaient :

- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 18,2% des EI,
- « Infections et infections invasives » avec 12,6% des EI,
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 8,2% des EI,
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec 6,9% des EI,
- « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec 6,8% des EI,
- « Affections gastro-intestinales » avec 6,5% des EI,
- « Investigations » avec 6,0% des EI.

Les systèmes-organes les plus fréquemment concernés par les **effets indésirables graves (EIG)** sur la période étaient :

- « Infections et infections invasives » représentant 20,4% des EIG,
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 14,7% des EIG,
- « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec 9,0% des EIG,
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec 8,9% des EIG.

Sur la période, 1 987 cas d'évolution fatale et 192 cas médicalement confirmés de grossesse exposée ont été rapportés dans le monde. Leur analyse n'a pas révélé de nouveaux signaux nécessitant une mise à jour des mentions légales.

En France, sur la période, il y a eu 1 460 cas d'effets indésirables médicalement confirmés avec le rituximab (toutes indications confondues), dont 1 289 cas graves incluant 171 cas d'évolution fatale, ce qui représente un total de 2 418 effets indésirables dont 1 635 effets indésirables graves. Les effets indésirables rapportés en France étaient cohérents avec ceux rapportés dans le reste du monde, en termes de systèmes-organes les plus fréquemment concernés par des effets indésirables y compris les graves.

Les données françaises et internationales sont cohérentes avec le profil de tolérance décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

9.2.3 Données issues du RCP

Expérience acquise dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique :

Selon le RCP, les effets indésirables survenus à 6 mois chez ≥ 10 % des patients traités par MABTHERA, et à une fréquence plus importante que pour le comparateur, dans l'étude clinique pivot sont : diarrhée (18%), œdèmes périphériques (16%), spasmes musculaires (18%), arthralgies (15%), insomnie (14%), toux (12%), hypertension (12%), dyspnée (11%), épistaxis (11%), douleurs dorsales (10%), vertiges (10%), tremblements (10%).

9.2.4 Plan de gestion des risques¹⁸

Des risques identifiés et des risques potentiels importants ont été mis en évidence selon les indications¹⁹ du médicament :

Risques identifiés importants : Réactions liées à la perfusion (a), infections (a), réponse altérée à une immunisation (a), leucoencéphalopathie multifocale progressive (a), neutropénie (y compris neutropénie prolongée) (a), réactivation d'hépatite B (a), hypogammaglobulinémie (b), syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique (a),

Risques potentiels importants : hépatite virale B de novo (b), infections opportunistes (a), affections malignes (c), impact sur les maladies cardiovasculaires (b), perforation gastro-intestinale (b), déplétion prolongée en lymphocytes B (a), usage hors AMM dans des maladies auto-immunes (b), usage hors AMM en pédiatrie (a), récurrences (c)

Informations manquantes importantes : usage pendant la grossesse et l'allaitement (a), immunogénicité et maladies auto-immunes (b), utilisation à long terme chez les patients avec GPA/PAM (c).

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

- l'analyse des données d'études cliniques de long terme ;
- des registres : BSRBR en Grande-Bretagne, ARTIS en Suède, RABBIT en Allemagne ;
- l'envoi d'un questionnaire spécifique aux professionnels de santé pour documenter au mieux et de façon standardisée les cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive dans toutes les indications du rituximab, les cas de réactivation d'hépatite B dans l'indication des maladies auto-immunes uniquement;
- des études ad hoc sur certains risques identifiés ou potentiels dans certaines indications notamment chez les patients traités pour GPA/PAM.

09.3 Résumé & discussion

Une étude de phase II/III (étude RAVE) a concerné 197 patients atteints en majorité de granulomatose avec polyangéite (GPA) (n=147, 74,6%) et pour 24,4 % (n=48) de polyangéite microscopique (PAM), sévères. Tous, excepté un patient du groupe rituximab, avaient des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) par test Elisa. A l'inclusion et lors de l'évaluation du score BVAS/WG²⁰ initial, les patients avaient des formes actives (BVAS/WG>8) et sévères de GPA et PAM avec notamment des atteintes rénales, pulmonaires et ORL. Pour près de la moitié des patients inclus (n=96, 48,8%), il s'agissait d'une poussée initiale de la maladie.

L'âge médian des patients était de 52 ans [15,92], avec 8,7% de patients âgés de moins de 30 ans, 11,2% entre 31 et 40 ans, 23,4% entre 41 et 50 ans, 25,4% entre 51 et 60 ans, 31,5% de plus de 60 ans. Le ratio homme/femme était équilibré (50,3% d'hommes et 49,7% de femmes).

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

Le cyclophosphamide, comparateur de l'étude, a été administré exclusivement par voie orale en conformité avec les recommandations européennes (EULAR)⁶ qui laissent le choix de la voie d'administration au prescripteur. Les recommandations françaises du GFEV et de la HAS⁵ préconisent de préférer l'emploi de la voie IV et de réserver l'emploi de la voie orale, plus toxique,

¹⁸ Version 9.3 du 24 juin 2013

¹⁹ (a) Toutes les indications (b) PR et GPA (Granulomatose avec Polyangéite microscopique) et PAM (Polyangéite Microscopique) (c) GPA/PAM

²⁰ Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis

aux situations d'échec de la voie IV²¹.

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.

09.4 Programme d'études

Les études MAINRITSAN (publiée)²², MAINRITSAN 2 et RITAZAREM (en cours) visent notamment à établir l'indication, le mode optimal d'administration et la durée du traitement du rituximab en traitement d'entretien des vascularites.

²¹ Les recommandations actuellement en vigueur placent l'emploi du CYC par voie orale en 3^{ème} intention (cf paragraphe 010 Place dans la stratégie thérapeutique).

²² Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014 ;371:1771-80.

Dans le traitement d'induction de la rémission de la GPA et de la PAM systémiques :

Sur la base des résultats de l'étude RAVE de non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral pour induire la rémission de certaines formes de GPA et de PAM, le GFEV⁹ a formulé des recommandations pour la prescription du rituximab.

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

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

En traitement d'induction de 2^{ème} intention d'une GPA ou d'une PAM, le rituximab est désormais recommandé à la place du cyclophosphamide par voie orale dans les situations en rechute, d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide IV prescrit selon les recommandations du PNDS⁵ ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable à ce dernier (cystite hémorragique par exemple). Ainsi, la forme orale de cyclophosphamide ne doit désormais être prescrite qu'en 3^{ème} ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab.

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

Recommandations concernant les traitements associés au rituximab :

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

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

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

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives sont des maladies rares, graves et invalidantes.
- ▶ Cette spécialité est un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative : cyclophosphamide (ENDOXAN).
- ▶ MABTHERA est un traitement de première et de deuxième ligne pour induire la rémission des patients atteints de GPA et PAM sévères et actives en poussée initiale ou en rechute.

▶ Intérêt de santé publique :

Les GPA et PAM actives et sévères entrent dans le champ des maladies rares (avec une prévalence des GPA en France en 2014 estimée à 30-45/1 000 000 habitants par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) et une prévalence des PAM en France en 2000 estimée à 25,1/1 000 000 habitants), dont le pronostic est grave car pouvant mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement. Par rapport à la population générale, il existe une surmortalité dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic de vascularite. Du fait du faible nombre de personnes touchées, le poids de ces maladies sur la santé publique est faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares représente un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014.

Au vu des données disponibles, l'impact du rituximab (MABTHERA) sur la morbidité est faible. Son impact sur la mortalité n'est pas démontré. MABTHERA n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients traités et il n'est pas attendu d'impact de MABTHERA sur l'organisation des soins. La transposabilité des résultats de l'étude n'est pas assurée en raison du choix d'administration du CYC exclusivement par voie orale chez des patients qui n'étaient pas en échec de la voie IV.

Aussi, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité MABTHERA dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MABTHERA est important en association aux glucocorticoïdes, pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

011.3 Population cible

La prévalence des GPA en France, en 2014 est estimée à 30-45/1 000 000 habitants par le Groupe Français d'Etude des Vascularites⁴. La population française des plus de 20 ans a été estimée à 49,6 millions de personnes en 2014 par l'INSEE.

Le taux de rechutes chez les patients atteints de GPA est évalué à 50% à 5 ans⁴, il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 10% par an. L'incidence annuelle varie de 5 à 15/1 000 000 habitants²³.

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

La prévalence des PAM en France en 2000 a été estimée à 25,1/1 000 000 habitants¹⁵.

Le taux de rechutes chez les patients atteints de PAM est évalué à 30% à 5 ans^{4,5}, il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 6% par an. L'incidence annuelle est d'environ 10/1 000 000²³.

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

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

Estimation

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

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²³ Site en ligne orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>, consulté en décembre 2014.