

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

rituximab

MABTHERA 100 mg et
500 mg,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Pemphigus vulgaris
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement du pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère de l'adulte.

Place dans la stratégie thérapeutique	Les nouvelles données confirment la place de MABTHERA (rituximab), en association à une corticothérapie générale brève, en traitement de 1 ^{re} intention du PV modéré à sévère de l'adulte.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– des résultats précédemment fournis de l'étude de phase III (ML22196), qui ont démontré la supériorité de l'association rituximab + prednisone à faible dose en cure brève (3-6 mois) par rapport à la prednisone seule à dose standard en cure prolongée (12-18 mois), en termes de rémission complète après 24 mois, chez des adultes ayant un pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère (89,5 % vs 27,8 %, $p < 0,0001$), malgré les faiblesses méthodologiques de l'étude (étude ouverte, sans

contrôle du risque alpha, analyse sur un sous-groupe de patients) ;

- des résultats d'une nouvelle étude de phase III (PEMPHIX), de bonne qualité méthodologique, comparative versus mycophénolate mofétil (MMF), en association à une corticothérapie brève dans chaque groupe, chez des adultes ayant un PV modéré à sévère actif nécessitant une corticothérapie orale, qui ont démontré :
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement sur le pourcentage de patients obtenant une réponse complète (avec arrêt de la corticothérapie) maintenue au moins 16 semaines avec une quantité d'effet importante : 40,3 % vs 9,5 % respectivement ($p < 0,0001$),
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement, avec également une quantité d'effet importante, sur les critères de jugement hiérarchisés suivants :
 - épargne cortisonique,
 - nombre de rechutes au cours du traitement,
 - délai jusqu'à la 1^{re} rechute,
 - délai d'obtention de la rémission complète durable,
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF sur la variation du score de qualité de vie DLQI, bien que la différence observée ne soit pas cliniquement pertinente (-2,87 points) ;
- du profil de tolérance inchangé, marqué principalement par des réactions liées à la perfusion et des infections ;

la Commission considère que MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte qui comporte la corticothérapie prolongée et la corticothérapie brève associée à un immunosuppresseur (mycophénolate mofétil, méthotrexate ou azathioprine).

Population cible

La population cible est estimée à 570 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Synthèse des données d'efficacité	10
3.1.1 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/12/2019)	10
3.1.2 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
Etude PEMPHIX (WA29330)	12
3.2 Profil de tolérance	16
3.3 Données d'utilisation	19
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexe	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Réévaluation
Cadre	Il s'agit de la réévaluation de MABTHERA (rituximab) dans l'indication du pemphigus vulgaris sur la base des résultats de l'étude post-AMM PEMPHIX/WA29330 d'efficacité et de tolérance à long terme, versus mycophénolate mofétil (MMF), dont la Commission de la Transparence avait souhaité être destinataire lors de la précédente évaluation de MABTHERA (rituximab) dans cette indication (avis du 11/12/2019).
DCI (code ATC) Présentations concernées*	rituximab (L01XC02) MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion – 2 flacons en verre (CIP : 34009 560 600 3 0) MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 560 602 6 9)
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « MABTHERA est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/06/1998 Date de l'extension d'indication au pemphigus vulgaris : 11/03/2019 PGR Engagements dans le cadre de l'AMM : étude d'efficacité post-autorisation (PAES) ayant pour objectifs l'évaluation de l'efficacité et de tolérance à long terme.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière. Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie ou en dermatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (première administration en milieu hospitalier)
Posologie dans l'indication évaluée	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

	<p>Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique ainsi qu'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de MabThera, afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion.</p> <p>La prophylaxie de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> est recommandée chez les patients atteints de PV pendant et après le traitement par MabThera.</p> <p>Les patients traités par MabThera doivent recevoir la carte de surveillance du patient à chaque perfusion.</p> <p>Traitement d'induction</p> <p>La posologie recommandée de MabThera pour le traitement du PV est de 1000 mg administrés en perfusion IV, suivie deux semaines plus tard d'une deuxième perfusion IV de 1000 mg en association avec des glucocorticoïdes dont la dose sera progressivement réduite.</p> <p>Traitement d'entretien</p> <p>Une perfusion IV d'entretien de 500 mg doit être administrée aux 12^e et 18^e mois, puis tous les 6 mois si besoin, en fonction de l'évaluation clinique.</p> <p>Traitement de la rechute</p> <p>En cas de rechute, les patients peuvent recevoir une perfusion IV de 1000 mg. Le médecin doit également envisager de reprendre ou d'augmenter la dose de glucocorticoïdes du patient en fonction de l'évaluation clinique.</p> <p>Les prochaines perfusions ne peuvent être administrées qu'au plus tôt 16 semaines après la dernière perfusion.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Le rituximab est une immunoglobuline glycosylée se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B, induisant leur apoptose.
Information au niveau international*	<p>MABTHERA (rituximab) est pris en charge au Royaume-Uni et en Allemagne dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Cette spécialité dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans une indication superposable : « Rituxan IV is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe Pemphigus Vulgaris (PV) ».</p>
Autres indications de l'AMM	<p>MABTHERA (rituximab) est également indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les lymphomes non-hodgkiniens (LNH), – la leucémie lymphoïde chronique (LLC), – la polyarthrite rhumatoïde (PR) – la granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM). <p>Cf RCP pour le libellé complet des indications de l'AMM.</p>

Rappel des évaluations précédentes

Dans son avis du 19/12/2019, la Commission avait octroyé un **SMR important** et une **ASMR IV dans la prise en charge** du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte compte tenu :

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

Par ailleurs, la Commission avait considéré que **MABTHERA (rituximab) n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique** compte tenu :

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

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen : 5 avril 2023.
 - Date d'adoption : 19 avril 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non
- Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le pemphigus est une maladie auto-immune touchant la peau et les muqueuses. Cette maladie bulleuse se caractérise par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre

des protéines constitutives du desmosome, la desmogléine 1 (pemphigus superficiel ou foliacé) et/ou la desmogléine 3 (pemphigus vulgaire ou vulgaris ou profond). La fixation de ces auto-anticorps est responsable de la perte d'adhésion entre les kératinocytes et de la formation de bulles intra-épidermiques¹. C'est une maladie chronique potentiellement grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le pemphigus vulgaire (ou pemphigus vulgaris) est la forme la plus fréquente de pemphigus, il représente plus de 70 % des cas. Le début peut être insidieux avec une atteinte muqueuse composée d'érosions traînantes et douloureuses. Dans 50 % à 70 % des cas, il s'agit d'une atteinte de la muqueuse buccale (face interne des joues, trigone rétromolaire, palais et collets dentaires).

En raison du caractère douloureux des lésions, il existe souvent une odynophagie ou une dysphagie pouvant être à l'origine d'une dénutrition. L'atteinte laryngée et pharyngée est également non rare, responsable d'une dysphonie, d'une odynophagie et d'une dysphagie. Une atteinte génitale et rectale peut également exister. L'atteinte oculaire, cornéenne ou conjonctivale, est rare¹.

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

Les bulles peuvent s'accompagner de douleurs intenses, de brûlures et de picotements. Si elle est étendue, la formation de bulles peut mener à une perte de liquide potentiellement mortelle, à une infection bactérienne ou virale et à une défiguration^{2,3}.

Les pemphigus modérés à sévères sont définis par :

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

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

Le groupe des pemphigus sévères est défini par un score PDAI > 45 et un score ABSIS > 53.

Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence variable selon les auteurs et les pays, allant de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an. Elle touche préférentiellement les sujets

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins – Pemphigus. HAS 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf

² Ippf (International Pemphigus&Pemphigoid Foundation). <http://fr.pemphigus.org/research/clinically-speaking/pemphigus/>

³ al HM et. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Der... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338479>

d'âge moyen (50-60 ans) sans prépondérance de sexe (sexe ratio 1/1)², et avec une prévalence de 2,4 pour 10 000 habitants dans l'UE4.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de la formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et la réduction du traitement. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, la prévention des rechutes, la limitation de la dose cumulée de corticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, la limitation des effets indésirables et le maintien de la qualité de vie^{1,5}.

Selon le PNDS 2018¹, le rituximab est le traitement de première intention du pemphigus modéré à sévère, en association à une corticothérapie générale brève.

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

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

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

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

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de MABTHERA (rituximab) ayant une AMM dans le traitement du pemphigus vulgaris modéré à sévère sont en premier lieu les médicaments biosimilaires de MABTHERA (rituximab) : RIXATHON (laboratoire Sandoz), TRUXIMA (laboratoire Celltrion Healthcare) et RUXIENCE (Laboratoire Pfizer).

La corticothérapie systémique utilisée en monothérapie ou en associations avec les immunosuppresseurs conventionnels (azathioprine, mycophénolate mofétil et méthotrexate) sont une alternative au rituximab :

- Spécialités de corticoïdes (voir Tableau 1) ;
- Spécialités de mycophénolate mofétil : CELLCEPT (laboratoire Roche) et ses génériques ;

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

⁵ Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. juin 2008;58:1043-6.

- Spécialités d'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC Pharma) et ses génériques : AMM dans les formes sévères de PV, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou chez lesquels la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes ;
- Spécialités de méthotrexate :
 - Voie orale : IMETH (Nordic Pharma)
METHOTREXATE BELLON (Sanofi-Aventis France)
NOVATREX (Pfizer Holding France) et génériques
 - Voie injectable : IMETH (Nordic Pharma)
LEDERTREXATE (Neuraxpharm France) et génériques
METHOTREXATE BIODIM (Neuraxpharm)
NORDIMET (Nordic Pharma)
PREXATE (Alfasigma France)

Tableau 1 : Liste des traitements corticoïdes ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

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

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le rituximab est actuellement considéré comme le traitement de 1^{re} intention du pemphigus vulgaire. La corticothérapie prolongée représente une alternative au

rituximab en cas de contre-indication au rituximab ou d'impossibilité de réaliser ce traitement. Toutefois, les complications liées à la corticothérapie et la cortico dépendance limitent l'utilisation prolongée des corticoïdes et peuvent nécessiter d'associer les corticoïdes à des immunosuppresseurs qui ne disposent pas d'AMM dans le PV, excepté l'azathioprine.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, et il persiste un besoin de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés, notamment en cas de contre-indication au rituximab.

3. Synthèse des données

L'examen initial de MABTHERA (rituximab) dans le PV avait principalement reposé sur une étude de phase III (ML22196) randomisée ouverte ayant comparé le rituximab en association avec une faible dose de prednisone à court terme (3 à 6 mois selon la sévérité) à la prednisone seule à dose standard à long terme (12 à 18 mois) chez des patients ayant un pemphigus vulgaris ou foliacé modéré à sévère nouvellement diagnostiqué

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 19/12/2019 sont rappelés ci-après.

A l'issue de cet examen, la Commission avait souhaité être destinataire des résultats de l'étude qui devait être réalisée dans le cadre des engagements post-AMM et avait comme objectif d'approfondir l'évaluation de l'efficacité du rituximab dans le sous-groupe de patients ayant un pemphigus vulgaris, et d'apporter des données d'efficacité et de tolérance à long terme.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude PEMPHIX (WA29330) de phase III, comparative versus MMF, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant pour objectif principal de démontrer la supériorité du rituximab par rapport au MMF en termes d'efficacité objectivée par l'atteinte et le maintien de la rémission complète pendant au moins 16 semaines au cours des 52 semaines de traitement semaine 52. L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer la tolérance au-delà de la semaine 52 pour une partie des patients ayant terminé la 1^{re} phase de l'étude.

3.1 Synthèse des données d'efficacité

3.1.1 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/12/2019)

Effacité

L'efficacité du rituximab dans l'extension d'indication au pemphigus vulgaris repose sur une étude des phase III (ML22196), randomisée, ouverte, multicentrique, d'une durée de 24 mois, ayant comparé le rituximab en association à une faible dose de prednisone sur une courte période (3 à 6 mois), à la prednisone à dose standard sur une longue période (12 à 18 mois), chez 90 patients ayant un PV (n = 74) ou un pemphigus foliacé (n = 16) modéré à sévère.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tolérance

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

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

Discussion

Cette étude a mis en évidence la supériorité de l'association rituximab + prednisone par rapport à la prednisone seule chez des patients ayant un PV modéré à sévère en termes de

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

3.1.2 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Etude PEMPHIX (WA29330)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus mycophénolate mofétil (MMF), randomisée, en double aveugle, double-placebo, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du rituximab (RTX) par rapport au MMF en termes de rémission complète durable à la semaine 52 chez des adultes (18-75 ans) atteints de PV modéré à sévère actif (score PDAI \geq 15), nécessitant 60-120 mg/jour de prednisone per os ou équivalent (1-1,5 mg/kg/jour).

A l'issue de la période de traitement de 52 semaines, les patients ont pu, soit arrêter le traitement, soit être suivis pendant 48 semaines dans le cadre d'une évaluation de la tolérance à long terme du rituximab.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) dans l'un des groupes suivants :

- **TRX (+ placebo du MMF)** : dose de 1000 mg administrée par perfusion IV au jour 1 et au jour 15, avec administration répétée de rituximab au jour 168 et jour 182.
- **MMF (+ placebo du rituximab)** : dose de 500 mg administré par voie orale deux fois par jour (toutes les 12 heures Q12H en commençant par une dose totale de 1 g / jour le jour 1). La dose de MMF a été titrée pour atteindre un objectif de 2 g / jour en doses fractionnées (1 g Q12H) à la semaine 2. Le traitement par MMF s'est poursuivi jusqu'à la semaine 52.

Tous les patients étaient prémédiqués avec du paracétamol / acétaminophène (1 g PO) et un antihistaminique (chlorhydrate de diphenhydramine 50 mg PO, ou équivalent IV, ou dose équivalente d'un agent similaire) 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de rituximab ou du placebo de rituximab.

Afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions liées à la perfusion, tous les patients du groupe RTX ont reçu 100 mg de méthylprednisolone avant la perfusion. La

méthylprednisolone était administrée par perfusion IV lente, et son administration a été terminée au moins 30 minutes avant la perfusion de rituximab.

Les patients ont également reçu un traitement de fond par corticoïdes avec réduction progressive des doses en fonction de l'activité de la maladie. La dose de corticostéroïdes oraux pouvait être augmentée au cours de l'étude au besoin comme intervention principale pour le contrôle de l'activité de la maladie. Voir les détails en annexe 1.

Population de l'étude

Un total de 135 patients a été randomisé (ITT) avec 67 patients dans le groupe rituximab et 68 patients dans le groupe MMF.

Dans chaque groupe, 5 patients évalués par télémedecine (patients TM), sur un seul site américain en Californie, ont été exclus de l'analyse (= population ITT modifiée).

Onze patients ont arrêté prématurément l'étude à ou avant la semaine 52. Un patient (1,5 %) était dans le groupe RTX et 10 patients (14,7 %) étaient dans le groupe MMF.

Soixante-douze déviations majeures au protocole ont été signalées chez 51 patients de la population ITT (38 % de tous les patients inclus). Les déviations majeures portant sur les critères d'inclusion et de non-inclusions ont été plus nombreuses dans le groupe RTX (5 vs 2 et 4 vs 2 respectivement).

Les patients, âgés en moyenne de 48,5 ans, étaient majoritairement des femmes (52,8 %)

Il y avait plus de patients nouvellement diagnostiqués dans le groupe rituximab que dans le groupe MMF (77,4 % vs 69,8 %) et plus de patients atteints d'une maladie plus établie (PV diagnostiqué \geq 6 mois et patients ayant reçu des traitements antérieurs pour PV) dans le groupe MMF que dans le groupe rituximab (30,2 % contre 22,6 %).

La durée médiane de la maladie à l'inclusion était de 2,1 mois (intervalle 0,0 à 41,0 mois) et 1,1 mois (intervalle -0,4 à 21,6 mois) dans le groupe rituximab et le groupe MMF respectivement.

La dose médiane de prednisone orale à l'inclusion était de 60,0 mg et de 60,7 mg dans les groupes rituximab et MMF respectivement. À l'inclusion, la dose médiane de prednisone était de 60 mg dans chaque groupe de traitement et le score médian d'activité PDAI⁶ était de 20,3 (intervalle 0 à 78) et similaire entre les 2 groupes.

A l'inclusion, 37 patients (29,6 %) avaient une forme bénigne de la maladie, 75 patients (60,0 %) une forme modérée et 13 patients (10,4 %) une forme sévère. Un pourcentage plus élevé de patients du groupe RTX avait une forme modérée (42 patients soit 67,7 % dans le groupe rituximab et 33 patients soit 52,4% dans le groupe MMF) et un plus petit pourcentage de patients du groupe rituximab présentait une forme sévère de PV (4 patients soit 6,5 % dans le groupe rituximab et 9 patients soit 14,3 % dans le groupe MMF).

Les patients avaient une atteinte cutanéomuqueuse dans 69,4 % des cas et uniquement muqueuse dans 17,7 % des cas.

⁶ Score PDAI (« Pemphigus Disease Area Index ») : score de sévérité du pemphigus coté de 0 à 263 points, 250 représentant l'activité de la maladie (120 points pour l'activité cutanée, 10 points pour le cuir chevelu et 120 points pour l'activité muqueuse. Activité modérée (0 – 15 points), activité importante (15 – 45 points) ; activité très importante (> 45 points).

Traitements concomitants à l'inclusion :

Tous les patients avaient des traitements concomitants, principalement des analgésiques (97,0 % dans le groupe RXT et 95,6 % dans le groupe MMF) et des antihistaminiques (97,0 % dans le groupe RTX et 97,1 % dans le groupe MMF).

Un patient du groupe RTX avait reçu précédemment du RTX versus 2 patients dans le groupe MMF. Sept patients du groupe RTX avaient reçu du MMF versus 2 patients dans le groupe MMF.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le **pourcentage de patients (hors patients suivis en télémedecine) ayant atteint et maintenu une rémission complète (RC) durable sans présenter un événement considéré comme un échec du traitement⁷, évalué à la semaine 52.**

La RC durable était définie de la façon suivante :

- guérison des lésions sans nouvelle lésion active (à savoir un score d'activité PDAI de 0) sous 0 mg/jour de prednisone ou équivalent,
- et le maintien de cette réponse pendant au moins 16 semaines consécutives, pendant la période de traitement de 52 semaines.

Les patients ayant de nouvelles lésions transitoires pendant 1 semaine ou moins et ayant guéri sans corticothérapie systémique supplémentaire n'ont pas été considérés comme ayant connu un échec thérapeutique.

À la semaine 52, le pourcentage de patients ayant obtenu une RC durable sans prednisone pendant 16 semaines consécutives ou plus était plus élevée dans le groupe RTX que dans le groupe MMF : **40,3 % et 9,5 % respectivement, soit une différence de 30,80 % (IC_{95%} = [14,70, 45,15] p < 0,0001).**

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le RTX a été supérieur au MMF sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

⁷ L'échec du traitement correspondait à l'apparition de l'un des événements suivants :

- Après avoir obtenu le contrôle de la maladie, une augmentation en deux étapes de la dose de prednisone (ou équivalent) à 20 mg/jour pendant plus de 2 semaines pour traiter l'activité accrue de la maladie pendant la réduction progressive des corticostéroïdes.
- Echec de contrôle de la maladie après avoir reçu 240 mg/jour PO de prednisone (ou équivalent) pendant 1 semaine : le contrôle de la maladie a été défini comme le moment où les nouvelles lésions cessent de se former et où les lésions établies commencent à guérir (début de la phase de consolidation) ;
- Augmentation de la dose de MMF/placebo correspondant au-delà de 2 g/jour ;
- Instauration d'un traitement de secours (ajout d'un autre médicament immunosuppresseur, doses supplémentaires de rituximab en ouvert, Ig IV, plasmaphérèse, ou autre traitement ou procédure) selon le meilleur jugement médical de l'investigateur.

Les patients ayant subi un échec thérapeutique avant d'atteindre une RC soutenue ont été classés comme non-répondeurs dans l'analyse primaire, mais ont continué à être suivis dans l'étude selon le calendrier des évaluations. Les patients qui ont atteint une RC soutenue sans avoir connu d'événement constituant un échec du traitement au préalable n'ont pas été classés comme non-répondeurs, qu'ils aient ou non répondu aux critères par la suite pendant la période de traitement restante.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés (ITTm)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 52	RTX (n = 62)	MMF (n = 63)	Diff. / OR IC ₉₅ %	p
Dose cumulée de corticoïdes oraux ^a , moyenne (mg)	3544,78	5140,02	Diff. = -1595,23 [-2837,56 ; -352,91]	0,0005
Nombre de poussées, n (%)	6 ^b (5 patients)	26 ^b (26 patients)	OR = 0,12 [0,05 ; 0,29]	< 0,0001
Pourcentage de patients n'ayant pas atteint une RC durable ^c	54,93	89,07	Diff. = 34,14 18,63, 49,65	< 0,0001
Pourcentage de patients restant sans 1 ^{re} poussée ^d	91,6	52,28	Diff. = -38,77 [-54,16 ; -23,38],	< 0,0001
Variation du score DLQI	-8,87 (0,53)	-6,00 (0,66)	-2,87 [-4,58, -1,17]	0,0012

a) Prednisone ou équivalent prednisone

b) Parmi les 5 patients du groupe RTX ayant eu une poussée, 4 patients ont eu une poussée et un patient a eu 2 poussées et parmi les 26 patients du groupe MMF ayant eu une poussée, 13 ont eu une poussée, 10 en ont eu 2 et 3 en ont eu > 2.

c) Moins de 50 % des patients ont eu une RC durable dans les deux groupes de traitement, par conséquent, la médiane du temps jusqu'à la RC n'était pas estimable dans les deux groupes. Le Hazard Ratio pour l'obtention d'une RC durable (TRX vs MMF) a été de 4,83 (IC_{95%} = [1,97 ; 11,81], p = 0,0003)

d) Moins de 50% des patients ont eu une poussée de la maladie dans les deux groupes de traitement, par conséquent, le délai médian de poussée de la maladie n'était pas estimable dans les deux groupes. Le Hazard Ratio du délai jusqu'à une première poussée de la maladie (RTX vs MM) était de 0,15 (IC_{95%} = [0,06, 0,39] ; p < 0,0001).

La courbe de survie de Kaplan-Meier pour le temps jusqu'à l'obtention d'une RC durable est présentée dans la Figure 1.

La courbe de survie de Kaplan-Meier du temps jusqu'à une 1^{re} poussée est présentée dans la Figure 2.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude PEMPHIX, dans une analyse hiérarchisée, à l'aide du questionnaire DLQI à la semaine 52 (variation par rapport à l'inclusion). Les résultats ont montré la supériorité du RTX par rapport au MMF (voir Tableau 2), toutefois, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente.

Figure 1 : courbe de survie de Kaplan-Meier pour le temps jusqu'à l'obtention d'une RC durable (ITTm)

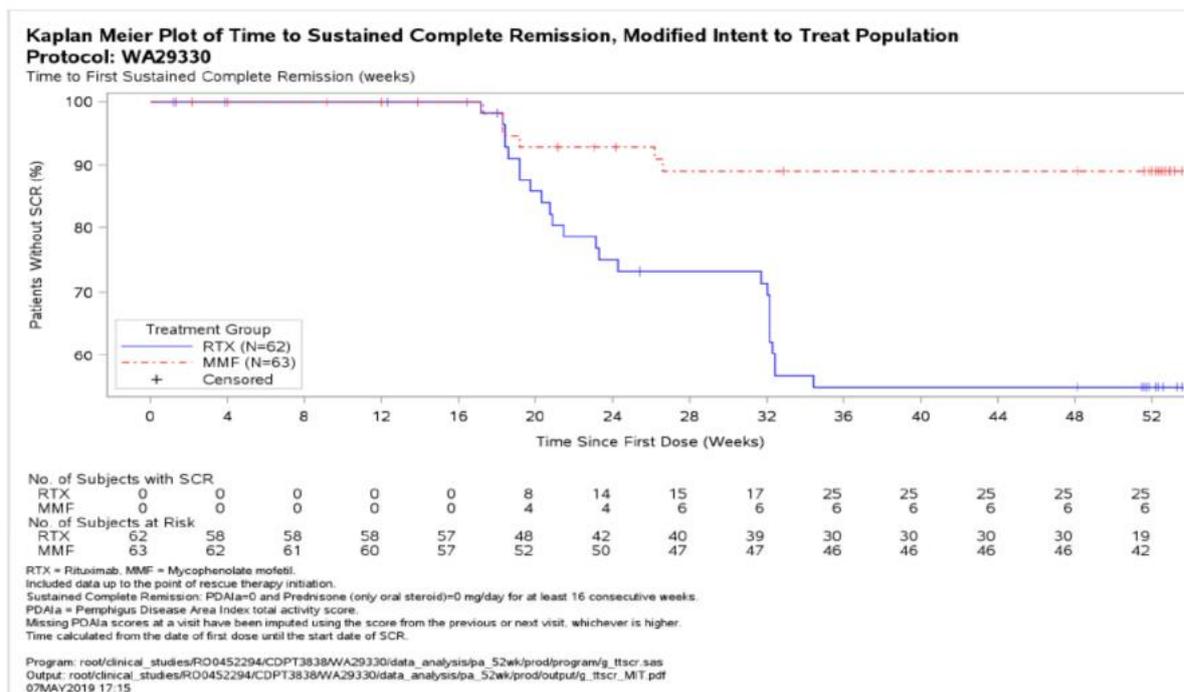
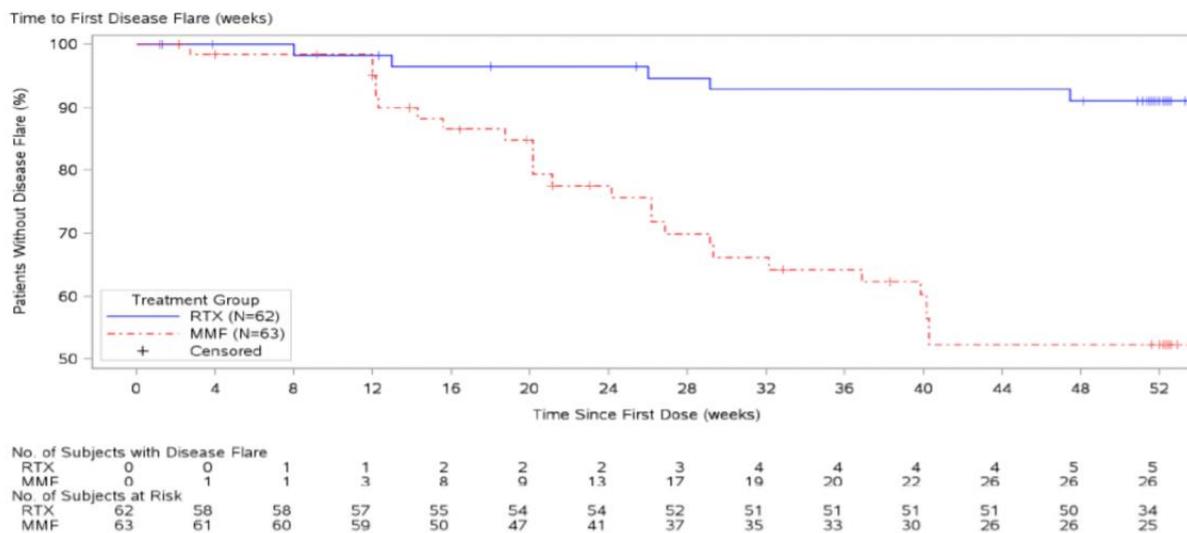


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier du temps jusqu'à une 1^{re} poussée (ITTm)



3.2 Profil de tolérance

Etude PEMPHIX

Les données de tolérance de l'étude PEMPHIX à la semaine 52 et au cours du suivi de 48 semaines sont conformes aux au profil de tolérance initialement établi.

Trente-deux (32) patients (47,8 %) dans le groupe RTX et 35 patients (51,5 %) dans le groupe MMF ont eu respectivement 87 et 77 événements indésirables (EI), considérés comme étant liés au traitement.

Dans le groupe RTX, les EI liés au traitement les plus fréquents ont été :

- des réactions au site d'injection (20,9 % vs 5,9 % dans le groupe MMF) ;
- des infections et infestations (14,9 %), principalement des infections des voies aériennes supérieures (4,5 %) et des infections à herpès Zoster (3,0 %) ;
- des affections des systèmes sanguins et lymphatiques (10,4 % vs 2,9 %), principalement une lymphopénie (9,0 %) ;
- des affections du système nerveux (7,5 %), principalement des céphalées (6,0 %) ;
- des troubles généraux (6,0 %), principalement de la fatigue (4,5 %) ;
- des affections gastro-intestinales (6,0 %), principalement une nausée (3,0 %) et des douleurs abdominales (3,0 %).

Dans le groupe MMF, les EI liés au traitement les plus fréquents étaient :

- des infections et infestations (16,2 %), principalement une rhinite (2,9 %) et une candidose buccale (2,9 %) ;
- des affections gastro-intestinales (13,2 %), principalement une diarrhée (5,9 %), une nausée (2,9 %) et une constipation (2,9 %) ;
- des troubles généraux (11,8 %), principalement un œdème périphérique (4,4 %) et une asthénie (2,9 %) ;
- des affections du système nerveux (7,4 %), principalement une hypoesthésie (2,9 %) ;
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané (7,4 % vs 0 % dans le groupe RTX), principalement une alopécie (4,4 %).

Six patients (9,0 %) dans le groupe RTX et 5 patients (7,4 %) dans le groupe MMF ont eu respectivement 7 et 6 EI graves considérés en lien avec le traitement de l'étude.

Les EIG liés au traitement dans le bras rituximab étaient :

- une réaction liée à la perfusion (3 patients, 4,5 %)
- des infections (2 patients, 3,0 % : 1 patient a présenté une pneumonie et une infection des voies respiratoires supérieures et 1 patient a présenté une bursite infectieuse)
- des douleurs abdominales (1 patient, 1,5 %).

Les EIG liés aux traitements dans le bras MMF étaient :

- des infections (2 patients, 2,9 %) : 1 patient a présenté une pneumonie et une grippe, 1 patient a eu un herpès Zoster)
- une rétention urinaire (1 patient, 1,5%)
- une bronchopneumopathie chronique obstructive (1 patient, 1,5 %)
- un ulcère cutané (1 patient, 1,5 %).

Aucune infection opportuniste et aucun décès ne sont survenus au cours de l'étude.

Données de pharmacovigilance

Les données actualisées de pharmacovigilance concernant l'indication du PV (PBRER⁸ couvrant la période du 18/11/2018 au 17/11/2021 et données de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire couvrant la période du 18/11/2018 au 17/05/2022) n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

⁸ *Periodic Benefit Risk Evaluation Report.*

Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de MABTHERA (rituximab) (version 23.0 en date du 24/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections, y compris les infections graves(a) Leucoencéphalopathie multifocale progressive(a) Réactivation d'hépatite B(a) Hypogammaglobulinémie(c)
Risques importants potentiels	Usage hors AMM de la forme sous-cutanée(b) Erreur de la voie d'administration(b)
Informations manquantes	Utilisation à long terme(d)

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

Depuis le dernier dossier soumis (version 19.2 du PGR), les risques suivants ont été retirés :

- **Risque important :**
 - Réactions liées à la perfusion
- **Risques importants potentiels :**
 - Affections malignes
 - Impact sur les maladies cardiovasculaires
 - Usage hors AMM en pédiatrie
 - Rechutes (GPA et PAM)
- **Information manquante :**
 - Usage pendant la grossesse et l'allaitement.

Les risques importants identifiés sont encadrés par des mesures additionnelles de minimisation du risque pour les infections, y compris les infections graves, ainsi que pour la leucoencéphalopathie multifocale progressive, dont des documents destinés à la fois aux professionnels de santé et aux patients, ainsi qu'aux parents ou tuteurs le cas échéant.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, le profil général de tolérance de MABTHERA (rituximab) chez les patients atteints de PV, établi à partir des études cliniques, en association aux corticoïdes à faibles doses et pendant une courte durée, a été conforme à celui observé et établi dans les indications des autres maladies auto-immunes approuvées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le rituximab chez les patients traités pour un PV ont été :

- des infections vitales, bactériennes et fongiques (infections des voies respiratoires supérieures, infection à herpes virus, herpès buccal, zona, conjonctivite, rhinopharyngite, candidose buccale, infections des voies urinaires),
- un papillome cutané,
- des affections psychiatriques (troubles dépressifs chronique, dépression majeure, irritabilité),
- des affections du système nerveux (céphalées, vertiges),
- une tachycardie,

- des douleurs abdominales hautes,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané (alopécie, prurit, urticaire)
- des affection musculosquelettiques (douleurs musculosquelettiques, arthralgies, douleurs, dorsales)
- des troubles généraux au site d'administration (fatigue, asthénie, fièvre)
- des réactions liées à la perfusion (céphalées, frissons, hypertension artérielle, hypotension/pression artérielle basse, nausées, asthénie, douleur, dyspnées, érythèmes, hypersudation, bouffées vasomotrices, rash cutanés/éruptions cutanées prurigineuses).

Voir le RCP pour plus de détails.

3.3 Données d'utilisation

Sans objet.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

MABTHERA (rituximab), administré par perfusion intraveineuse, n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Les données initiales avaient permis de démontrer la supériorité de l'association rituximab + prednisone à faible dose sur une courte période (3-6 mois) par rapport à la prednisone seule à dose standard sur une période longue (12-18 mois) chez des patients ayant un PV modéré à sévère, en termes de rémission complète après 24 mois, toutefois la portée des résultats était limitée compte tenu :

- du caractère ouvert de l'étude,
- de l'analyse principale portant sur un sous-groupe de patients alors que le calcul de l'effectif était prévu pour une analyse sur la totalité des patients de l'étude (patients avec PV et pemphigus foliacé),
- de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha liée à la multiplicité des tests,
- de l'absence de données sur l'épargne cortisonique,
- de l'absence données de qualité de vie méthodologiquement recevables,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- de l'absence de données sur les rechutes au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement.

Les nouvelles données fournies ont permis de confirmer l'efficacité du rituximab dans une étude de phase III (PEMPHIX) comparative, de bonne qualité méthodologique, comparative, randomisée, en double-aveugle, avec double-placebo, multicentrique, réalisée chez des adultes (18-75 ans) ayant un PV modéré à sévère actif nécessitant corticothérapie orale. Le comparateur de l'étude est le MMF qui est un comparateur cliniquement pertinent du rituximab. Les deux traitements ont été administrés en association à une corticothérapie orale de courte durée (24 semaines) comportant une réduction progressive des doses.

Les résultats ont montré la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement sur le pourcentage de patients obtenant une réponse complète avec une réponse maintenue au moins 16 semaines.

Cinq critères de jugement secondaires ont été analysés de façon séquentielle pour tenir compte de la multiplicité des tests, ce qui a permis de démontrer la supériorité du rituximab par rapport au MMF sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents et de répondre en grande partie aux interrogations précédentes de la Commission.

Ainsi, après 52 semaines de traitement, il a été montré par rapport au MMF :

- une consommation moindre de corticoïdes,
- un nombre plus faible de rechutes au cours du traitement,
- un pourcentage de patients sans poussée plus important (le délai jusqu'à la 1^{re} rechute n'a pu être estimé),
- un pourcentage de patients sans rémission complète durable plus faible (le délai d'obtention de la rémission complète durable n'a pu être estimé),
- une amélioration de la qualité de vie selon le score DLQI plus importante.

La quantité d'effet observée par rapport au MMF est importante sur le critère de jugement principal comme sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, excepté la variation du score DLQI pour lequel la différence observée (2,87 points) a été inférieure au seuil de pertinence clinique (4 points).

Dans cette étude, le profil de tolérance est conforme à celui précédemment établi dans cette indication. Des risques importants tels les Infections, y compris les infections graves, la leucoencéphalopathie multifocale progressive et la réactivation d'hépatite B doivent être surveillés. Une prémédication par antipyrétique, antihistaminique et corticoïde est nécessaire afin de limiter les réactions liées à la perfusion.

On ne dispose toujours pas de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 2 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de MABTHERA (rituximab) sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie, bien statistiquement significatif, n'est pas cliniquement pertinent.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les nouvelles données confirment la place de MABTHERA (rituximab), en association à une corticothérapie générale, en traitement de 1^{re} intention du PV modéré à sévère de l'adulte.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités au paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le pemphigus vulgaris est une maladie auto-immune rare, chronique, potentiellement grave et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- MABTHERA 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion, est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le rituximab, en association à la corticothérapie générale brève, est le traitement de 1^{re} intention du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait :
 - d'une taille d'effet importante, en association une corticothérapie de faible dose et de courte durée, en termes de rémission complète par rapport à la corticothérapie générale de longue durée et en termes de rémission complète durable (16 semaines) par rapport au MMF,
 - de la diminution du nombre de rechutes sous traitement comparativement au MMF,
 - de la démonstration d'une épargne cortisonique par rapport au MMF,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'amélioration du parcours de soins et/ou de vie du patient notamment en raison des contraintes d'administration (traitement par perfusion en milieu hospitalier, contrôle étroit d'un professionnel de santé expérimenté, prémédication et prophylaxie médicamenteuse),

MABTHERA (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 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de MABTHERA 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats précédemment fournis de l'étude de phase III (ML22196), qui ont démontré la supériorité de l'association rituximab + prednisone à faible dose en cure brève (3-6 mois) par rapport à la prednisone seule à dose standard en cure prolongée (12-18 mois), en termes de rémission complète après 24 mois, chez des adultes ayant un pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère (89,5 % vs 27,8 %, $p < 0,0001$), malgré les faiblesses méthodologiques de l'étude (étude ouverte, sans contrôle du risque alpha, analyse sur un sous-groupe de patients) ;
- des résultats d'une nouvelle étude de phase III (PEMPHIX), de bonne qualité méthodologique, comparative versus mycophénolate mofétil (MMF), en association à une corticothérapie brève dans chaque groupe, chez des adultes ayant un PV modéré à sévère actif nécessitant une corticothérapie orale, qui ont démontré :
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement sur le pourcentage de patients obtenant une réponse complète (avec arrêt de la corticothérapie) maintenue au moins 16 semaines avec une quantité d'effet importante : 40,3 % vs 9,5 % respectivement ($p < 0,0001$),
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF après 52 semaines de traitement, avec également une quantité d'effet importante, sur les critères de jugement hiérarchisés suivants :
 - épargne cortisonique,
 - nombre de rechutes au cours du traitement,
 - délai jusqu'à la 1^{re} rechute,
 - délai d'obtention de la rémission complète durable,
 - la supériorité du rituximab par rapport au MMF sur la variation du score de qualité de vie DLQI, bien que la différence observée ne soit pas cliniquement pertinente (- 2,87 points) ;
- du profil de tolérance inchangé, marqué principalement par des réactions liées à la perfusion et des infections ;

la Commission considère que désormais MABTHERA 100 mg et 500 mg (rituximab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge du pemphigus vulgaris modéré à sévère de l'adulte, qui comporte la corticothérapie prolongée et la corticothérapie brève associée à un immunosuppresseur (mycophénolate mofétil, méthotrexate ou azathioprine).

5.5 Population cible

La population cible précédemment estimée n'est pas modifiée, soit un maximum de 570 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux biosimilaires de MABTHERA (rituximab).

6. Annexe

Annexe 1 : Traitement de fond par corticoïdes dans l'étude PEMPHIX

Les patients éligibles à l'étude ont reçu 60 à 120 mg / jour de prednisone orale ou équivalent (1,0 à 1,5 mg / kg / jour) au début de l'étude en tant que traitement de fond. Pendant la période de sélection (jusqu'à 28 jours), la dose quotidienne de corticoïdes pouvait être diminuée, à la discrétion de l'investigateur, sur la base de l'activité de la maladie et de la tolérance afin d'atteindre une dose de 60 ou 80 mg / jour le jour 1. Par la suite, le traitement par corticoïdes devait être réduit progressivement selon les directives de traitement (voir Tableau 3), indiquant les doses recommandées basées sur la présence d'activité de la maladie, définie comme l'apparition de nouvelles lésions ou l'extension des lésions établies. La décision de réduire la dose de corticoïdes pouvait être en lien entre autres avec les préférences des médecins, la tolérance des patients et les pratiques locales. La dose de corticoïdes oraux pouvait être augmentée au cours de l'étude au besoin comme intervention principale pour le contrôle de l'activité de la maladie. La prednisone (ou l'équivalent) était d'origine locale.

L'objectif du traitement de l'étude était de maintenir le contrôle et finalement la rémission de la maladie. Les corticoïdes oraux ont été réduits à la dose de prednisone (ou équivalent) cible de 0 mg / jour à la semaine 24 (ou plus tôt, le cas échéant).

De la semaine 24 à la semaine 52, la dose de corticoïdes a été maintenue à 0 mg / jour. Cependant, les patients ayant présenté une poussée de maladie à 0 mg / jour devaient recommencer à l'étape 5 du tableau 1 (20 mg / jour). Les patients dont la maladie n'était pas contrôlée après avoir augmenté la dose de corticostéroïdes jusqu'à une dose maximale autorisée de 240 mg / jour ont été considérés comme ayant connu un échec thérapeutique et pouvaient recevoir le traitement standard, à la discrétion de l'enquêteur. L'utilisation minimale de corticostéroïdes topiques concomitants était autorisée à la discrétion de l'investigateur mais a été soigneusement suivi au cours de l'étude.

Tableau 3 : Recommandations de traitements par corticostéroïdes

Étape	Nombre de semaines	Dose quotidienne de prednisone ou équivalent	Présence d'une activité de la maladie a	
			Non	Oui
1 (début) ^b	1 semaine	80 mg	Passer à l'étape 2	Passer à l'étape A
A	1 semaine	120 mg	Passer à l'étape 2	Passer à l'étape B
B	1 semaine	240 mg	Passer à l'étape A	Interrompre le traitement progressivement ^c
2 (début) ^b	1 semaine	60 mg	Passer à l'étape suivante	Passer à l'étape 1
3	1 semaine	40 mg		Retourner à l'étape précédente
4	2 semaines	30 mg		

5	2 semaines	20 mg		Retourner 2 étapes en arrière
6	2 semaines	15 mg		
7	2 semaines	12,5 mg		
8	2 semaines	10 mg		
9	2 semaines	7,5 mg		
10	2 semaines	5 mg		
11	2 semaines	2.5 mg	Arrêt des corticoïdes	
12	Pendant la RC	0 mg		Recommencer à l'étape 5

RC = rémission complète.

Notes : Le jour 1, commencer le régime de corticostéroïdes oraux avec une dose initiale de 60 ou 80 mg/jour de prednisone (ou équivalent), conformément au calendrier. Augmenter la dose si l'activité de la maladie est présente après une semaine. Si nécessaire, augmenter à nouveau la dose (jusqu'à 240 mg/jour) si l'activité de la maladie est toujours présente après la deuxième semaine.

^a L'activité de la maladie est définie comme l'apparition de nouvelles lésions ou l'extension de lésions établies.

^b Les patients prenant 80 mg/jour le jour 1 commenceront le traitement à l'étape 1. Les patients prenant 60 mg/jour le jour 1 commenceront à l'étape 2.

^c Les patients dont la maladie n'a pas été contrôlée après avoir augmenté la dose de corticostéroïdes à 240 mg/jour ont été considérés comme étant en échec thérapeutique et ont pu recevoir un traitement standard selon le meilleur jugement médical de l'investigateur.