

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique mineur dans la stratégie d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique, sévères et actives

L'essentiel

- ▶ MABTHERA a désormais l'AMM, en association aux glucocorticoïdes, en traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.
- ▶ Il a un intérêt potentiel par rapport au cyclophosphamide administré par voie orale chez les patients en rechute.
- ▶ Il n'est pas apparu d'impact sur la fertilité des patients en âge de procréer.

Indications préexistantes

- MABTHERA a déjà l'AMM chez les patients adultes dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde.
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

Une première phase de traitement d'induction de la rémission de la maladie d'environ 3 à 6 mois repose sur l'association prednisone administrée par voie orale, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone, et de cyclophosphamide IV (habituellement 6 perfusions). Après obtention de la rémission, les rechutes (plus de la moitié des patients avec GPA et environ 30% des patients avec PAM à 5 ans) justifient un traitement d'entretien avec azathioprine ou méthotrexate durant 12 à 24 mois.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En 1ère intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide. 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.

En traitement d'induction de 2ème intention, 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 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).

Le rituximab est préféré au cyclophosphamide chez les patients en rechute ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel.

Une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique doit systématiquement être administrée avant chaque perfusion de MABTHERA, ainsi qu'une dose de 100 mg de méthylprednisolone à chaque injection. Le traitement associé peut comprendre l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse (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 la posologie maximale de 80 mg/jour) pendant et après le traitement par MABTHERA.

Données cliniques

- Une étude a inclus 197 patients (74,6% de GPA et pour 24,4% de PAM). Tous, sauf un patient du groupe rituximab, avaient des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). A l'inclusion, les patients avaient des formes actives et sévères de GPA et PAM avec des atteintes rénales, pulmonaires et ORL. Il s'agissait d'une poussée initiale de la maladie chez 48,8% des patients.
- Dans l'induction de la rémission complète de GPA et PAM sévères et actives à 6 mois, la non infériorité du rituximab (RTX) administré durant 3 semaines consécutives (4 perfusions) par rapport au cyclophosphamide (CYC) prescrit 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 (différence de 9,5%, IC 95,1% [-4,30%; 23,40%]). Le sous-groupe des patients en rechute, au moment de l'inclusion dans l'étude, suggère une efficacité plus importante du RTX par rapport au CYC par voie orale sur le taux de rémission complète à 6 mois.
- Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été 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 de numération des globules blancs (4,0% versus 19,4%) et des œdèmes périphériques (16,2% versus 6,1%).

Conditions particulières de prescription

- 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MABTHERA est important.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 04 février 2015 (CT-13904) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »