

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 avril 2017

rituximab

TRUXIMA 500 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 300 830 3 1)

Laboratoire BIOGARAN

Code ATC	L01XC02 (antinéoplasique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Truxima est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :</p> <p><u>Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Truxima 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. - Truxima en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. - Truxima 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. - Truxima 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. <p><u>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</u></p> <p>Truxima en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.</p> <p>Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont Truxima, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par Truxima en association à une chimiothérapie.</p>

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Truxima, 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/02/2017 (procédure centralisée) Médicament biosimilaire de MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion. Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC02 rituximab

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités de TRUXIMA 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion. TRUXIMA est le 1er médicament biosimilaire de MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion, examiné par la Commission de la transparence. Ces deux spécialités sont identiques du point de vue du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration et des indications thérapeutiques. Un dosage de TRUXIMA à 100 mg sera également mis à disposition (en attente du code CIP) et examiné par la Commission de la transparence.

Le rituximab est une immunoglobuline glycosylée se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B, induisant leur apoptose. TRUXIMA, comme MABTHERA a l'AMM dans le traitement du lymphome non-hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique (voir le détail des indications dans le paragraphe 03).

Dans le cadre de l'évaluation de MABTHERA par la Commission de la transparence, le service médical rendu par cette spécialité a été jugé important pour l'ensemble des indications de l'AMM. MABTHERA existe aussi aux dosages de 100 mg en solution à diluer pour perfusion et 1400 mg en solution pour injection sous-cutanée.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

Truxima 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.

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

Truxima 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.

Truxima 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)

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

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

Truxima, 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

« Truxima doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) ou de polyangéite microscopique, 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 Truxima (la dernière dose de méthylprednisolone peut être administrée le même jour que la première perfusion de Truxima). 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 Truxima.

Lymphomes non-hodgkiniens

Lymphome folliculaire non-hodgkinien

Association de traitement

La posologie de Truxima en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de lymphome folliculaire n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaires, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure et ce, jusqu'à 8 cures.

Truxima doit être administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole, si approprié.

Traitement d'entretien

- Lymphome folliculaire non précédemment traité

La posologie de Truxima recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de Truxima recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Monothérapie

- Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

La posologie de Truxima recommandée en monothérapie, dans le cadre d'un traitement d'induction chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par Truxima en monothérapie chez les patients ayant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire qui avaient répondu à un traitement antérieur par Truxima en monothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines (voir rubrique 5.1).

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B

Truxima doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après perfusion intraveineuse du glucocorticoïde du protocole "CHOP". La tolérance et l'efficacité de Truxima n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Ajustements posologiques pendant le traitement

Aucune réduction de la dose de Truxima n'est recommandée. Lorsque Truxima est associé à une chimiothérapie, la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel.

Leucémie lymphoïde chronique

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de

lymphocytes > 25 x 10⁹/l, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de Truxima, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité.

La posologie recommandée de Truxima en association à une chimiothérapie chez les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de Truxima.

Polyarthrite rhumatoïde

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

Un cycle de traitement par Truxima est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg. La posologie recommandée de Truxima est de 1 000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24^{ème} semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

Des données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

La dose recommandée de Truxima 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).

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 Truxima, de manière appropriée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Truxima chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

Dans l'ensemble des pathologies visées par TRUXIMA, il existe un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements disponibles.

En tant que biosimilaire, TRUXIMA apporte une réponse au besoin thérapeutique similaire à celle de MABTHERA.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

TRUXIMA 500 mg, solution à diluer pour perfusion étant un médicament biologique similaire, son comparateur cliniquement pertinent est le médicament biologique de référence : MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion, inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis décembre 1998 et ayant fait l'objet de plusieurs évaluations par la Commission dans le cadre de ses différentes indications thérapeutiques. Le SMR a été jugé important dans l'ensemble de ses indications et les ASMR attribuées sont rappelées dans le tableau 1 ci-après. D'autres médicaments sont également utilisés dans les indications de TRUXIMA :

➤ **Lymphome non-hodgkinien**

Agents alkylants

- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- ENDOXAN (cyclophosphamide)
- LEVACT (bendamustine)

Agents antinéoplasiques

- KIDROLASE (asparaginase)

Anticorps monoclonaux

- ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan)

Anthracyclines et substances apparentées

- PIXUVRI (pixantrone)

Méthylhydrazines

- NATULAN (procarbazine)

Associations de cytotoxiques

- Protocole CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
- Protocole CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

➤ **Leucémie lymphoïde chronique**

Agents alkylants

- CHLORAMINOPHENE (chlorambucil)
- LEVACT (bendamustine) et génériques

Agents antinéoplasiques

- ZYDELIG (idelalisib) non encore inscrit au remboursement

Antimétabolites

- FLUDARA (fludarabine)

Anticorps monoclonaux

- ARZERRA (ofatumumab)
- GAZYVARO (obinutuzumab)

Inhibiteurs des protéines kinases

- IMBRUVICA (ibrutinib) non encore inscrit au remboursement

Associations de cytotoxiques

- Protocole FC : fludarabine, cyclophosphamide

Tableau 1 : Evaluation de MABTHERA par la commission de la Transparence

Indications thérapeutiques de MABTHERA 500 mg	Date de l'avis	SMR	ASMR
Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)			
En association à une chimiothérapie, traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.	01/10/2008	Important	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.
Traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	18/07/2012	Important	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.
En monothérapie, traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	08/11/2006	Important	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.
En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone), traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.	29/10/2003	Important	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.
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)			
En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités.	25/05/2011	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – 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 (R-FC) 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.

En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de LLC, en rechute ou réfractaires.	18/07/2012	Important	Dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.
Traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie.	27/01/2010	Important	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.
Polyarthrite rhumatoïde			
En association au méthotrexate, 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).	13/12/2006	Important	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.
Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique			
En association aux glucocorticoïdes, 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.	04/02/2015	Important	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.

➤ **Polyarthrite rhumatoïde**

Agents alkylants

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

Anti-TNF

- REMICADE (infliximab) et biosimilaires : INFLECTRA, REMSIMA, FLIXABI
- ENBREL (étanercept) et biosimilaire : BENEPAI
- CIMZIA (certolizumab pegol)
- HUMIRA (adalimumab)
- SIMPONI (golimumab)

Inhibiteur d'interleukines

- ROACTEMRA (tocilizumab)
- KINERET (anakinra)

Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T

- ORENCIA (abatacept)

➤ **Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique**

Agents alkylants

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

➤ **Lymphome non-hodgkinien**

Pour les LNH agressifs, les options thérapeutiques comprennent la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour les LNH indolents, les options thérapeutiques comprennent l'abstention thérapeutique et la radiothérapie.

➤ **Leucémie lymphoïde chronique**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement potentiellement curateur.

➤ **Polyarthrite rhumatoïde**

Les différentes interventions thérapeutiques non médicamenteuses sont les suivantes :

- Traitements physiques : kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie ;
- Réadaptation et notamment aménagement de l'environnement ;
- Education thérapeutique du patient et interventions psychologiques ;
- Autres interventions, notamment diététiques.

➤ **Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique**

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

▮ **Conclusion**

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents mais le comparateur le plus cliniquement pertinent de TRUXIMA 500 mg est son produit de référence, MABTHERA 500 mg.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études ont été fournies à l'appui de la demande :

- L'étude pivot **CT-P10 3.2**, réalisée dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ayant pour objectif de démontrer l'équivalence des profils pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de TRUXIMA avec le médicament de référence (MABTHERA) et une autre spécialité à base de rituximab non commercialisée en France (RITUXAN). Seules les données à 24 semaines sont disponibles, la fin de l'étude étant prévue pour juillet 2017.
- L'étude **CT-P10 3.3** réalisée chez des patients atteints de lymphome folliculaire, ayant pour objectif de démontrer l'équivalence des profils pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de TRUXIMA avec le RITUXAN. Seules les données à 12 semaines sont disponibles, la fin de l'étude étant prévue pour juin 2020.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de bioéquivalence chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Etude CT-P10 3.2 Rapport intermédiaire à 24 semaines	
Objectif principal de l'étude	L'objectif de l'étude était de démontrer que TRUXIMA était équivalent du point de vue de la pharmacocinétique et de l'efficacité aux produits de référence (MABTHERA et RITUXAN).
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes âgés de 18 à 75 ans,▪ diagnostic de polyarthrite rhumatoïde active, conformément aux critères révisés de l'ACR (American College of Rheumatology, 1987), depuis au moins six mois avant la randomisation,▪ Maladie active définie par :<ul style="list-style-type: none">- la présence d'au moins 6 articulations gonflées et 6 articulations douloureuses,- VS (vitesse de sédimentation des érythrocytes) \geq 28 mm/h,- CRP (C-reactive protein) \geq 1,5 mg/dL.▪ Traitement pendant les 12 dernières semaines par le méthotrexate, à une dose comprise entre 7,5 et 25 mg par semaine, administrée par voie orale ou parentérale et stabilisée depuis au moins 4 semaines avant le recrutement,▪ En échec de traitement par un anti-TNFα (infliximab, golimumab, adalimumab ou etanercept) ou intolérance à ces médicaments,▪ Patient présentant une période d'interruption appropriée avec le traitement antagoniste au récepteur IL-1 (IL-1R), à l'anticorps IL-6R ou à l'abatcept. Cette période d'interruption devait être d'au moins 4 semaines avec l'antagoniste à l'IL-1R, d'au moins 8 semaines avec l'abatcept, ou d'au moins 17 semaines avec l'anticorps anti-IL-6R avant la randomisation,▪ Période d'interruption avec d'autres médicaments biologiques \geq 4 semaines ou 5 demi-vies avant randomisation, selon la plus longue des deux,▪ Bilans des fonctions rénale et hépatique et bilan hématologique appropriés,▪ Le patient en âge de procréer devant pratiquer l'abstinence totale, ou utiliser 2 méthodes de contraception médicalement acceptables au cours de l'étude et pendant 12 mois après l'arrêt du traitement.

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement contenant plus de deux agents biologiques, ▪ Antécédent de traitement par rituximab ou participation à une étude d'un biosimilaire du rituximab, ▪ Allergies ou une hypersensibilité aux protéines murines, chimériques ou humaines, ▪ Antécédents d'infection chronique hépatite B ou C, ou infection par le VIH, ▪ Infection nécessitant avant la randomisation des antibiotiques par voie orale pendant 2 semaines, une injection parentérale d'antibiotiques pendant 4 semaines, une autre infection grave pendant 6 mois, ou un antécédent de zona ou d'une autre infection chronique ou récurrente pendant 6 semaines, ▪ Diagnostic passé ou actuel de tuberculose, exposition récente à une personne atteinte de tuberculose active ou résultats d'examen indiquant la présence de tuberculose, ▪ Traitement en cours par divers traitements (globuline gamma IV, corticostéroïdes intra-articulaires, chloroquine et apparentés, etc), ▪ Affection clinique telle que diabète type II non contrôlé, hypertension artérielle non contrôlée, etc, ▪ Antécédents ou actuellement abus de drogues ou d'alcool, dans les 6 mois avant la randomisation, ▪ Traitement avec tout autre dispositif médical ou médicament expérimental dans les 4 semaines avant la randomisation, ▪ Patiente étant actuellement enceinte, allaitant ou prévoyant de devenir enceinte, ▪ Antécédents de maladie auto-immune rhumatismale autre que la PR (sauf le syndrome de Sjögren secondaire) ou une atteinte systémique importante secondaire à la PR (vascularite, fibrose pulmonaire ou syndrome de Felty). 						
Déroulement de l'étude	<p>L'étude comporte 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1 (semaines 0 à 24) : étude des paramètres pharmacocinétiques - Phase 2 (semaines 24 à 48) : évaluation de l'efficacité - Phase 3 (semaines 48 à 72) : phase d'extension <p>Seuls les résultats à la semaine 24 sont disponibles.</p>						
Groupes de traitement	<p>TRUXIMA : 1000 mg en perfusion IV MABTHERA : 1000 mg en perfusion IV RITUXAN : 1000 mg en perfusion IV</p> <p>Chaque patient pouvait recevoir jusqu'à 3 fois le traitement. Chaque traitement consistait en 2 perfusions intraveineuses, respectant un intervalle de 2 semaines entre la première et la seconde.</p> <p>Le premier traitement était réalisé de la semaine 0 à la semaine 2. Les patients pouvaient alors recevoir encore deux fois le traitement : le second à la semaine 24, le troisième et dernier dans la phase d'extension entre les semaines 48 et 52.</p>						
Traitements concomitants	<p>Les patients recevaient pendant toute la durée de l'étude du méthotrexate à une dose comprise entre 7,5 et 25 mg/semaine per os ou par IV et de l'acide folique à une dose d'au moins 5 mg/semaine aussi longtemps que le méthotrexate était administré.</p> <p>Les patients recevaient également une prémédication par un bolus de 100 mg de méthylprédnisolone en IV 30 min avant chaque perfusion des produits étudiés.</p>						
Co-critères de jugement principaux	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 45%;">Phase I</th> <th style="width: 45%;">Phase II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Pharmacocinétique</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-last} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ à la dernière concentration mesurable. • AUC_{0-∞} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ extrapolée à l'infini sur les deux doses du premier traitement • C_{max} : concentration maximale observée après la deuxième </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">-</td> </tr> </tbody> </table>		Phase I	Phase II	Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-last} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ à la dernière concentration mesurable. • AUC_{0-∞} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ extrapolée à l'infini sur les deux doses du premier traitement • C_{max} : concentration maximale observée après la deuxième 	-
	Phase I	Phase II					
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-last} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ à la dernière concentration mesurable. • AUC_{0-∞} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) de T₀ extrapolée à l'infini sur les deux doses du premier traitement • C_{max} : concentration maximale observée après la deuxième 	-					

	perfusion	
Efficacité	-	DAS28 (CRP)¹ au cours de la 24 ^{ème} semaine
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Globalement, 361 patients devaient être inclus dans l'étude. Pour la principale période (phases I & II), les patients devaient être inclus selon la démarche suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans la phase 1, les paramètres ciblés du test statistique étaient : <ul style="list-style-type: none"> - une puissance globale de 90 %, avec un risque bilatéral $\alpha = 5 \%$, - un coefficient de variation (CV) entre patient de l'AUC_{0-last} de 30 %, - une moyenne géométrique égale à 1. <p>Cependant, en tenant compte de la multiplicité des tests pour chaque comparaison (TRUXIMA vs MABTHERA, TRUXIMA vs RITUXAN et MABTHERA vs RITUXAN), une puissance statistique de chaque test devait être de 96,5 % pour d'atteindre une puissance totale de 90. En prenant compte d'un taux d'abandon de 20 %, 189 patients étaient nécessaires à l'étude.</p> <p>Tous les patients de la phase 1 devaient également être inclus dans la phase 2 de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans la phase 2, la démonstration de la bioéquivalence était basée sur la différence de variation moyenne du score DAS28 (CRP) (IC_{95%}) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, entre TRUXIMA, RITUXAN et MABTHERA (marge d'équivalence de +/- 0,60). Un échantillon de 322 patients évalués (133 dans le bras TRUXIMA et 189 dans ceux des produits de référence) devait permettre une puissance globale de l'étude de 82 %. En prenant en compte un taux d'abandon de 10 %, un échantillon total de 361 patients (149 dans le bras TRUXIMA et 212 dans ceux des produits de référence), y compris jusqu'à 63 patients de chacun des bras de la première phase, devait être utilisé dans l'évaluation de ce critère d'efficacité. <p>La phase 2 s'est déroulée de façon indépendante et parallèle à la phase 1.</p>	
Analyse statistique	<p><u>Analyse des données de pharmacocinétiques :</u></p> <p>La première phase de l'étude avait pour objectif de démontrer la bioéquivalence du point de vue pharmacocinétique de TRUXIMA par rapport à RITUXAN et MABTHERA. L'équivalence pharmacocinétique était confirmée si l'intervalle de confiance (IC) de 90 % pour le ratio géométrique moyen de TRUXIMA par rapport à RITUXAN et MABTHERA pour les critères AUC_{0-last}, AUC_{0-∞} et C_{max}, était dans les limites d'équivalence, situées entre 80 % et 125 %.</p> <p><u>Analyse de l'efficacité :</u></p> <p>La seconde phase de l'étude avait pour objectif de démontrer l'équivalence thérapeutique de TRUXIMA à ses comparateurs. Cette démonstration était basée sur la différence de variation moyenne du score DAS28 (CRP) (IC_{95%}) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, entre TRUXIMA, RITUXAN et MABTHERA (marge d'équivalence de +/- 0,60).</p> <p><u>Populations analysées :</u></p> <p>L'analyse principale pour l'efficacité a été réalisée sur la population d'efficacité</p>	

¹ Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS (*Disease Activity Score*), indice composite d'activité de la polyarthrite rhumatoïde élaboré par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie.

L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpo-phalangiennes, 8 inter-phalangiennes proximales des mains, 2 inter-phalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation, le résultat de la vitesse de sédimentation (VS) et la valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA).

Les DAS 28 se calculent grâce aux formules suivantes :

DAS 28 (ESR)= $[0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \ln(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$

DAS 28 (CRP)= $[0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,36 \times \ln(\text{CRP}+1)] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})] + 0,96$

Définition du niveau d'activité de la PR avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : DAS 28 ≤ 3,2
- PR active : DAS 28 > 3,2
- PR modérément active : 3,2 < DAS 28 ≤ 5,1
- PR très active : > 5,1

	<p>définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et eu au moins une mesure disponible. Les patients ayant eu une déviation majeure au protocole ont été exclus de la population d'efficacité.</p> <p>Les analyses ont été également réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) c'est-à-dire tous les patients randomisés qu'ils aient reçu ou non le traitement étudié.</p>
--	---

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la phase 1, 189 patients ont été randomisés (dont 64 dans le groupe TRUXIMA, 65 dans le groupe RITUXAN et 60 dans le groupe MABTHERA) puis inclus dans la phase 2.

Par ailleurs, 183 patients ont été inclus directement dans la phase 2, portant le nombre total de patients inclus dans l'étude à 372 (dont 161 dans le groupe TRUXIMA et 211 dans le groupe produits de référence (RITUXAN et MABTHERA)).

Parmi les 372 patients inclus, 358 ont été analysés pour l'efficacité.

Dans la population totale de l'étude, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 52 ans et les femmes étaient majoritairement représentées (82 %).

Une grande majorité des patients (88,9 %) avait au moins 8 articulations gonflées et 8 articulations douloureuses. La présence concomitante du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-CCP a été mise en évidence pour 78,3 % des patients, la présence du facteur rhumatoïde seul pour 11,6 % des patients et aucune présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-CCP n'a été détectée pour 10,1 % des patients. La concentration moyenne en protéine C réactive à l'inclusion était de 2,5 mg/dl (médiane : 0,95 mg/dl) et la vitesse de sédimentation moyenne de 53,0 mm/h (médiane : 45,0 mm/h).

Dans 86,2 % des cas, les patients avaient été précédemment traités par un anti-TNF, 13,2 % des patients par 2 anti-TNF et 1 patient (0,5 %) par 3 anti-TNF. Les patients avaient eu une réponse insuffisante aux anti-TNF dans 87,3 % des cas et une intolérance vis-à-vis des anti-TNF dans 12,7 % des cas. La durée moyenne de prise d'un anti-TNF était de 15,4 mois (médiane = 7,03 mois).

Résultats de pharmacocinétique

L'équivalence pharmacocinétique entre TRUXIMA et RITUXAN d'une part et TRUXIMA et MABTHERA d'autre part a été démontrée sur les co-critères de jugement principaux pharmacocinétiques selon les hypothèses de l'étude dans la mesure où l'intervalle de confiance à 90 % (IC_{90%}) du ratio de TRUXIMA par rapport respectivement à RITUXAN et MABTHERA était dans les limites d'équivalence, situées entre 80 % et 125 % pour les critères AUC_{0-last}, AUC_{0-∞} et C_{max}, (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux pharmacocinétiques (étude CT-P10 3.2)

Versus	Critère	Traitement	N	Moyenne ajustée	Ratio (Test / Référence)	IC _{90%} du ratio
TRUXIMA (Test)	AUC _{0-last} (h*µg/mL)	Test	62	162414,81	97,07	[88,08 ; 106,99]
		Réf.	60	167309,07		
Versus	AUC _{0-∞} (h*µg/mL)	Test	59	162377,28	95,81	[87,39 ; 105,04]
		Réf.	60	169480,80		
RITUXAN (Réf.)	C _{max} (µg/mL)	Test	62	367,03	94,92	[89,61 ; 100,55]
		Réf.	59	386,65		

TRUXIMA (Test)	AUC _{0-last} (h*µg/mL)	Test	62	162414,81	94,18	[85,40 ; 103,86]
		Réf.	59	172450,97		
Versus	AUC _{0-∞} (h*µg/mL)	Test	59	162377,28	89,89	[81,85 ; 98,72]
		Réf.	56	180637,81		
MABTHERA (Réf.)	C _{max} (µg/mL)	Test	62	367,03	89,00	[84,01 ; 94,28]
		Réf.	59	412,40		
MABTERA (Réf.)	AUC _{0-last} (h*µg/mL)	Test	59	172450,97	103,07	[93,32 ; 113,85]
		Réf.	60	167309,07		
Versus	AUC _{0-∞} (h*µg/mL)	Test	56	180637,81	106,58	[97,03 ; 117,08]
		Réf.	60	169480,80		
RITUXAN (Réf.)	C _{max} (µg/mL)	Test	59	412,40	106,66	[100,56 ; 113,13]
		Réf.	59	386,65		

► Résultats d'efficacité

Le score moyen DAS28 à l'inclusion était de $5,8 \pm 0,91$ dans le groupe TRUXIMA et dans le groupe combiné produits de référence. Après 24 semaines, la variation moyenne ajustée du DAS28 à la semaine 24 a été de $-2,14 \pm 0,177$ dans le groupe TRUXIMA versus $-2,09 \pm 0,176$ dans le groupe combiné produits de référence (population d'efficacité).

Que ce soit pour la population d'efficacité ou la population totale randomisée, les bornes de l'IC_{95%} de la différence entre TRUXIMA et les produits de référence en termes de variation du DAS28 (moyenne ajustée) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion sont comprises dans la marge d'équivalence de $\pm 0,60$ prédéfinie. Par conséquent l'équivalence de TRUXIMA par rapport aux produits de référence a été démontrée selon les hypothèses de l'étude (voir tableau 3).

Tableau 3 : Variation du DAS28 (CRP) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (étude CT-P10 3.2)

Traitements	n	Variation du DAS28 à S24 par rapport à l'inclusion	
		Moyenne ajustée (écart-type)	IC _{95%}
Population d'efficacité¹			
TRUXIMA	139	-2,14 (0,177)	(-0,29 ; 0,20)
Produits de référence	196	-2,09 (0,176)	
Population totale randomisée²			
TRUXIMA	140	-2,13 (0,175)	(-0,29 ; 0,20)
Produits de référence	197	-2,09 (0,176)	

¹ : Dans le groupe TRUXIMA, 16 patients de la population d'efficacité ont été exclus de l'analyse statistique pour les raisons suivantes : arrêt anticipé, chirurgie articulaire et absence d'au moins une donnée pour le calcul DAS28.

Dans le groupe des produits de référence, 7 patients dans la population d'efficacité ont été exclus de l'analyse statistique pour les raisons suivantes : arrêt anticipé et absence d'au moins une donnée pour le calcul DAS28.

² : Deux patients ont été exclus de la population d'efficacité, en raison d'un écart majeur au protocole.

7.1.3 Etude d'équivalence chez les patients atteints de lymphome folliculaire

Etude CT-P10 3.3 Rapport intermédiaire à 12 semaines	
Objectif principal de l'étude	L'objectif de l'étude était de démontrer que TRUXIMA était équivalent du point de vue de la pharmacocinétique et de l'efficacité à RITUXAN, produit de référence, chez des patients atteints de lymphome folliculaire à un stade avancé.
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homme ou femme âgé de 18 ou plus, ▪ Antécédent de LF histologiquement confirmé, du 1^{er} au 3^{ème} grade selon la classification de l'OMS 2008 (Jaffe 2009), ▪ Au moins une masse tumorale mesurable, n'ayant pas été irradiée et : <ul style="list-style-type: none"> - lésion nodale > 15 mm dans la plus grande dimension ; ou, - lésion nodale > 10 mm à ≤15 mm dans la plus grande dimension et >10 mm dans la plus courte dimension ; ou, - lésion extra-ganglionnaire de dimensions ≥10 mm, ▪ Lymphome CD20 +, évalué et confirmé par analyse au laboratoire, ▪ Maladie de stade III ou IV d'Ann Arbor, ▪ Statut ECOG ≤ 2, ▪ Pour les hommes et les femmes en âge de procréer, abstinence totale ou utilisation de l'une des méthodes de contraception définie au protocole. Les patients et leurs partenaires qui avaient été stérilisés chirurgicalement moins de 6 mois avant l'entrée dans l'étude devaient utiliser une méthode de contraception ou pratiquer l'abstinence totale. Les femmes ménopausées devaient avoir vécu leurs dernières règles plus de 12 mois avant l'entrée dans l'étude. ▪ Chez les femmes préménopausées et/ou ménopausées depuis moins de 12 mois, test de grossesse devant être négatif au cours de la période de dépistage, ▪ Fonctions hépatique et rénale, ainsi qu'une réserve de moelle osseuse suffisantes (résultats sanguins le justifiant),
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent de traitement par rituximab (ou un biosimilaire), cyclophosphamide ou vincristine, ▪ Allergies ou une hypersensibilité aux protéines murines, chimériques, humaines ou humanisées, au cyclophosphamide, à la vincristine ou à la prednisone, ▪ Transformation histologique en lymphome de haut grade ou en lymphome diffus à grandes cellules B, ▪ Antécédent d'atteinte du système nerveux central, ▪ Antécédent de traitement pour un lymphome non hodgkinien (LNH) : <ul style="list-style-type: none"> - chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie et / ou chirurgie (sauf biopsie antérieure). Cependant, les patients qui avaient reçu la radiothérapie dans le cadre du traitement palliatif étaient admissibles si la dernière fraction de la radiothérapie était administrée au moins 4 semaines avant le premier jour du cycle 1, et que les patients avaient récupéré de toutes les toxicités liées à la radiothérapie avant la randomisation, - Glucocorticoïdes pour le traitement de la LNH, ▪ Antécédent de tuberculose active (diagnostic par radiographie thoracique, tomодensitométrie ou image appropriée) ou d'autres infections sévères telles que septicémie, abcès ou infections opportunistes, ▪ Infection connue par le VIH, l'hépatite B ou C, ▪ Insuffisance cardiaque de classe III ou IV, selon le New York Heart Association (Raphael et al 2007), maladie cardiaque grave non contrôlée (angor instable ou anomalies de l'électrocardiogramme cliniquement significatives) ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant le premier jour du cycle 1, ▪ Tumeur maligne autre que le LNH, à l'exception du carcinome squameux ou basocellulaire de la peau et du carcinome du col de l'utérus traité, dans les 5 ans précédant le premier jour du cycle 1, ▪ Traitement actuel ou récent (dans les 30 jours précédant le cycle 1) comprenant tout autre médicament ou dispositif expérimental, ▪ Diabète sucré non contrôlé, même après un traitement par insuline, ▪ Patiente enceinte ou allaitante, ▪ Vaccin vivant, atténué ou non vivant dans les 4 semaines précédant le premier jour du cycle 1, ▪ Signes d'une autre maladie concomitante ou d'un trouble médical ou psychologique, d'un dysfonctionnement métabolique, résultats d'examen physique ou clinique, ou résultats de laboratoire, montrant une suspicion de maladie ou d'état contre-indiqué à l'utilisation d'un produit expérimental ou d'un risque élevé de complications liées au traitement.

Déroulement de l'étude	<p>L'étude comporte 3 phases :</p> <p>Les 2 phases de la période principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1 (cycles 1 à 4) : étude des paramètres pharmacocinétiques - Phase 2 (cycles 5 à 8) : période d'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité <p>Une phase 3 de maintien du traitement (2 ans supplémentaires) : période de maintien du traitement chez les patients répondant au traitement (complètement ou partiellement). Cette réponse était évaluée à la première visite de fin de traitement. La première dose était administrée 2 mois après la dernière dose de la période principale de l'étude (jour 1 du cycle 8), puis tous les 2 mois (12 cycles maximum au total).</p> <p>Une étude de suivi des patients est prévue jusqu'au décès du patient ou 3 ans après la période principale.</p>																																											
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir TRUXIMA ou RITUXAN à dose de 375 mg/m² en perfusion IV administré à J1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p>Les traitements étaient associés au protocole CVP administré en perfusion IV à J1 de chaque cycle de 21 jours aux doses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide : 750 mg/m² - Vincristine : 1,4 mg/m² (max. 2 mg) - Prednisone : 40 mg/m², administrée par voie orale de J1 à J5 de chaque cycle de 21 jours. <p>Note : le protocole CVP n'est pas celui recommandé en association avec le rituximab par l'AMM (protocole CHOP).</p>																																											
Co-critères de jugement principaux	<table border="1" data-bbox="491 869 1422 1189"> <thead> <tr> <th></th> <th>Phase I</th> <th>Phase II (cycle 5 à 8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pharmacocinétique</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{tau} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) sur l'intervalle de dosage au cycle 4, calculée par la règle trapézoïdale linéaire • C_{maxSS} : concentration sérique maximale observée après administration du médicament à l'état d'équilibre au 4^{ème} cycle. </td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Co-critère de jugement d'efficacité : Taux de réponse globale (RC + RCnc + RP²) après 8 cycles.</p> <p>Le niveau de réponse est défini selon les critères suivants :</p> <table border="1" data-bbox="491 1323 1422 1904"> <thead> <tr> <th>Réponse</th> <th>Examen clinique</th> <th>Ganglions lymphatiques</th> <th>Masse des ganglions</th> <th>Moelle osseuse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RC</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">RCnc</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Indéterminé</td> </tr> <tr> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>≥ diminution de 75%</td> <td>Normal ou indéterminé</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">RP</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Normal</td> <td>Positif</td> </tr> <tr> <td>Normal</td> <td>≥ diminution de 50%</td> <td>≥ diminution de 50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diminution foie/rate</td> <td>≥ diminution de 50%</td> <td>≥ diminution de 50%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Rechute / progression</td> <td>Splénomégalie, hépatomégalie</td> <td>Apparition ou augmentation</td> <td>Apparition ou augmentation</td> <td>Récurrence</td> </tr> </tbody> </table>		Phase I	Phase II (cycle 5 à 8)	Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • AUC_{tau} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) sur l'intervalle de dosage au cycle 4, calculée par la règle trapézoïdale linéaire • C_{maxSS} : concentration sérique maximale observée après administration du médicament à l'état d'équilibre au 4^{ème} cycle. 	-	Réponse	Examen clinique	Ganglions lymphatiques	Masse des ganglions	Moelle osseuse	RC	Normal	Normal	Normal	Normal	RCnc	Normal	Normal	Normal	Indéterminé	Normal	Normal	≥ diminution de 75%	Normal ou indéterminé	RP	Normal	Normal	Normal	Positif	Normal	≥ diminution de 50%	≥ diminution de 50%	-	Diminution foie/rate	≥ diminution de 50%	≥ diminution de 50%	-	Rechute / progression	Splénomégalie, hépatomégalie	Apparition ou augmentation	Apparition ou augmentation	Récurrence
	Phase I	Phase II (cycle 5 à 8)																																										
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • AUC_{tau} : aire sous la courbe (concentration sérique en fonction du temps) sur l'intervalle de dosage au cycle 4, calculée par la règle trapézoïdale linéaire • C_{maxSS} : concentration sérique maximale observée après administration du médicament à l'état d'équilibre au 4^{ème} cycle. 	-																																										
Réponse	Examen clinique	Ganglions lymphatiques	Masse des ganglions	Moelle osseuse																																								
RC	Normal	Normal	Normal	Normal																																								
RCnc	Normal	Normal	Normal	Indéterminé																																								
	Normal	Normal	≥ diminution de 75%	Normal ou indéterminé																																								
RP	Normal	Normal	Normal	Positif																																								
	Normal	≥ diminution de 50%	≥ diminution de 50%	-																																								
	Diminution foie/rate	≥ diminution de 50%	≥ diminution de 50%	-																																								
Rechute / progression	Splénomégalie, hépatomégalie	Apparition ou augmentation	Apparition ou augmentation	Récurrence																																								

² RC : réponse complète ; RCnc : réponse complète non confirmée, RP : réponse partielle

<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Il était prévu d'inclure environ 134 patients dans cette étude au total.</p> <p>Pour les critères primaires de pharmacocinétique, environ 120 patients devaient être randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir TRUXIMA (60 patients) ou RITUXAN (60 patients). En supposant un taux d'abandon de 15 %, l'objectif était d'obtenir 102 patients évaluable (51 patients par bras de traitement) dans la population de pharmacocinétique. Ce nombre de patients devait fournir une puissance de 90 %, puissance statistique nécessaire pour démontrer l'équivalence du profil pharmacocinétique du TRUXIMA par rapport à RITUXAN (marge d'équivalence bilatérale de 10 %).</p> <p>Le 4^{ème} cycle a été considéré comme l'état d'équilibre dans cette étude.</p> <p>Tous les patients de cette première phase devaient être inclus dans la seconde. Dans cette seconde phase, environ 134 patients (comprenant donc ceux issus de la première) doivent être randomisés dans un rapport 1:1, dans les 2 bras de traitement TRUXIMA (environ 67 patients) ou RITUXAN (environ 67 patients) en tenant compte d'un taux d'abandon de 13 %, d'une marge de non-infériorité de 7 % estimée à partir des données exploratoires, et d'une puissance de l'étude de 80 %.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p><u>Analyse des données de pharmacocinétiques :</u></p> <p>La première phase de l'étude avait pour objectif de démontrer la bioéquivalence du point de vue pharmacocinétique de TRUXIMA par rapport à RITUXAN.</p> <p>L'équivalence pharmacocinétique était confirmée si l'intervalle de confiance (IC) à 90 % pour le ratio géométrique moyen de TRUXIMA par rapport à RITUXAN pour les critères AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$ et C_{max}, était dans les limites d'équivalence, situées entre 80 % et 125 %.</p> <p><u>Analyse de l'efficacité :</u></p> <p>La seconde phase de l'étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité thérapeutique de TRUXIMA par rapport à RITUXAN. Cette démonstration était basée sur la différence de taux de réponse globale après 8 cycles, entre TRUXIMA et RITUXAN. La non-infériorité était démontrée l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements se situait entièrement du côté positif de la borne de non-infériorité de -7 %.</p> <p><u>Populations analysées :</u></p> <p>Population de pharmacocinétique était définie par les patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase 1 et qui ont eu au moins une mesure post-traitement. Les co-critères de jugement principaux de pharmacocinétique ont été évalués sur la population des patients ayant reçu toutes les doses de traitement (4 cycles).</p> <p>Pour l'efficacité deux populations ont été définies</p> <ul style="list-style-type: none"> - la population en intention de traiter (ITT) définie par tous les patients randomisés pour recevoir un des traitements à l'étude, qu'ils aient effectivement reçu ou non le traitement ; - la population per protocole (PP) définie par les patients randomisés ayant eu au moins une évaluation après avoir reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase 2 de l'étude et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole. <p>Dans ce premier rapport, il n'a pas été prévu de fournir les résultats sur la population PP.</p> <p>Les analyses ont été également réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) c'est-à-dire tous les patients randomisés qu'ils aient reçu ou non le traitement étudié.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Pour la phase 1 (4 premiers cycles), 121 patients ont été inclus et randomisés dont 59 dans le groupe TRUXIMA et 62 dans le groupe RITUXAN représentant la population ITT.

La totalité de ces 121 patients a été incluse dans la population PK (de même que la population pour étudier la tolérance).

La majorité des patients (55 dans le groupe TRUXIMA) et 58 dans le groupe RITUXAN) ont reçu les 4 cycles de traitement. Huit patients (4 dans chaque groupe) ont arrêté prématurément l'étude avant le cycle 5, principalement en raison de la progression de la maladie (n = 3). Deux décès ont été rapportés dans le groupe TRUXIMA, un lié à la progression de la maladie et l'autre lié à un événement indésirable (syndrome de lyse tumorale).

Les caractéristiques de patients inclus dans la phase 1 étaient homogènes. Les patients étaient âgés de 55,8 ans en moyenne et les femmes étaient majoritaires (53,7 %).

Le lymphome était diagnostiqué depuis 2,38 mois en moyenne avec un diagnostic de lymphome folliculaire CD20 positif chez les 121 patients.

Lors du diagnostic, le lymphome folliculaire était de grade 1 chez 31,4 % des patients, de grade 2 chez 47,9 % des patients et de grade 3a chez 19,8 % des patients (1 donnée manquante).

Lors de l'inclusion le lymphome folliculaire était de grade 1 chez 29,8 % des patients, de grade 2 chez 49,6 % des patients et de grade 3a chez 19,8 % des patients (1 donnée manquante).

Le statut de performance ECOG³ était de 0 chez 65,3 % des patients, de 1 chez 33,1 % des patients et de 2 chez 1,7 % des patients.

► Résultats sur les co-critères de jugement principaux de pharmacocinétique

L'équivalence pharmacocinétique entre TRUXIMA et RITUXAN a été démontrée sur les co-critères de jugement principaux pharmacocinétiques selon les hypothèses de l'étude dans la mesure où l'intervalle de confiance à 90 % (IC_{90%}) du ratio de TRUXIMA par rapport à RITUXAN était dans les limites d'équivalence, situées entre 80 % et 125 % pour les critères AUC_{0-last}, AUC_{0-∞} et C_{max}, (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux de pharmacocinétique (étude CT-P10 3.3)

Paramètre / traitement	n	Moyenne ajustée (écart-type)	Ratio ajusté (Test versus Référence)	IC _{90%} du ratio
AUC_{tau} (h•µg/mL)				
TRUXIMA	50	41011,08	102,27	[94,08 ; 111,18]
RITUXAN	56	40099,22		
C_{maxSS} (µg/mL)				
TRUXIMA	53	256,19	100,67	[93,84 ; 108,00]
RITUXAN	56	254,49		

³ ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group. Echelle de performance de 0 à 5 où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

► Résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité

Le critère de jugement principal d'efficacité est le pourcentage de réponses globales après 8 cycles de traitement (fin de la phase 2). Seuls les résultats après 4 cycles de traitement (fin de la phase 1) sont disponibles pour ce rapport intermédiaire.

Dans la population ITT, le pourcentage de réponses globales après 4 cycles de traitement a été de 84,7 % dans le groupe TRUXIMA et de 82,3 % dans le groupe RITUXAN selon la lecture centrale (voir tableau 5).

Parmi les patients répondeurs en termes de réponse globale, la majorité ont eu une réponse partielle (74,6 % dans le groupe TRUXIMA et 64,5 % dans le groupe RITUXAN).

Tableau 5 : Résultats sur le pourcentage de réponses globales (étude CT-P10 3.3 – population ITT)

Critère de jugement n (%)	TRUXIMA (n = 59)	RITUXAN (n = 62)
Réponse globale (RC + RCnc + RP)	50 (84,7)	51 (82,3)
RC	5 (8,5)	6 (9,7)
RCnc	1 (1,7)	5 (8,1)
RP	44 (74,6)	40 (64,5)

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude CT-P10 3.2 (patients atteints de polyarthrite rhumatoïde)

Après 24 semaines de traitement (apport intermédiaire), 417 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 204 patients (54,8 %) dont 95 patients (59,0 %) dans le groupe TRUXIMA et 109 patients (51,7%) dans le groupe Produits de référence (RITUXAN + MABTHERA). Le profil de tolérance a été comparable dans les deux groupes en termes d'EI et de leur fréquence (voir tableau 6).

Les EI graves dus à une infection ont été rapportées en proportion similaire dans les deux groupes de traitement (24,2 % versus 21,8 %). Il s'agissait le plus souvent d'infections des voies respiratoires hautes, des voies respiratoires basses et les infections urinaires.

Au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement a eu lieu chez 3 patients (1,9 %) du groupe TRUXIMA et chez 5 patients (2,4 %) du groupe Produits de référence. Quel que soit le groupe de traitement, ces EI étaient majoritairement des réactions liées à l'administration par perfusion.

Aucun EI dû à une leucoencéphalopathie multifocale progressive ni à une tumeur n'a été rapporté dans aucun des groupes de traitement, au cours de l'étude.

Le nombre de patients positifs aux anticorps à S24 était de 24 (14,9 %) dans le groupe TRUXIMA et de 49 (23,2%) dans le groupe Produits de référence.

Tableau 6 : Evénements indésirables rapportés après 24 semaines de traitements (étude CT-P10 3.2)

Répartition des EI	TRUXIMA (n = 161)	Référents (n = 211)	Total (n = 372)
Infections et infestations	39 (24,2)	46 (21,8)	85 (22,8)
Infections des voies respiratoires hautes	17 (10,6)	22 (10,4)	39 (10,5)
Infections urinaires	9 (5,6)	6 (2,8)	15 (4,0)
Infections des voies respiratoires basses	4 (2,5)	8 (3,8)	12 (3,2)
Grippe	1 (0,6)	3 (1,4)	4 (1,1)

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	31 (19,3)	24 (11,4)	55 (14,8)
Réaction liée à la perfusion	25 (15,5)	20 (9,5)	45 (12,1)
Affections gastro-intestinales	12 (7,5)	21 (10,0)	33 (8,9)
Douleurs abdominales	4 (2,5)	5 (2,4)	9 (2,4)
Diarrhée	3 (1,9)	3 (1,4)	6 (1,6)
Investigations	7 (4,3)	15 (7,1)	22 (5,9)
Augmentation des taux d'Alanine aminotransférase	2(1,2)	5 (2,4)	7(1,9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11 (6,8)	9 (4,3)	20 (5,4)
Hypertriglycéridémie	5 (3,1)	3 (1,4)	8 (2,2)
Affections du système nerveux	11 (6,8)	8 (3,8)	19 (5,1)
Maux de tête	5 (31)	6 (2,8)	11 (3,0)
Vertiges	0	3 (1,4)	3 (0,8)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6 (3,7)	11 (5,2)	17(4,6)
Prurit	1 (0,6)	3 (1,4)	4 (1,1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	6 (3,7)	8 (3,8)	14 (3,8)
Anémie	3 (1,9)	6 (2,8)	9 (2,4)
Troubles vasculaires	8 (5,0)	5 (2,4)	13 (3,5)
Hypertension	5 (3,1)	3 (1,4)	8 (2,2)

▮ Etude CT-P10 3.3 (patients atteints de lymphome folliculaire)

Après 12 semaines de traitements (4 cycles), 312 EI ont été rapportés chez 84 patients. Leur fréquence était similaire dans les deux groupes de traitement : 43 patients (72,9 %) dans le groupe TRUXIMA et 41 patients (66,1 %) dans le groupe RITUXAN. Le profil de tolérance a été comparable dans les deux groupes en termes d'EI et de leur fréquence (voir tableau 7).

Tableau 7 : Evénements indésirables rapportés après 12 semaines de traitement (étude CT-P10 3.3)

Répartition des EI	TRUXIMA (n = 59)	RITUXAN (n = 62)	Total (n = 121)
Infections et infestations			
Infections des voies respiratoires hautes	3 (5,1)	7 (11,3)	10 (8,3)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion	15 (25,4)	13 (21,0)	28 (23,1)
Affections gastro-intestinales			
Douleurs abdominales	5 (8,5)	7 (11,3)	12 (9,9)
Constipation	10 (16,9)	9 (14,5)	19 (15,7)
Nausées	5 (8,5)	4 (6,5)	9 (7,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	1 (1,7)	4 (6,5)	5 (4,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	0	4 (6,5)	4 (3,3)
Affections du système nerveux			

Neuropathie périphérique	7 (11,9)	8 (12,9)	15 (12,4)
Paresthésie	3 (5,1)	7 (11,3)	10 (8,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Alopécie	5 (8,5)	4 (6,5)	9 (7,4)
Rash	3 (5,1)	0	3 (2,5)
Affections psychiatriques			
Insomnies	0	5 (8,1)	5 (4,1)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	4 (6,8)	1 (1,6)	5 (4,1)
Neutropénie	12 (20,3)	9 (14,5)	21 (17,4)

Les EI les plus fréquemment déclarés par l'investigateur comme étant liés au traitement étaient des réactions liées à la perfusion (25,4 % dans le groupes TRUXIMA et 21,0 % dans le groupe RITUXAN.

Le nombre de patients qui a connu au moins 1 EI grave conduisant à l'arrêt définitif du traitement était de 3 (5,1 %) dans le groupe TRUXIMA et de 1 (1,6 %) dans le groupe RITUXAN.

Les EI graves dus à une infection ont été signalés pour respectivement 12 (20,3 %) patients dans le groupe TRUXIMA et 13 (21,0 %) patients dans et RITUXAN. Les infections les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires hautes, des pneumonies et des infections urinaires.

Les EI graves liés à l'administration du produit par perfusion ont été rapportés pour 15 (25,4 %) patients dans le groupe TRUXIMA et 13 patients (21,0 %) dans le groupe RITUXAN.

Un EI dû à une tumeur a été rapporté dans le bras RITUXAN au cours de l'étude.

Aucun EICT dû à une leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté dans aucun des groupes de traitement, au cours de l'étude.

Deux décès ont été rapportés, un premier après l'arrêt du traitement suite à une progression de la maladie et un second suite à un syndrome de lyse tumorale traité par TRUXIMA.

7.2.2 Données issues du RCP

Voir dans le RCP la description détaillée du profil de tolérance et les mises en gardes et précautions d'emploi concernant les réactions liées à la perfusion, le risque d'infections, le risque de tumeur maligne chez les patients traités pour une PR, le risque de troubles cardiaques, les effets sur l'immunité, le risque de LEMP et les réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson.

7.2.3 Plan de Gestion des Risques

Un plan de gestion du risque a été établi pour la spécialité TRUXIMA.

Les risques identifiés sont :

- réactions aiguës à la perfusion (toutes indications),
- Infections (toutes indications),
- altération de la réponse immunitaire (toutes indications),
- leucoencéphalopathie multifocale progressive (toutes indications),
- neutropénie (y compris neutropénie prolongée) (toutes indications),
- réactivation d'hépatite B (toutes indications),
- syndrome de lyse tumorale (LNH, LLC),
- infections virales graves ((LNH, LLC)
- perforation gastro-intestinale (LNH, LLC),
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (LNH, LLC),
- hypogammaglobulinémie (PR et GPA/PAM)
- syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (toutes indications)

Les risques potentiels sont :

- Hépatite B de novo (PR et GPA/PAM),
- infections opportunistes (toutes indications),
- tumeurs (PR et GPA/PAM),
- Effet sur les maladies cardiovasculaires (PR et GPA/PAM),
- Perforation gastrointestinale (PR et GPA/PAM),
- déplétion prolongée en cellules B (toutes indications),
- événements indésirables hématologiques graves de grade 3 ou 4 chez les patients > 70 ans (LNH/LLC),
- leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique (LNH et LLC),
- utilisation hors AMM dans les maladies autoimmunes (PR et GPA/PAM),
- utilisation hors AMM chez les enfants (toutes indications),
- rechute de GPA/PAM
- erreur de voie d'administration

Les données manquantes concernent :

- l'utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement (toutes indications),
- l'immunogénicité et maladies autoimmunes,
- l'utilisation à long terme chez les patients atteints de GPA/PAM.

07.3 Résumé & discussion

TRUXIMA est un biosimilaire de MABTHERA et RITUXAN (non commercialisé en France). La bioéquivalence pharmacocinétique de TRUXIMA par rapport aux médicaments de référence a été démontrée en termes d'AUC et de Cmax dans deux études randomisées en double aveugle, l'une versus MABTHERA et RITUXAN chez des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active en échec à au moins un anti-TNF α et la deuxième versus RITUXAN chez des adultes atteints de lymphome folliculaire CD20+ avancé (stade III ou IV d'Ann Arbor).

Ces études comportent une deuxième phase (en cours) au cours de laquelle sont évaluées l'équivalence (dans la PR) ou la non-infériorité (dans le lymphome folliculaire) de TRUXIMA par rapport aux produits de référence. Seules les données intermédiaires sont disponibles pour cette phase.

Dans la PR, TRUXIMA a démontré son équivalence par rapport aux produits de référence en termes de variation du score moyen DAS28 à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (critère principal de jugement) en tenant compte d'un intervalle d'équivalence de +/- 0,60 pour la différence entre les traitements : $-2,14 \pm 0,177$ dans le groupe TRUXIMA versus $-2,09 \pm 0,176$ dans le groupe combiné produits de référence soit une différence de $-0,05$, $IC_{95\%} = [-0,29 ; 0,20]$ (population d'efficacité⁴, résultat confirmé dans la population totale randomisée).

Dans le lymphome folliculaire, le critère de jugement principal d'efficacité est le pourcentage de réponses globales après 8 cycles de traitement (fin de la phase 2). Seuls les résultats après 4 cycles de traitement (fin de la phase 1) sont disponibles pour ce rapport intermédiaire. Dans la population ITT, le pourcentage de réponses globales après 4 cycles de traitement a été de 84,7 % dans le groupe TRUXIMA et de 82,3 % dans le groupe RITUXAN selon la lecture centrale. Parmi les patients répondeurs en termes de réponse globale, la majorité ont eu une réponse partielle (74,6 % dans le groupe TRUXIMA et 64,5 % dans le groupe RITUXAN).

Dans les deux études, les profils de tolérance de TRUXIMA et des produits de référence ont été similaires avec principalement des réactions liées à la perfusion et des infections des voies

⁴ Population d'efficacité définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et eu au moins une mesure disponible excluant ceux ayant eu une déviation majeure au protocole.

respiratoires et urinaires. Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté au cours des deux études. Un cas de tumeur maligne a été observé chez un patient atteint de lymphome folliculaire traité par RITUXAN. Un cas de décès suite à un syndrome de lyse tumorale a été observé chez un patient traité par TRUXIMA pour un lymphome folliculaire.

Par conséquent, TRUXIMA apporte une réponse partielle au besoin de santé public au même titre que MABTHERA son produit biologique de référence.

07.4 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Lymphome non hodgkinien

LNH indolents

Les patients asymptomatiques sans forte masse tumorale (20 à 30 % des cas) relèvent d'une surveillance régulière.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performans status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive. Le traitement comporte une polychimiothérapie (de type CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone) et un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab). En l'absence de réponse ou en cas de récurrence rapide (6 mois), un protocole de deuxième ligne est proposé.

Concernant le lymphome folliculaire, les recommandations européennes de l'ESMO datant de 2014 préconisent l'utilisation de la bendamustine en 2^{ème} ligne (en association avec le rituximab [si la durée de réponse à la première ligne de traitement incluant un anticorps monoclonal était supérieure à 6 mois]), dans le traitement des LNH indolents avec ou sans une « forte » masse tumorale, à un stade disséminé III ou IV, quel que soit l'âge du patient⁵.

Un retraitement par rituximab permet d'obtenir un taux de réponse significatif et l'utilisation de la bendamustine est actuellement préconisée dans le cadre d'association au rituximab en seconde ligne. De ce fait, la place de la monothérapie par bendamustine est devenue très restreinte.

LNH agressifs

En première ligne de traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, les schémas de chimiothérapie comprennent un protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et corticoïdes) ou ACVBP (doxorubicine, vinéesine, cyclophosphamide, bléomycine et prednisolone) associé au rituximab.⁶

Entre 20 et 50 % des patients ne répondent pas au traitement de première ligne (maladie réfractaire primaire) ou rechutent à l'issue de ce traitement. Chez ces patients, il convient de proposer un traitement dit de « rattrapage » (chimiothérapie de deuxième ligne) si une réponse est obtenue avec ce traitement de rattrapage les patients sont considérés comme chimiosensibles et un traitement de consolidation peut être proposé représenté, pour les patients éligibles, par une intensification thérapeutique. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie à haute dose

⁵ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 25, iii76–iii82 (2014).

⁶ Tilly H., Gomez da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:v116-v125

(intensification) avec autogreffe de cellules souches sont : maladie chimiosensible, indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et âge < 65 à 70 ans.

Les autres patients qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe, en raison de l'âge, mais ont une maladie chimiosensible ne reçoivent pas d'autres traitements et sont surveillés, ceux qui n'ont pas répondu au traitement de rattrapage de deuxième ligne peuvent recevoir une chimiothérapie de troisième ligne comme le pixantrone. A ce stade de la maladie, aucune chimiothérapie (monothérapie ou association) n'est considérée comme un standard. Le pixantrone (PIXUVRI) constitue un traitement de 3^{ème} ou de 4^{ème} ligne du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B chez des patients réfractaires aux traitements antérieurs ayant inclus une autogreffe si celle-ci était indiquée.

08.2 Leucémie lymphoïde chronique

Selon les recommandations de la Société Française d'Hématologie (SFH) de 2012, les options thérapeutiques en première ligne de traitement de la LLC sont :

- Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) constitue le traitement de référence.
- Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil (Clb) en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne. Bien que ce médicament soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10 %). Ainsi, l'ajout du rituximab au Clb (protocole R-Clb) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12 %.

Les alternatives disponibles sont :

- des traitements à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine [à dose réduite : 20 mg/m² ou 25 mg/m²/jour] + cyclophosphamide [R-FC], ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Toutefois, les données existantes chez les patients avec comorbidités sont limitées pour ces associations et les résultats en termes de réponse et de survie globale, hétérogènes.
- la bendamustine.

Les recommandations européennes de l'ESMO datent de 2011 et préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines⁷ de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

- obinutuzumab + chlorambucil
- ofatumumab + chlorambucil
- rituximab associé au chlorambucil ou à la bendamustine.

L'obinutuzumab (GAZYVARO) a une AMM en première intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose. Aucune donnée de comparaison n'est disponible entre l'obinutuzumab et la bendamustine dans ce groupe de patients. Selon les experts, la bendamustine est actuellement utilisée principalement dans le cadre d'association à d'autres molécules comme le rituximab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.

08.3 Polyarthrite rhumatoïde

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion du

⁷ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

récepteur solubles, en association au méthotrexate. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les anticorps monoclonaux ou protéines de fusion du récepteur solubles, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'étanercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. Ils peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA) : l'abatacept et le tocilizumab ont l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX et aussi en cas d'échec d'au moins un anti-TNF. Le rituximab quant à lui n'a l'AMM qu'en cas d'échec à au moins un anti-TNF.
- l'anakinra, inhibiteur de l'interleukine 1 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres médicaments biologiques.

08.4 Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

En 1^{re} 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^{re} 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^e 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 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).

Ainsi, la forme orale de cyclophosphamide ne doit désormais être prescrite qu'en 3^e ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab.

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 GFEV^{Erreur ! Signet non défini.} 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 PNDS^{Erreur ! Signet non défini.} 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

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.

08.5 Bonnes pratiques de prescription des médicaments biosimilaires

Selon le rapport de l'ANSM relatif aux biosimilaires⁸ : « Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. »

La Commission de la transparence comme l'ANSM rappelle qu'afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques et d'assurer la sécurité du patient, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

⁸ ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Lymphome non hodgkinien

- ▮ Le lymphome non-hodgkinien folliculaire est une affection d'évolution lente avec une survie médiane de 8 à 10 ans qui engage le pronostic vital. Le lymphome agressif diffus à grandes cellules B est constamment fatal en l'absence de traitement.
- ▮ TRUXIMA est un traitement d'induction ou d'entretien à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention en fonction des situations cliniques définies par l'AMM.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour TRUXIMA par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.2 Leucémie lymphoïde chronique

- ▮ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet) engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour TRUXIMA par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.3 Polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de fond.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour TRUXIMA par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.4 Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

- ▮ 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.
- ▮ TRUXIMA est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité 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.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour TRUXIMA par rapport à MABTHERA dont il est le biosimilaire.

9.1.5 Conclusion

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRUXIMA 500 mg, solution à diluer pour perfusion est important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.

09.3 Population cible

9.3.1 Lymphome non hodgkinien

La population cible de TRUXIMA dans cette indication est définie par les patients ayant :

- un lymphome folliculaire de stade III-IV, en association à une chimiothérapie
- un lymphome folliculaire, en traitement d'entretien répondant à un traitement d'induction (étant donné qu'il s'agit des mêmes patients, ils seront comptabilisés qu'une seule fois)
- un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

• Lymphome folliculaire

Traitement de 1^{ère} ligne :

En 2011, en France, le nombre de nouveaux cas de LNH était estimé à 11 600⁹. Les lymphomes folliculaires représentent 25 à 30 % des LNH¹⁰, soit 2 900 à 3 480 patients). Le diagnostic est posé dans près de 80 % des cas à un stade III-IV (soit entre 2 320 à 2 720 patients). Les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante relèvent d'une surveillance régulière (20 % à 30 % des cas), un traitement serait donc instauré dans 70 à 80 % des cas (soit entre 1 624 et 2 176 patients).

La population cible de TRUXIMA en première ligne de traitement dans le lymphome folliculaire serait donc estimée entre 1 620 et 2 180 patients par an.

• Lymphome diffus à grandes cellules B

Traitement de 1^{ère} ligne :

Le lymphome diffus à grandes cellules B compte pour 30 à 40 % de l'ensemble des LNH⁸ (soit 3 480 à 4 640 nouveaux cas pour l'année 2011).

⁹ Institut national du cancer INCa. La situation du cancer en France en 2012.

<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>

¹⁰ HAS. Guide des affections longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. 2012.

La population cible de TRUXIMA 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 est donc estimée entre 3 480 et 4 640 patients par an.

Au total, la population cible de TRUXIMA dans l'ensemble de ses indications dans le LNH est estimée entre 5 000 et 6 800 patients par an.

9.3.1 Leucémie lymphoïde chronique

La population cible correspond aux patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en première ligne¹¹ et en deuxième lignes de traitement¹².

En 2012, l'incidence de la LLC a été estimée à 4 464. Sur la période 1980-2010, une augmentation dans le temps du taux d'incidence « standardisé » de 1 à 2 % a été observée. Sur cette base, l'incidence en 2017 peut être calculée et estimée entre 4 692 et 4 927. Les stades B et C représentent près de 45 % des cas soit entre 2 111 et 2 217.

La population en 1^{ère} ligne de traitement peut donc être estimée entre 2 111 et 2 217.

Parmi les patients traités en 1^{ère} ligne, 78 % évolueront vers une LLC en rechute ou seront réfractaires aux traitements. Le nombre de patients en seconde ligne peut donc être estimé entre 1 647 et 1 729. En accord avec les recommandations de prise en charge de la LLC, la part des patients avec délétion 17p (10 % des cas) doit être déduite de cette quantification.

Par conséquent, la population en 2^{ème} ligne peut être estimée entre 1 631 et 1 712.

Au total, la population cible de TRUXIMA dans la LLC peut être estimée entre 3 742 et 3 929.

9.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

La population cible de TRUXIMA dans cette indication est définie par les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

Selon une estimation faite par l'assurance maladie en 2016, la PR touche environ 200 000 personnes¹³.

Selon les avis d'experts, 45 % à 60 % des patients sont traités par méthotrexate, soit entre 90 000 et 120 000 personnes.

Environ 18 % des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement. La population cible des anti-TNF dans cette indication serait comprise entre 16 200 et 21 600 patients.

Selon les experts, 1/3 des patients qui sont traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance. Ainsi, dans cette indication, **la population cible de TRUXIMA peut être estimée entre 5 400 et 7 200 patients.**

¹¹ HAS. Avis de transparence MABTHERA. 25/05/2011

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/mabthera_-_ct-9841.pdf

¹² HAS. Avis de transparence MABTHERA. 18/07/2012

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_llc_18072012_avis_ct12226.pdf

¹³ Ameli-sante.fr. Polyarthrite rhumatoïde. MAJ 20/05/2016

<http://www.ameli-sante.fr/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-que-la-polyarthrite-rhumatoïdenbsp.html>

9.3.2 Granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM)

La prévalence des GPA en France, en 2014 est estimée à 30-45/1 000 000 habitants par le Groupe Français d'Etude des Vasculaites¹⁴. 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 ans¹⁵, 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 habitants¹⁶.

Ainsi, la population cible de TRUXIMA 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^{14,17} **Erreur ! ignet non défini.** Il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 6 % par an. L'incidence annuelle est d'environ 10/1 000 000¹⁶.

Ainsi, la population cible de TRUXIMA 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.

La population cible de TRUXIMA 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.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁴ Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vasculaites, GFEV, <http://www.vasculaites.org/>.

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.

¹⁶ Site en ligne orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>,

¹⁷ HAS. Guide affection de longue durée, Vasculaites nécrosantes systémiques, Protocole national de diagnostic et de soins, Novembre 2007.