



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

rituximab

RUXIENCE 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion

Mise à disposition d'un biosimilaire

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique et le pemphigus vulgaris (pour plus de précisions, cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au princeps (MABTHERA 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité RUXIENCE (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion.

Cette spécialité est un biosimilaire de la spécialité de référence MABTHERA (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué 2 biosimilaires de MABTHERA (rituximab) : il s'agit des spécialités TRUXIMA (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion (avis de la Commission du 19/04/2017 et du 19/07/2017) et RIXATHON (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion (avis de la Commission du 27/09/2017) et a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités était important dans l'ensemble des indications de leur AMM.

RUXIENCE (rituximab) a obtenu son AMM le 1^{er} avril 2020 dans l'ensemble des indications de la spécialité de référence MABTHERA (rituximab) déjà évaluées par la Commission, cf. « 02. Indications thérapeutiques ». Dans le cadre de l'évaluation de MABTHERA (rituximab) par la Commission de la transparence, le SMR par cette spécialité a été jugé important pour l'ensemble des indications de l'AMM.

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

Les spécialités biosimilaires RUXIENCE, TRUXIMA et RIXATHON, à base de rituximab, sont identiques du point de vue de la forme pharmaceutique, du dosage, de la voie d'administration et des indications thérapeutiques.

A noter que la spécialité de référence MABTHERA (rituximab) existe également sous la forme d'une solution pour injection sous-cutanée en dosage de 1 400 mg et 1 600 mg. Ces présentations ne disposent pas, à ce jour, de médicament biosimilaire.

Par ailleurs, la spécialité MABTHERA (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion dispose de l'AMM dans deux indications pédiatriques :

- en association aux glucocorticoïdes, chez les patients âgés de 2 à 18 ans, dans le traitement de la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique, sévères et actives.
- en association à une chimiothérapie, chez les patients âgés de 6 mois à 18 ans non précédemment traités, présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B CD20 positif, un lymphome de Burkitt ou leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) ou un lymphome Burkitt-like.

Ces deux indications pédiatriques n'étant pas incluses dans l'AMM des biosimilaires, elles ne sont pas concernées par le présent avis.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

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

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

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

- Ruxience 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 rituximab, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par rituximab en association à une chimiothérapie.

Polyarthrite rhumatoïde

- Ruxience 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 Ruxience, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

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

Pemphigus vulgaris

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

03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES

La demande d'inscription du biosimilaire RUXIENCE (rituximab) repose sur trois études cliniques :

Une étude d'équivalence pharmacocinétique de phase I/II (B3281001) randomisée (1/1/1), en double aveugle, évaluant RUXIENCE (rituximab) versus MABTHERA (rituximab en provenance de l'Union Européenne) et versus RITUXAN (rituximab en provenance des Etats-Unis), chez 220 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement de fond à base de méthotrexate et ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF α . Cette étude a démontré l'équivalence pharmacocinétique de RUXIENCE (rituximab) par rapport à MABTHERA (rituximab), en termes de concentration sérique maximale et d'aire sous la courbe du temps zéro extrapolée à l'infini, co-critères de jugement principaux de l'étude. En effet, les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du rapport des moyennes de chacun des co-critères ont été comprises entre les marges prédéfinies d'équivalence de [80-125%], avec respectivement pour RUXIENCE (rituximab) et MABTHERA (rituximab) : $C_{max} = 453 \pm 153 \mu\text{g/mL}$ versus $C_{max} = 422 \pm 111 \mu\text{g/mL}$ et $ASC_{0-\infty} = 213\ 000 \pm 90\ 400 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ versus $ASC_{0-\infty} = 200\ 000 \pm 74\ 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.

Une étude de suivi (B3281004) de l'étude d'équivalence pharmacocinétique précédente, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de RUXIENCE (rituximab) chez 185 patients de l'étude B3281001, ayant été inclus soit dans le groupe RUXIENCE (rituximab), soit dans le groupe MABTHERA (rituximab) ou RITUXAN (rituximab) et pour lesquels un passage au traitement RUXIENCE (rituximab) a été instauré dans le cadre de cette étude de suivi.

Une étude de phase III (B3281006) randomisée, en double aveugle, évaluant l'équivalence en termes d'efficacité et la tolérance de RUXIENCE (rituximab) versus MABTHERA (rituximab) dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints d'un lymphome folliculaire CD20-positif de faible charge tumorale. L'équivalence de RUXIENCE (rituximab) par rapport à MABTHERA (rituximab) a

été démontrée en termes de taux de réponse globale objective (TRG) évaluée par un comité de revue centralisée (critère de jugement principal de l'étude défini par une réponse complète ou partielle à la semaine 26) chez 394 patients : TRG = 75,5 % dans le groupe RUXIENCE versus 70,7 % dans le groupe MABTHERA. La différence a été estimée à 4,7 % et son intervalle de confiance IC_{95%} : [-4,2 % à 13,5 %] était compris dans l'intervalle d'équivalence pré-spécifié de [-16,0 % à 16,0 %], en accord avec les exigences de l'EMA.

Concernant les données de tolérance de ces études, la nature, la fréquence des événements indésirables et l'immunogénicité, ont été comparables entre le biosimilaire et la spécialité de référence.

Aucune étude n'a été réalisée dans les autres indications. L'AMM de RUXIENCE (rituximab) a été étendue aux autres indications de MABTHERA (rituximab), à l'exception des indications pédiatriques, par extrapolation des données de bioéquivalence pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par RUXIENCE 100 mg et 500 mg (rituximab), 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.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament biologique de référence, MABTHERA 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 27 mai 2020
Présentations concernées	<u>RUXIENCE 100 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boite de 1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 302 059 4 5) <u>RUXIENCE 500 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boite de 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 302 060 0 3)
Demandeur	PFIZER PFE FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 1 ^{er} avril 2020 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie ou en dermatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
Code ATC	L01XC02